

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО

Л. Б. Лазебник, А. Л. Вёрткин,
Ю. В. Конев, Е. Д. Ли, А. С. Скотников

СТАРЕНИЕ

Профессиональный
врачебный подход



ЭКМО

МОСКВА

2014

Лазебник Леонид Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гериатрии и профилактики Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, лауреат премии по кардиологии имени А.Л.Мясникова РАМН. Президент Научного общества гастроэнтерологов России, главный редактор журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология». В недавнем прошлом главный терапевт Департамента здравоохранения города Москвы, директор Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии.

Вёрткин Аркадий Львович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова. Заслуженный деятель науки РФ, лауреат премий Совета Министров СССР и Мэрии Москвы, Президент Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи (ННПОСМП) и Международного общества по изучению возрастной инволюции. Главный редактор рецензируемого журнала «Врач скорой медицинской помощи» и научно-практического журнала «Неотложная терапия», член международных и российских научных обществ, член Президиума Российского научно-медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Конев Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гериатрии и профилактики Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова.

Ли Елена Денисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, руководитель отделения терапии Медицинского центра Банка РФ, заслуженный врач РФ.

Скотников Антон Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова. Главный специалист, клинический фармаколог ДЗ САО города Москвы. Руководитель секции «Коморбидность» Российского научно-медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Лазебник Л. Б.

Л 17 Старение: профессиональный врачебный подход / Л.Б. Лазебник, А.Л. Вёрткин, Ю.В. Конев, Е.Д. Ли, А.С. Скотников. — М. : Эксмо, 2014. — 320 с. — (Национальное руководство).

ISBN 978-5-699-68589-9

Продолжительность жизни в XXI веке неуклонно растет. Возможно, еще несколько десятилетий, и средний возраст пожилых людей будет выражаться числом 100. В этой связи меняется задача врачей. Вылечить от старения пока что нельзя. Зато вполне реально помочь человеку максимально долго сохранять качество жизни, трудоспособность и активность. Это возможно только при комплексном подходе к проблемам старения, требующем объединения специалистов разных медицинских специальностей. Именно такой подход демонстрирует коллектив авторов книги «Старение: профессиональный врачебный подход».

Книга по-настоящему необходима лечебникам всех специальностей, чтобы не отвечать на вопросы пациентов сакраментальным «что же вы хотите, возраст!», и, безусловно, будет полезна самим пациентам, чтобы знать, какой помощи требовать от врачей.

УДК 61
ББК 5

«Среди медико-социальных проблем, стоящих перед человечеством в XXI веке, наиболее тревожащей становится постарение населения. Специалисты отмечают, что увеличение средней продолжительности жизни не является социальным достижением для большинства людей преклонного возраста. Потеря трудоспособности, болезни, ослабление родственных и социальных связей, ограничения практически во всех сферах, делают жизнь стариков безрадостной. Это положение остается справедливым даже для тех стран, где социальная политика в отношении этой группы населения признана наилучшей».

ВОЗ (2009)

Оглавление

Введение	7	Основные понятия полиморбидности и сопряженных проблем	88
ЧАСТЬ 1. СТАРЕНИЕ	9	Генезис полиморбидности	89
Глава 1. Демография	10	Естественное старение как базисная причина полиморбидности	90
Увеличение продолжительности жизни и доли пожилых в популяции	10	Патоморфоз болезней	92
Физическая убыль населения России	13	Классификация полиморбидности	95
Нуждаемость социума в труде и опыте пожилых	18	Гендерные особенности полиморбидности	104
Глава 2. Здоровье и болезнь — относительность дефиниций	30	Формирование полиморбидности в социуме	108
Здоровье и болезнь	30	Возрастные особенности полиморбидности	114
Здравоохранение и здоровосохранение	43	Ятрогении как причина полиморбидности	116
Глава 3. Физиология старения	46	Моделирование полиморбидности в эксперименте	123
Неизбежность старения	46	Глава 5. Клиника полиморбидности	125
Метаболизм старения	47	Взаимовлияние заболеваний	125
Морфология старения	50	Количественная и качественная оценка полиморбидности	127
Общие закономерности старения	56	Поликаузальная моносимптоматика	136
Теории старения	58	Причины диагностических трудностей и ошибок при полиморбидности	143
Клинические проявления старения	69	Диагностическая тактика при полиморбидности	149
Возрастная (физиологическая) инволюция функций	70	Логистика формулировки диагноза	151
Старость — пора накопления хронических заболеваний	74	Глава 6. Коморбидность	154
ЧАСТЬ 2. ОБИЛИЕ БОЛЕЗНЕЙ (ПОЛИМОРБИДНОСТЬ)	81	История изучения коморбидности	154
Глава 4. Патогенез полиморбидности	82	Классификация коморбидности	156
Исторический аспект проблемы полиморбидности	82		
Семантические трудности при полиморбидности	84		

