

## ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Алексеев С.М.<sup>1</sup>, Прошаев К.И.<sup>2</sup>, Ильницкий А.Н.<sup>2</sup>, Полторацкий А.Н.<sup>3</sup>, Смагина М.В.<sup>4</sup>, Горелик С.Г.<sup>5</sup>, Волков Д.В.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Москва;

<sup>2</sup>АНО НИМЦ «ГЕРОНТОЛОГИЯ», г. Москва;

<sup>3</sup>Институт пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург;

<sup>5</sup>Национальный исследовательский университет «БелГУ», г. Белгород, Россия (308015, г. Белгород, ул. Победы 85), e-mail: volkov@bsu.edu.ru.

Проведен анализ осложнений, возникающих при химиотерапии у больных пожилого возраста со старческой астенией. Подробно рассмотрены и проанализированы токсическое действие химиотерапии на работу желудочно-кишечного тракта, кроветворную, сердечно-сосудистую, дыхательную, мочевыделительную, нервную системы. Выделены группы критериев, в соответствии с которыми базируется выбор лечебной тактики. Показана тесная взаимосвязь влияния синдромов старческой астении на усугубление течения осложнений химиотерапии. Таким образом, выбор оптимальной лечебной тактики у пожилых онкологических пациентов должен складываться из осуществления мероприятий по профилактике развития побочных реакций и осложнений и коррекции развившейся токсичности с решением вопроса о необходимости модификации режима химиотерапии. Адекватная оценка функциональных резервов организма способствует выработке оптимальной лечебной тактики с учетом индивидуальных особенностей гериатрического больного – проведении специализированного гериатрического осмотра, выявлении гериатрических синдромов и степени их возможного влияния на риск возникновения осложнений химиотерапии с целью их своевременного предупреждения.

Ключевые слова: осложнения химиотерапии, старческая астения, пожилой возраст.

## SIDE EFFECTS OF CHEMOTHERAPY AT FRAILTY PATIENTS

Alekseev S.M.<sup>1</sup>, Prashchayev K.I.<sup>2</sup>, Initskiy A.N.<sup>2</sup>, Poltoratsky A.N.<sup>3</sup>, Smagina M.V.<sup>4</sup>, Gorelik S.G.<sup>5</sup>, Volkov D.V.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>FSBI «Research institute of oncology named after N.N. Petrov» Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

<sup>2</sup>ANO "Research Medical Center, "Gerontology", Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Institute of pulmonology of Saint Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg;

<sup>4</sup> St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg;

<sup>5</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod State National Research University», Belgorod, Russian Federation (308015, Pobedi street, 85), e-mail: volkov@bsu.edu.ru.

The analysis of the complications of chemotherapy at elderly patients with a frailty was carrying out. Toxic effect of chemotherapy action on gastrointestinal tract, hematopoietic, cardiovascular, respiratory, urinary and nervous systems was research in detail. It has been shown the criteria on which treatment policy are based. Also authors proved the close interrelation between frailty syndromes and course of complications of chemotherapy. Thus, choosing the most effective tactic of treatment at elderly oncology patients has to consist of methods of prophylaxis of chemotherapy side effects and complications, and correction of its regimen. The adequate assessment of functional reserves of an human body promotes elaboration of optimal tactics of treatment taking into account specific features of the geriatric patient – carrying out specialized geriatric survey, identification of geriatric syndromes and extent of their possible influence on risk of emergence of complications of a chemotherapy for the purpose of their well-timed prevention.

Keywords: chemotherapy side effects, frailty, elderly patients.

Старение человека – неуклонно прогрессирующий закономерный процесс, который начинается с момента рождения и в течение всей жизни вызывает нарушения структуры и функции всех систем и органов человеческого организма. Инволютивные и дегенеративные

возрастные процессы влекут за собой изменения ряда физиологических показателей, приводящих к уменьшению резервных и приспособительных возможностей организма, формированию болезней ассоциированных с возрастом. В этой связи, все большую актуальность приобретает изучение взаимосвязи между старением и развитием онкологических заболеваний [5, 12, 13, 24, 26].

Неблагоприятное влияние на течение инволютивных процессов и на соматическую патологию оказывает не только онкологическое заболевание – значительно усугубляет ситуацию возникающие во время химиотерапии осложнения и побочное действие противоопухолевых препаратов. Таким образом, химиотерапия у больных пожилого и старческого возраста сопровождается большей частотой и степенью выраженности осложнений [6, 35, 37].