Оглавление

Роль патологической анатомии в уточнении коморбидности	158	Особенности фармакокинетики у пожилых	219
Примеры и механизмы коморбидности	160	Лекарственный метаболизм у пожилых	221
Принципы диагностики и лечения коморбидности	168	Взаимодействие лекарств в организме	224
Методы оценки коморбидности.	169	Неблагоприятные последствия лечения	225
Электронный документооборот: реалии практической медицины	174	Политерапия и полипрагмазия.	232
Глава 7. Некоторые частные варианты коморбидности	181	Принципы рациональной фармакотерапии	240
Артериальная гипертензия и атеросклероз	181	Воздействие на болезни сердца и сосудов («ядро полиморбидности»)	241
Сочетание пороков сердца и ИБС	194	Оценка и самооценка эффективности лечения, самолечение.	250
ИБС при хронических обструктивных заболеваниях легких	199	Пища, питание и лекарства.	257
Атеросклероз и заболевания органов пищеварения.	202	Лекарственный патоморфоз хронических заболеваний	258
Течение ИБС при сочетании со злокачественными новообразованиями	209	Пожизненная терапия?	260
Первично-множественная неоплазия как особый вариант коморбидности	211	Метеотропность	262
ЧАСТЬ 3. ВРАЧЕВАНИЕ ПОЖИЛЫХ.	215	Фармакоэкономика полиморбидности.	264
Глава 8. Фармакотерапия полиморбидности.	216	Глава 9. Здоровая старость	267
Обучение приемам самосохранения	216	Послесловие.	273
		Краткий глоссарий	275
		Предметный указатель	290
		Перечень использованной литературы	292

Введение

Человеческую жизнь нельзя назвать ни длинной, ни короткой, так как в сущности именно она и служит тем масштабом, которым мы измеряем все остальные сроки...

Артур Шопенгауэр

Человеку, рабу Божьему, считающему себя почему-то высшим существом, почти не свойственно чувство предвидения, существует он в эйфорическом ощущении бесконечности жизни своей, бессознательно ощущая себя частицей космоса. Однако учил Гиппократ, что «...только искусство бесконечно, а жизнь коротка, опыт опасен, рассуждения ненадежны...».

Бурная река каждой жизни рано или поздно вольется в спокойные воды Стикса. Придуманные себе в утешение изречения вроде «Старость — это прекрасная осень жизни», «Старость — не есть болезнь, но она не свободна от недугов» не могут обмануть профессионала-гериатра. Вместе с близкими и сверстниками постепенно уходят силы. Начальство и сотрудники плохо скрываемыми намеками и действиями подталкивают к необходимости расставания. Накопленные болезни не страшны сами по себе, но они делают человека зависимым от чужой, нередко недоброй воли. Нет денег на дорогие лекарства и хорошие продукты, жизнь превращается в борьбу за выживание, взявшись за руки, приходят страшное одиночество и ощущение ненужности. Дети устремленного в очередное светлое будущее общества не могут позволить себе уделять много времени и средств беспомощным зажившимся едокам, да и внуков, а то и правнуков давно пора бы уже поселить на исконно причитающейся им жилплощади. Какой был правильный уклад жизни в «Легенде о Нарайаме»! Бедно жила эта японская деревня, и по многовековой традиции старший сын уводил зажившихся родителей высоко в горы, оставляя там без еды и питья, а там уж как Господь распорядится... Понимают дети, что это и их будущее, никого судьба не обойдет стороной, но сейчас, когда полон сил и надежд, стоит ли думать об этом, до жалости ли к слабому старику! Конфуцианство с его культом Лао — мудрой старости не свойственно сегодняшнему потребительско-гедоническому мировоззрению...