Лечебный эффект химиотерапии (процент пациентов с полными и частичными ремиссиями, продолжительность времени до прогрессирования заболевания и общая выживаемость) несомненно ниже у пожилых больных с хроническими заболеваниями, в сравнении с молодыми пациентами. Объяснением тому являются возрастные особенности организма [2].

Сопутствующие заболевания, так же как и функциональный статус, служат независимым неблагоприятным прогностическим фактором, отрицательно влияющим на общее состояние и продолжительность жизни пожилых больных, а также снижают толерантность к химиотерапии. Наиболее значимые: коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, почечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, сосудистые осложнения сахарного диабета, артриты, анемии [17, 19, 29].

Побочные реакции и осложнения при химиотерапии целесообразно делить на – ранние и поздние. Ранние токсические реакции наблюдаются в первые три дня или сразу после введения препарата. К ним относят тошноту, рвоту, энтерит, цистит, диарею, флебит, дерматит и другие осложнения. При этом сходство токсических реакций затрудняет определение вещества, вызвавшего, тот или иной эффект, поэтому необходимо учитывать более характерные для каждого препарата осложнения и возможное потенцирование токсического эффекта противоопухолевых препаратов. Поздние реакции (через 8–13 дней) характеризуются в основном лейкопенией, реже нарушается тромбоцитопоз. Некоторые препараты при этом могут вызывать алопецию, а также обострение стенокардии [20, 21, 23, 25].

Однако, рассматривая осложнения химиотерапии у пожилых больных, следует обратиться к определению старческой астении, все чаще встречающейся в последнее время у

пожилых людей и не только, которая может осложнять течение постхимиотерапевтического периода.

Старческая астения («старческое одряхление», «старческая дряхлость», англ. frailty) – это специфическое состояние, которое может развиваться у человека пожилого и старческого возраста, и характеризуется такими симптомами как похудание, когда наблюдается снижение массы тела темпом не менее чем 4,5 кг/год; нарушение походки; снижение мышечной силы и развитие выраженной саркопении; развитие когнитивных расстройств и снижение мотивации, утрата прежних жизненных интересов; низкий уровень двигательной активности [11].

Развитие старческой астении приводит к снижению качества жизни человека, при этом данный синдром может наступать в разные возрастные периоды человека, находящегося в возрасте старше 60 лет. Наступление старческой астении генетически запрограммировано, но оно может быть ускорено при развитии так называемых гериатрических синдромов, которых насчитывается более шестидесяти пяти [18]. Однако в контексте вопроса о влиянии старческой астении на течение постхимиотерапевтического периода у пожилых людей наибольший интерес вызывают: амнезия, анорексия, апатия, аспирационный синдром, брадикинезия, гипобулия, гипомобильность, головокружение, дегидратация, дезориентация во времени и пространстве, депрессия, дизурия, диспепсия, дисфагия, инсомния, контрактуры, мальнутриция, нарушения походки, зрения, слуха, синдромы насилия над стариками, нестабильности и падения, низкого уровня двигательной активности, одиночества, ортостатической гипотензии, обстипации, падения, паранойяльный синдром, похудание, развитие когнитивных расстройств и снижение мотивации, саркопения, хронический болевой синдром и др.

Проявления осложнений химиотерапии, а также «гериатрических синдромов», характерных для старческой астении, достаточно схожи. Мало того, наличие вышеуказанных синдромов может потенцировать усугубление имеющихся осложнений постхимиотерапевтического периода.

Токсическое действие на гемопоэз – наиболее частый побочный эффект химиотерапии. Угнетая ростки кроветворения противоопухолевые препараты, вызывают снижение показателей гранулоцитарного, тромбоцитарного и реже эритроидного ростка. Проявлениями чего являются: анемии различного генеза, нейтропения и тромбоцитопения [1, 16, 17]. Эти токсические проявления зависят непосредственно от разовой и суммарной доз препарата и интенсивности лечения. Повышенная чувствительность кроветворной системы к противоопухолевому препарату, поражение метастазами паренхиматозных органов и костного мозга, сопутствующие опухолевому процессу осложнения могут привести к

нарушению прямой зависимости между степенью угнетения кроветворения и количеством препарата [20, 21, 25, 34]. Особенно важным для лиц пожилого возраста является неспособность костного мозга эффективно отвечать на кровопотерю или другой стресс [14, 15]. В связи с этим, при отсутствии соответствующей терапии и развитии анемии возможны кратковременные потери сознания, а также учащение падений, что ведет к повышению травматичности и особенно характерно для больных со старческой астенией. В таких случаях, для предупреждения подобных состояний, помимо основных мероприятий, направленных на коррекцию анемии, необходимо включать мероприятия по профилактике падений.