Много чего мы навидались в гериатрической клинике... Годы общения с пожилыми людьми, страдающими многими и многими, тесно переплетенными в нераспутываемый клубок неизлечимыми бедами быта, души и тела, позволяют нам поделиться

нашим опытом и мыслями о том, что должны знать и уметь врачеватели, которым выпала нелегкая благородная участь облегчения жизни стариков. Мы полагаем, что эта книга заинтересует врачей всех специальностей, не только гериатров, ибо «болезней и специалистов много, а больной — один». Нам кажется, что у прочитавших ее немного изменится мировоззрение. Желаем всем коллегам поскорее проникнуться принципами учения о полиморбидности и, прежде всего, непреходящим заветом классиков, получившим в условиях полиморбидности несколько иное, но еще более убедительное звучание: «Лечить не болезни, а больного человека», — ведь к врачу приходит именно больной с его страданиями, а не безликий «пациент». Настоящая книга — наш труд, в котором мы красной нитью проводим святую врачебную истину — *уважение, сострадание, помощь!*

Часть 1

СТАРЕНИЕ

Мы находимся в самом разгаре безмолвной революции, потрясения которой ощущаются далеко за пределами демографии, и охватывают такие сферы жизни человеческого общества, как экономическая, социальная, культурная, психологическая и духовная...

КОФИ АННАН

Глава 1. ДЕМОГРАФИЯ

Увеличение продолжительности жизни и доли пожилых в популяции

Понятие демографического постарения, т.е. увеличения доли людей старших возрастов в общей численности населения, всего два десятилетия назад имело отношение исключительно к развитым странам, но в настоящее время уже охватывает весь мир. Наряду с ростом абсолютного числа и относительной доли пожилых в популяции наблюдается неуклонный быстрый регресс доли детей и молодежи. Так, по данным ООН, в 1950 году в мире проживало приблизительно 200 миллионов человек в возрасте 60 лет и старше, к 1975 году их количество возросло до 550 миллионов, а к 2025 году, согласно прогнозу ООН, численность их достигнет 1 миллиарда 100 миллионов человек. По сравнению с 1950 годом численность пожилых вырастет более чем в 5 раз, тогда как все население планеты увеличится лишь в 2 раза.

Главные причины этого демографического феномена — это, с одной стороны, разнопричинное снижение рождаемости в экономически развитых странах, в том числе и традиционного христианского вероисповедания, с другой — социальный и научный прогресс, повлекший за собой увеличение продолжительности жизни людей старшего возраста благодаря прогрессу медицины, повышению уровня жизни населения и организации качественной службы социального обеспечения.

Так, в странах Организации экономического сотрудничества за последние 30 лет продолжительность жизни мужчин возросла на 6 лет, а женщин — на 6,5 года. Однако столь быстрый скачок в демографии постарения свойствен только новейшей истории. Темпы роста лиц старших возрастов в популяции ранее были куда более медленными.

Антропологические наблюдения показали, что первый качественный скачок в поведении древних людей произошел в верхнем палеолите около 30 тысяч лет назад, когда продолжительность жизни людей стала значительно увеличиваться и соотношение количества пожилых людей к числу молодых увеличилось в пять раз. Увеличение это шло двумя путями. Первый — это то, что увеличившаяся продолжительность жизни позволила обзаводиться большим потомством, — стало больше детей, и старшие дети уже начали становиться родителями. Второй — это то, что пожилые люди могли уделять больше внимания большой семье и заботиться о выживании потомства. Таким образом, началось формирование «гипотезы бабушек», согласно которой жен-

щины, ставшие бабушками, являлись основными воспитателями общего потомства большой семьи.

Этот период характеризуется зарождением художественных ремесел, умерших стали хоронить с обрядовыми ювелирными украшениями, покрывать одежду орнаментом. Именно в этот период взросления человечества стала проявляться забота о слабых и пожилых, что, как считается, послужило началом современной человеческой цивилизации. Таким образом, именно удлинение жизни и увеличение доли пожилых является необходимым фактором, обеспечивающим прогресс цивилизации.