Американское общество клинических онкологов (ASCO) рекомендует на первом этапе ведения больных с анемией исключить ее обратимые причины (недостаток питательных факторов, кровопотери, гемолиз, опухолевая инфильтрация костного мозга). Для купирования анемии по критериям ВОЗ (при снижении гемоглобина до II степени и ниже) можно использовать эритроцитную массу, также эффективно применение эритропоэтина в сочетании с препаратами железа [14, 15, 17, 32]. Особенно тщательный мониторинг гемоглобина необходим у пожилых пациентов, у которых восполнение уровня гемоглобина необходимо с 90–100 г/л для предотвращения функциональных нарушений, а также развития синдрома падений вследствие развития анемии. Поддержание нормального уровня гемоглобина не только обеспечивает нормальное функционирование жизненно важных органов (особенно у лиц пожилого возраста), но и способствует улучшению результативности медикаментозного лечения.

Исследования показывают, что риск инфекционных осложнений при числе нейтрофилов в крови менее  $0,5 \times 10^9$  /л превышает 50 %. Также к факторам риска относятся: сопутствующий иммунодефицит, длительность нейтропении, наличие повреждений кожи и слизистых оболочек (мукозит, раны, трещины), постоянные в/в катетеры, сопутствующие хронические инфекции. С целью снижения риска развития инфекции и предотвращения инвазии флоры с кожи, слизистых оболочек дыхательных путей и алиментарного тракта рекомендуется профилактическое применение противомикробных препаратов. Использование современных центральных венозных катетеров, соблюдение правил асептики и антисептики снижают риск развития катетерной инфекции [17, 22, 39].

Многие противоопухолевые препараты оказывают токсическое действие на желудочно-кишечный тракт, обуславливая развитие тошноты, рвоты, мукозитов (стоматиты, эзофагиты, энтериты), диареи, запора, гепатотоксичности [23, 42]. Возрастные изменения со стороны желудочно-кишечного тракта проявляются снижением моторики, секреции, уменьшением

количества функционально активных клеток и абсорбции, что необходимо учитывать при химиотерапии у больных пожилого и старческого возраста [15, 17].

Тошнота и рвота – часто встречающиеся и субъективно наиболее тягостные проявления химиотерапии, кроме того они нередко служат причиной отказа от лечения. Высокодозиметная терапия также может сопровождаться дегидратацией, анорексией, электролитными нарушениями и желудочным кровотечением вследствие надрывов слизистой (синдром Мэллори–Вейсса) [9, 34, 43].

При этом у больных со старческой астенией наличие анорексии, хронического болевого синдрома, дегидратации, диспепсии, мальнутриции, обстипационного синдрома может усиливать неблагоприятные проявления тошноты и рвоты в постхимиотерапевтическом периоде, потенцируя развитие осложнений, а также приводить к развитию контрактур и похуданию.

Диарея возможна при токсическом энтероколите, которая может быть как ранняя, так и поздняя, и по принципам лечения не отличается от других видов воспаления оболочки желудочно-кишечного тракта. При появлении признаков некротической энтеропатии возможно парентеральное питание и исключение приема препаратов внутрь. Продолжающаяся более 48 ч диарея требует инфузионной терапии для восполнения объема циркулирующей крови и компенсации электролитных нарушений и возникающей при этом дегидратации. Данный факт необходимо учитывать в особенности у больных старческой астенией, у которых имеется синдром дегидратации в той или иной степени выраженности с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. Быстрейшая коррекция диареи является особенно важной у пожилых больных с целью предупреждения развития похудения.

Болевой синдром, который у больных старческой астенией, наиболее часто протекает в виде синдрома хронической боли, требует назначения анальгетиков и спазмолитиков. При отсутствии адекватной терапии, а также не купирующегося болевого синдрома, возможно развитие депрессии.