В древности и Средневековье старики пользовались уважением как хранители мудрости и древних традиций, историки рода, воспитатели, посредники между живыми и умершими и мастера церемоний. Античные греки ассоциировали старость с мудростью, это делало старика существенной фигурой общества, старейшиной, в его функции входило управление страной и руководство воспитанием подрастающего поколения.

В процессе становления человеческого общества возникает первая социально-политическая иерархия, основанная на половозрастном принципе. Она проявлялась в различных нормах, регламентирующих поведение старших и младших. Исстари характерной чертой русского характера считалось уважение к сединам и старине. Весь древнерусский период проходит под знаком благоговейного уважения к старому, старшему по положению и по возрасту. Согласно летописям Древней Руси старцы говорили от лица племени, в городе также обычно выступали вперед «старцы градстии».

Возрастная и социальные характеристики лица в смысловом отношении при этом полностью совпадали. Большое влияние на решение веча в русских городах, сменивших их земских соборов, а также деревенских сходо́в оказывало мнение пожилых людей. Главный голос принадлежал пожилым людям. Уважение к старым людям в первую очередь связано и с особенностями семейных отношений. В Древней Руси, в Российском государстве и даже в советское время долго сохранялись многопоколенные семьи. Это способствовало сохранению такой формы отношений, когда старшие оказывались важнейшей фигурой среди домочадцев.

Отец семейства, будучи главой семьи, сохранял обычаи и традиции своих предков, что приносило ему уважение и создавало, установку на повиновение традициям. Глава семьи, руководящий этическими и религиозными традициями, воспринимался остальными членами как последняя инстанция. Младшие члены семьи проявляли чуткость и отзывчивость к старикам, это обуславливалось особенностями реализуемой ими социализирующей роли. Обычно лица старших возрастных групп, больше чем кто-либо из окружения родственников, формировали духовное мировоззрение молодых поколений. Таким образом, исторически сложилось, что именно отношение к старшим является показателем цивилизованности человеческого общества

Однако в XX веке в результате последней научно-технической революции общество столкнулось с явлением резкого увеличения количества лиц старших возрастных групп и проблемами, связанными с увеличением продолжительности жизни. Семья, долгое вре-

мя регулировавшая отношения между различными поколениями, в настоящее время претерпевает демографические, культурные, социально-экономические изменения, которые резко изменяют ее структуру. В нашем обществе семейные связи имеют все меньшее значение, старики часто оказываются никому не нужными. Они превратились в сепаратную популяцию со своими социальными интересами, в первую очередь потребностью в обеспечении здоровья. Одни из них, сохранившие мощный интеллектуальный и жизненный потенциал, продолжают весьма продуктивно работать («молодые старики»), другие, потерявшие жизненные ориентиры, беспомощные и больные, становятся весьма затратным социальным слоем из-за дорогостоящего механизма гуманитарного жизнеобеспечения.

К сожалению, в современном российском обществе отношение младших к старшим зачастую формируется в направлении отвергающем, ироничном, осуждающем, порицающем, нередко насмешливым. Старый человек приобрел неправомерно низкий статус, а уважение к старости опустилось почти до нулевой отметки. В лучшем случае речь идет об абсолютно безразличном отношении как на государственном, так и на бытовом уровне. В таких условиях пожилые люди оказались брошенным поколением, лишились сочувствия, сопереживания и помощи со стороны младших членов общества. Произошла ломка многовековой традиции российского общества, которая столь болезненна не только для пожилых людей, но и для всех остальных членов общества. Весьма нередки, особенно в средствах массовой информации и быту, пренебрежительно-иронические или даже насмешливые нотки, касающиеся проблем и интересов пожилых, особенно их желаний остаться полноправными членами общества. Эти тенденции способствуют обесцениванию старости в формирующемся мировоззрении молодых поколений и усилению геронтофобной установки в массовом сознании. Дестабилизация социальной ситуации, направленность сознания большинства людей на выживание влияют на восприятие пожилых как надоедливых, больных, бедных, одиноких, не имеющих социальной значимости, не способных воспринимать новое потребителей, незаслуженно претендующих на ограниченные социальные блага. Это социальная геронтофобия. Мы считаем, что геронтофобия — агрессивное явное или скрываемое отрицание старости и ее атрибутов, является проявлением неосознанного страха перед неизбежностью смерти.