Одним из осложнений течения постхимиотерапевтического периода являются запоры, которые возникают при нейротоксическом действии цитостатиков (винкаалкалоиды, этопозид, цисплатин) [17, 31, 41]. У больных со старческой астенией они могут осложняться наличием обстипационного синдрома, что необходимо также учитывать при проведении химиотерапии. Наиболее целесообразно в данных случаях назначение прозерина в сочетании с послабляющей диетой.

Противоопухолевые препараты могут по-разному воздействовать на сердечно-сосудистую систему, в связи, с неодинаковым механизмом кардиотоксичности. Выделяют

ранние и поздние осложнения. К ранним проявлениям кардиотоксичности относятся: падение АД, синусовая тахикардия, аритмия, левожелудочковая дисфункция, боль в области сердца, и специфические изменения на ЭКГ. Позже проявляются синдромы миокардита и перикардита, нарушение ритма, функциональные левожелудочковые нарушения, вплоть до инфаркта миокарда. Способствуют и (или) усугубляют осложнения следующие факторы: возраст старше 60 лет и наличие сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. Возрастные изменения включают в себя: уменьшение числа миокардиоцитов (их некроз и апоптоз), склероз и кальциноз аортального, митрального клапанов, диффузный субэндокардиальный и миокардиальный фиброз, увеличение содержания интерстициального коллагена, гипертрофию левого желудочка, изменения проводящей системы сердца (потеря пейсмекеровских клеток – водителей ритма), сужение просвета, потеря эластичности коронарных сосудов и аорты, развитие атеросклеротических бляшек, увеличение систолического артериального давления [9, 14, 15, 36]. При необходимости химиотерапия проводится на фоне симптоматической кардиальной терапии, коррекции доз и использование дексразоксана с целью предупреждения кардиотоксичности. У больных старческой астенией кардиотоксические эффекты могут усиливаться наличием ортостатической гипотензии. При этом значительно возрастает риск падений.

Легочная токсичность встречается с частотой до 20 %. Факторами риска являются сопутствующая легочная патология (пневмония, пневмосклероз) и пожилой возраст (частота легочных осложнений в 70 лет в 3 раза выше, чем в 40 лет), т.к. с возрастом бронхолегочная система претерпевает разнообразные морфологические и функциональные изменения, объединяемые понятием «сенильное легкое». Выделяют несколько форм легочной токсичности: облитерирующий бронхолит, пневмонит, веноокклюзивные нарушения, острая дыхательная недостаточность, отек легких, при проявлении которых, препарат, вызвавший легочную токсичность, отменяется с последующим назначением кортикостероидов, сульфаниламидов, бронхолитиков, витаминов (А, С, Е) и др. [23, 40, 43], с целью профилактики легочных осложнений – обеспечение адекватной динамики мокроты в дыхательных путях [7].

Поражение мочевыводящей системы при химиотерапии встречается в виде: нефротоксичности и токсических циститов и зависит от дозы препарата, возраста, сопутствующей патологии почек [39]. Одним из наиболее стойких функциональных изменений, присущих пожилому возрасту, является снижение клубочковой фильтрации и развивающаяся дизурия. С целью предупреждения нефротоксичности у больных с повышенным риском развития рекомендуется постоянный динамический контроль за общим анализом мочи и биохимическими показателями уровня креатинина в сыворотке крови и в

моче, клиренсом креатинина, а при их возникновении – корректируются дозами используемого препарата. При лечении рекомендуется соблюдение диеты, расширенный водный режим, инстилляции противовоспалительных вяжущих средств, обезболивающих растворов, введение спазмолитиков и др. [22, 38].