Геронтофобия, как и все прочие социофобии, свойственна духовно неразвитому обществу, в частности обществу потребления. В апреле 2002 года в Мадриде прошла 2-я Всемирная ассамблея ООН по вопросам старения, которая подвела итоги предшествующих двух десятилетий. Постарение населения было признано глобальной социально-демографической проблемой, затронувшей весь мир во всех аспектах его существования: традиционном-национальном, финансово-экономическом, политическом, нравственно-этическом.

Открывая Ассамблею, Генеральный секретарь ООН Кофи Аннан сказал: «Мы собрались сегодня, чтобы воздать должное пожилым людям и выработать стратегию, дающую им возможность вести надежную и достойную жизнь, которую они заслу-

живают. За прошедшие 20 лет мир изменился до неузнаваемости..., старение более не является просто «одной из первостепенных проблем», а становится преобладающей в XXI веке... но неизменной осталась общая основополагающая цель — создать общество для людей всех возрастов».

Участники Ассамблеи единодушно признали, что за прошедшие 20 лет большинство стран достигло значительного прогресса в разработке и осуществлении национальных программ в таких областях, как здравоохранение и финансовая защищенность пожилых людей. Но тем не менее проблемы остаются, и очень серьезные. В первую очередь это касается изменившегося характера постарения населения. Если 20 лет назад большинство пожилых и старых людей проживало в развитых странах, то теперь это явление коснулось непосредственно развивающихся стран, причем в них старение населения будет происходить стремительными темпами. Так, если в странах Западной Европы нужно было чуть более 100 лет, чтобы численность пожилого населения удвоилась, то в некоторых развивающихся странах в XXI веке для этого будет достаточно всего 25 лет, а то и меньше.

Как упоминалось ранее, мир претерпевает демографическую трансформацию: сегодня каждый 10-й — это человек в возрасте 60 лет и старше. Их сейчас 629 миллионов, а по прогнозам, к 2050 году уже каждый 5-й человек будет в этом возрасте. К этому же времени, впервые в истории человечества, число людей в возрасте от 60 лет и старше превысит число детей в возрасте до 15 лет. В XX веке произошло беспрецедентное увеличение продолжительности жизни человека. За последние 50 лет предполагаемая продолжительность жизни при рождении увеличилась во всем мире до 20 лет и достигла 66 лет благодаря достижениям медицины и социальных технологий. В общей структуре населения все больше становится лиц в возрасте 80 лет и старше. Обращает на себя внимание тот факт, что за период с 1960 по 1990 год число пожилых в возрасте 80 лет и старше в экономически благополучных странах Европейского Союза увеличилось с 5 миллионов человек до 12 миллионов. Мы являемся свидетелями «прорыва в долголетие»: лица старше 85 лет уже сейчас превышают 20% населения.

Физическая убыль населения России

Народ, подобно ребенку, может только плакать или смеяться. Легко различить, радуется он или страдает. Но чему он рад и что у него болит — часто трудно узнать.

Карл Людвиг Берне

В последние двадцать лет демографические процессы, происходящие в нашей стране, носят явно негативный характер. Низкая рождаемость в сочетании с высокой смертностью привели к депопуляции, т.е. естественной убыли населения в подавляющем большинстве регионов страны и, соответственно, в России в целом.

За период 1992–2009 годов естественная убыль населения составила 11,4 миллиона человек, а в целом за эти годы население страны сократилось с 148,7 до 141,8 миллиона человек. Рост смертности в России в первой половине в 90-х годов был столь значительным, что ученые и политики стали говорить о массовом вымирании населения страны, демографической катастрофе и даже о геноциде русского народа. Демографическая ситуация в России стала одной из самых зловонных социально-экономических проблем нашего государства и общества. В нашей стране население продолжает стареть снизу, так как рождаемость по-прежнему не может достичь превышавшего смертность уровня, смертность в старших возрастах практически не уменьшается, продолжительность жизни не растет, оставаясь катастрофически низкой по сравнению со всеми развитыми и даже некоторыми развивающимися странами.