Нейротоксичность может быть периферической и центральной. Наиболее часто наблюдается полинейропатия – более 30 %, остальные виды нейротоксичности составляют – 7–5 % наблюдений. Периферическая нейротоксичность представлена периферическими вегетативными нарушениями (запор, холинергический синдром, синдром Рейно), дистальной (мононейропатия, ретикулопатия и полинейропатия – сенсорная, рефлекторная, сенсомоторная) и краниальной периферической нейротоксичностью (нейропатия тройничного или слухового нерва). Центральная нейротоксичность может проявляться двигательными нарушениями (пирамидными, мозжечковыми, экстрапирамидными), нарушениями уровня сознания (сонливость, обмороки), вегетативными и психовегетативными нарушениями (вегетативные кризы, тревога, депрессия, астения), головной болью и нарушением памяти и ментальности [14, 30]. Достаточно большое влияние постхимиотерапевтическая нейротоксичность может оказывать на больных со старческой астенией, в особенности, если у данных больных присутствуют такие синдромы, как амнезия, апатия, аспирационный синдром, брадикинезия, гипобулия, гипомобильность, головокружение, дезориентация во времени и пространстве, депрессия, дисфагия, инсомния, нарушение походки, зрения, слуха, нестабильность и падения, паранойяльный синдром, развитие когнитивных расстройств и снижение мотивации. Наличие нейротоксических реакций после химиотерапии усиливает клинику вышеописанных синдромов. Общепринятых схем лечения нейротоксичности нет. Терапия эмпирическая. Лечение более выраженных нейропатий осуществляется под наблюдением специалиста-невролога [16, 17, 19].

Для уменьшения токсичности химиотерапии у пожилых онкологических больных Balducci L., Yates J. рекомендовали следующие основные мероприятия: всесторонняя и полноценная оценка функционального состояния пациентов, выбор дозы для первого цикла химиотерапии с учетом уровня клубочковой фильтрации (клиренса креатинина), поддержание гемоглобина на уровне 12 г/дл (при необходимости с помощью эритропоэтина), использование гемопоэтического фактора роста у пациентов старше 70 лет при применении комбинированной химиотерапии. Кроме того, с целью снижения риска токсичности, вызванной цитостатиками, следует прибегать к различным методам: коррекция доз, профилактическая сопутствующая терапия, пролонгированные инфузии, введение колониестимулирующих факторов, использование антидотов [14, 27, 28].

С целью общей профилактики возможно применение биологической детоксикации, основные принципы которой базируются на активизации естественных физиологических процессов, что является результатом трёх взаимодействующих механизмов: 1) биологической трансформации токсинов через монооксидазную систему печени; 2) разведения и связывания токсинов аутогемоделицией и иммунными процессами; 3) элиминации токсинов почками, печенью, желудочно-кишечным трактом и кожей. Все методы детоксикации можно разделить на 1) экстракорпоральные (плазмаферез, ксеноперфузия, экстракорпоральная фотомодификация крови) и 2) интракорпоральные (энтеросорбция, внутрисосудистая фотомодификация крови, непрямо́е электрохимическое окисление крови) [3, 4, 7].

Особенности функционального состояния пожилых людей объясняются не только изменениями, неизбежно происходящими в процессе старения, но и болезнями адаптации, неразрывно с ними связанными [10].

В настоящее время не существует единых стандартизованных критериев отбора пожилых онкологических больных для химиотерапии. Шкалы, традиционно используемые в гериатрии, не адаптированы для онкологических заболеваний, а шкалы оценки функционального состояния больного, применяемые в онкологии, не учитывают возрастные изменения. Попыткой решить эту проблему является использование многофакторной гериатрической шкалы оценки (CGA) для решения вопроса о назначении химиотерапии онкологическому больному пожилого возраста.

Balducci и Extrmann предлагают подразделять больных с учетом критериев на три группы, в соответствии с которыми базируется выбор лечебной тактики.

1. Пожилые больные, ведущие активный образ жизни, самостоятельно обслуживающие себя, имеющие адекватный интеллектуальный уровень, без тяжелых сопутствующих заболеваний, гериатрических синдромов и полипрагмазии. Лечебная тактика: пациентам данной категории возможно назначение стандартных режимов химиотерапии.

2. Пожилые больные, частично нуждающиеся в посторонней помощи и страдающие двумя и более сопутствующими заболеваниями. Лечебная тактика: если злокачественная опухоль не сокращает продолжительность жизни больного или имеет место низкая толерантность к лекарственной терапии, может быть назначена симптоматическая терапия. В тех случаях, когда злокачественная опухоль является основным заболеванием, определяющим продолжительность жизни, пациентам данной группы может быть назначена химиотерапия с исходной редукцией доз вводимых препаратов и последующей их коррекцией в зависимости от переносимости, часто используется монотерапия.



3. Больные в возрасте 85 лет и старше, пациенты, нуждающиеся в постоянной посторонней помощи хотя бы по одному из пунктов шкалы ADL (Activities of Daily Living), пожилые, отягощенные тремя и более сопутствующими заболеваниями или имеющие хотя бы один гериатрический синдром. Лечебная тактика: больные данной группы классифицируются как ослабленные, им показана только симптоматическая терапия [8, 17, 27, 28].