Однако следует отметить, что постарение населения характерно не только для России, оно имеет глобальный характер, затрагивая в первую очередь развитые страны. В настоящее время во всем мире дети в возрасте до 15 лет составляют менее 30% населения, что более чем в 2,5 раза превышает долю лиц в возрасте 60 лет и более. С конца 90-х годов в развитых странах численность людей старших возрастов впервые превысило число детей, в России эта ситуация отмечена только с 2002 года.

Согласно международным критериям, страна считается старой, если доля лиц в возрасте 65 лет и старше превышает 7% от ее населения (*табл. 1*).

Таблица 1. ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ВОЗРАСТНАЯ ГРАДАЦИЯ НАСЕЛЕНИЯ
ПО Ж. БОЖЕ-ГАРНЬЕ И Э. РОССЕТУ

Доля лиц в возрасте 60 лет и старше, %	Этап старения и уровня старости населения
<8	Демографическая молодость
8–10	Первое преддверие старости
10–12	Собственно преддверие старости
12 и выше	Демографическая старость
12–14	Начальный уровень демографической старости
14–16	Средний уровень демографической старости
16–18	Высокий уровень демографической старости
18 и выше	Очень высокий уровень демографической старости

Согласно демографической статистике Россия превратилась в страну старых людей с конца 60-х годов, в настоящем временном периоде уже каждый восьмой россиянин (12,5% населения) находится в старшем возрастном диапазоне. Многолетнее снижение уровня естественного воспроизводства населения в сочетании с увеличе-

нием абсолютной численности людей старших возрастов сделало процесс демографического старения населения практически необратимым, а резкий спад рождаемости в 90-е годы его ускорил. Модель демографического развития России в настоящее время сочетает низкий уровень рождаемости (характерный вообще для высокоразвитых стран) с характерной для нашей страны более низкой средней продолжительностью жизни, а некоторое запаздывание процессов постарения объясняется большим числом преждевременных смертей, особенно среди мужчин. В течение 1991–2007 годов численность россиян пенсионного возраста возросла на 2,3 миллиона человек, или на 8%. Процесс старения населения в России продолжается, а убывающее население в трудоспособном возрасте будет быстро стареть.

Гендерная структура стареющего населения складывается в пользу женщин в возрасте 65 лет и старше, количество их составляет 69%. В прошлом начальник Департамента социального развития Аппарата Правительства Российской Федерации Е. Гонтмахер отмечает: «Причины сверхсмертности мужчин среднего возраста — в нашей жизни, в нашей экономике. За минувшие 18 лет на долю мужчин выпало столько, сколько не набралось бы за всю предшествующую жизнь... Мужчина у нас был главным человеком в семье, ее кормильцем. Однако в 1991–1992 годах ситуация изменилась. Половина мужчин «за сорок», потеряв зарплату и работу, а вместе с этим и свою социальную нишу, новой не нашли. Они стали потерянными поколением. Их подкосил постоянный стресс. Он спровоцировал массу недугов, и в первую очередь, сердечно-сосудистые болезни. От них в большинстве случаев и умирают наши мужчины среднего возраста...» В сегодняшней России установилось такое соотношение рождаемости и смертности, которое делает невозможным простое возобновление поколений. Начиная со второй половины XX века у нас происходит устойчивое сокращение уровня рождаемости. Еще в 1964 году рождаемость снизилась до уровня меньшего, чем необходимо для обеспечения в будущем простого воспроизводства городского населения, где суммарный коэффициент рождаемости был в пределах 1,7–1,9. В сельской местности уровень рождаемости был более высоким: от 2,4 до 2,9 рождения на 1 женщину. Для справки — для простого воспроизводства населения суммарный коэффициент рождаемости должен составлять 2,14–2,15.