Больные пожилого возраста значительно различаются по физическому, психическому и интеллектуальному статусу. Это обстоятельство свидетельствует о том, что выбор лечебной тактики должен в большей степени основываться на наличии или отсутствии старческой астении.

Таким образом, выбор оптимальной лечебной тактики у пожилых онкологических пациентов – сложный и индивидуальный процесс и складывается из осуществления мероприятий по профилактике развития побочных реакций и осложнений и коррекции развившейся токсичности с решением вопроса о необходимости модификации режима химиотерапии. Адекватная оценка функциональных резервов организма способствует выработке оптимальной лечебной тактики с учетом индивидуальных особенностей гериатрического больного – проведении специализированного гериатрического осмотра, выявлении гериатрических синдромов и степени их возможного влияния на риск возникновения осложнений химиотерапии с целью их своевременного предупреждения.

Существующие данные позволяют предположить, что эффективность и токсичность химиотерапии у пожилых пациентов при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии и старческой астении сопоставима с более молодыми больными.

По этой причине возраст сам по себе не является прогнозирующим фактором эффективности и токсичности лечения. Однако стандартное лечение онкологическим больным в возрасте 70–75 лет может быть предложено только в случае отсутствия тяжелых сопутствующих заболеваний [15, 33].

Учитывая вышесказанное, химиотерапию нужно проводить в специализированном химиотерапевтическом онкологическом стационаре, где персонал должен быть обучен навыкам специализированного гериатрического осмотра, диагностике старческой астении, гериатрических синдромов и прогнозированию и выявлению осложнений в этих условиях.

### **Список литературы**

1. Айрапетова Т.Г. Многокурсовая неоадьювантная аутогемохимиотерапия в лечении местно-распространенного рака легкого: дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2006. — 187 с.
2. Алексеев С.М. Гематологические осложнения различных вариантов химиотерапии у пациентов старших возрастных групп // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 12. — С. 408-412.
3. Арсеньев А.И., Барчук А.С., Канаев С.В. Паллиативное лечение распространённого рака лёгкого // Вопросы онкологии. — 2006. — № 4. — С. 464-471.
4. Арсеньев А.И., Барчук А.С., Канаев С.В. Современные подходы к лечению некоторых осложнений при распространённом раке лёгкого // Вопросы онкологии. — 2007. — № 2. — С. 223-228.
5. Арутюнов В. А. Демографический анализ старения населения России и Санкт-Петербурга: дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 2005. — 148 с.
6. Багиров Р.Р. Рак легкого у больных молодого возраста: дис. ... канд. мед. наук. — ГУ «Российский онкологический научный центр РАМН». — М., 2010. — 125с.
7. Барчук А.С. Современные возможности паллиативного лечения рака легкого: курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным / под ред. Г.А. Новикова, В.И. Чиссова, 2000. — 251 с.
8. Бесова Н.С. Проблема химиотерапии рака легкого у пожилых больных // Клиническая геронтология. — 2005. — № 3. — С. 27-32.
9. Долгих В.Т. Опухолевый рост. Избранные лекции: учебное пособие для студентов медицинских вузов. — М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. — 81 с.
10. Ильина О.Б. Адаптационные возможности функциональных систем больных раком легкого со вторичными воспалительными изменениями: дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 251 с.
11. Ильницкий А. ., Прощаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология. — 2013. — Т. 1. — № 1. — С. 5-16.
12. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: рук-во для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 976 с.
13. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Демографические аспекты старения населения Москвы, России и стран СНГ // Клиническая геронтология. — 2008. — № 12. — С. 3-6.
14. Моисеенко В.М. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии / под ред. профессора В.М. Моисеенко, профессора А. Ф. Урманчеевой, академика РАМН К.П. Хансона. — СПб: ООО «Издательство Н-Л», 2004. — 704 с.

15. Моисеенко В. М., Проценко С. А. Химиотерапевтические аспекты лечения опухолей в пожилом возрасте // Биомедицинский журнал. — 2002. — Т 3. — С. 25-29.
16. Орел Н.Ф. Лекарственное лечение рака легкого // Пульмонология. — 2004. — № 6. — С. 6-10.
17. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. — 3-е изд., доп. и пер. — М.: Практическая медицина, 2011. — 512 с.
18. Прощаев К.И. Основные гериатрические синдромы / К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий, Н.И. Жернакова. — М., 2012. — 211 с.
19. Свиридова СП., Чухнов С. А., Мостовой С.В. Интенсивная терапия больных пожилого и старческого возраста в онкохирургии // Клиническая геронтология. — 2007. — № 10. — С. 16-25.
20. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А. Особенности диагностики и лечения рака легкого // Пульмонология. — 2008. — № 4. — С. 5-17.
21. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. — М.: ГОЭТАР Медицина, 2005. — 544 с.
22. Тропин С.В. Прогноз и профилактика послеоперационных осложнений при комбинированном лечении рака легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2008. — 22 с.
23. Хричкова Т.Ю. Механизмы развития миелотоксических эффектов в процессе противоопухолевой химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями: дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2009. — 366с.
24. Чиссов В. И. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. — 240 с.
25. Чиссов В. И. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных опухолей легкого // Терапевтический архив. — 2004. — № 10. — С. 5-13.
26. Ярыгин В.Н. Руководство по геронтологии и гериатрии: в IV т.: введение в клиническую гериатрию / под ред.: В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. — М.: ГЭОТАР - Медиа, 2005. — 783 с.
27. Balducci L., Extrmann M. Management of cancer in older person: practical approach // Onc. — 2000. — Vol. 5. — № 3 — P. 224–237.
28. Balducci L. Management of cancer in the elderly // Oncology. — 2006. — Vol. 20. — № 2. — P. 135–143.
29. Coyle V.M. Basicgenomics for practicing oncologists. In: The bethesda handbook of clinical oncology / eds. J. Abraham, J.L. Gulley. C.J. Allegra. — WoltnKluwer. — 2010. — 548 p.

30. Croteau D. Response to cancer therapy in a patient with a paraneoplastic choreiform disorder // *Neurology*. — 2001. — № 57. — P. 719-722.
31. Detterbeck F. C. Lung cancer. Special treatment issues // *Chest* 2003. — Vol. 123. — № 1. — P. 244-258.
32. Gaspar L. E. Limited small cell lung cancer (stage 1-3): observation from the NCI. ASCO, 2004. — abs. — 7042.
33. Goldstraw P. Age does not influence early and late tumor-related outcome after surgery for bronchogenic carcinoma // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — № 69. — P. 678-679.
34. Hannu N.H. A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer who were previously treated with chemotherapy. Proc. ASCO, 2003. — Vol. 22. — № 2503. — 622 p.
35. Henschke C. I. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — № 17. — P. 1763-1771.
36. Imyanitov E., Hanson K., Zhivotovsky B. Polymorphic variations in apoptotic genes and cancer predisposition // *Cell Death Differ.* — 2005. — № 12. — P. 1004–1107.
37. Mauri D. Hellenic Cooperative Oncologic Group. Non-small cell lung cancer in the young: a retrospective analysis of diagnosis, management and outcome data // *Anticancer Res.* — 2006. — № 26. — P. 3175-3181.
38. Poole C. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2002. — № 49. — P. 4097–4106.
39. Rosell R. Molecular predictors of response to chemotherapy in lung cancer // *Semin Oncol.* — 2004. — Vol. 31. — № 1. — P. 20–27.
40. Scott IV.J., Howington J., Movsas B. Treatment of stage II non-small-cell lung cancer // *Chest*. — 2003. — № 123. — P. 188-201.
41. Takamori S. A preoperative alternating chemotherapy and radiotherapy program for patients with stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer // *Cancer* 2000. — Vol. 29. — № 1. — P. 49-56.
42. The Gale Encyclopedia of Cancer: A guide to cancer and its treatment. 2-nd edition. / ed. by Jacqueline E. — Thomson Gale, 2005. — 432 p.
43. Wahby S.M., Hughes T.E. Anticancer agents. In: The Bethesda handbook of clinical oncology / eds. J. Abraham, J.L. Gulley, C.J. Allegra. — Wolters Kluwer. — 2010. — P. 559-643.

#### **Рецензенты:**

Сперанский С.Л., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Биличенко В.Б., д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением ОГБУЗ  
«Прохоровская центральная районная больница», г. Белгород.