Для объективизации прогноза рождаемости и, соответственно, численности населения в двадцатых годах прошлого столетия был предложен «нетто-коэффициент воспроизводства населения» т.е. число девочек, которые приходят на смену своим матерям. Если в каждом поколении число дочерей, рожденных и доживших до возраста матери, равно числу женщин материнского поколения, то следовательно, население сохраняет свою численность неизменной (нетто-коэффициент равен единице, простое воспроизводство). Если число дочерей, рожденных и доживших до возраста матери, больше числа женщин в материнском поколении, то население растёт (нетто-коэффициент больше единицы, расширенное воспроизводство), если

меньше — убывает (нетто-коэффициент меньше единицы, суженное воспроизводство). Как мы уже указывали, с 1964 года в стране нетто-коэффициент воспроизводства остается ниже единицы и ниже этого критического уровня (за исключением короткого периода 1986–1988 годов).

При таких показателях появление отрицательного естественного прироста населения неизбежно, положительный естественный прирост может сохраняться по инерции — лишь до тех пор, пока не будет исчерпан потенциал демографического роста, накопленный в возрастной структуре населения за счет более высокой рождаемости в прошлом. В 1992 году наступил переход от естественного прироста к естественной убыли населения. Демографическая ситуация в России последних лет характеризуется уменьшением населения большинства регионов. Так, до 1990 года естественная убыль населения наблюдалась только в 9 регионах страны, в 1991 году число таких регионов возросло до 29, а в 1992 году — до 43. В 1998 году процессы естественной убыли населения наблюдались в 68 регионах, где проживало более 105 миллионов человек (72% населения страны). В 2002 году число регионов, где зафиксирована естественная убыль населения, возросло до 74. В 2001 году потери численности населения за счет естественной убыли как в абсолютном, так и в относительном выражении (в расчете на 1000 населения) оказались самыми большими после 1992 года.

Необходимо отметить тем не менее, что процесс естественной убыли населения ослабевает. Так, если в 2005 году естественная убыль составила 846 559 человек, то в 2009 году она сократилась почти вчетверо и составила 248 323 человека. Наиболее неблагоприятные показатели естественной убыли населения (в 1,5–2 раза выше среднероссийского уровня) сложились в регионах Северо-Западного и Центрального районов, большинстве регионов Центрально-Черноземного района. Все это свидетельствует об угрожающих темпах сокращения численности прежде всего коренного, русского населения России.

В целом численность населения страны уменьшилась со 148,3 миллиона человек в 1992 году до 141,9 миллиона человек в 2010 году, или на 1,3%. Сокращение населения России стало частично компенсироваться довольно значительным иммиграционным приростом. Политическая стабилизация в стране и меры правительства по повышению уровня социальной защищенности населения привели к постепенному выравниванию демографической ситуации с явной тенденцией к устранению «ножниц» смертности-рождаемости первой половины 90-х годов.

Возросла численность населения в 21 регионе страны. В Республиках Алтай, Дагестан, Ингушетия, в Тюменской области, Ханты-Мансийском автономном округе заметное увеличение числа жителей (на 1,4–0,5%) обеспечивается как естественным, так и миграционным приростом.

По данным Всероссийской переписи населения 2010 года, всего учтено почти 143 миллиона человек, постоянно проживающих в Российской Федерации. Кроме того, было переписано 90,2 тысячи граждан России, находившихся за рубежом в связи с длительной служебной командировкой по линии органов власти Российской Федерации (включая проживающих с ними членов их семей), и 487,3 тысячи лиц, временно находившихся на территории Российской Федерации и постоянно проживающих за рубежом.

Пережитое нами падение численности было обусловлено устойчивыми изменениями в массовом демографическом поведении россиян. На этом сходятся все авторы демографических прогнозов для России. В частности, по «среднему» варианту самого последнего, весьма пессимистического прогноза ООН, к 2050 году численность населения России сократится по сравнению с 2000 годом примерно на 30% и составит 101,5 миллиона человек. Примерно к таким же результатам приходят и российские прогнозисты. Сокращение численности населения России на фоне демографического взрыва в развивающихся странах ведет к быстрой потере высокого места России в мировой демографической иерархии — сейчас она уже на 8-м месте в мире, а к середине века, по прогнозу ООН, может отодвинуться на 18-е.

Доля России в мировом населении может сократиться до 1%, и это при том, что страна занимает почти 13% мировой суши — самую большую территорию в мире, богатую природными ресурсами, но крайне слабо заселенную. Мало того, Россия соседствует с густонаселенными государствами, и некоторые из них время от времени заявляют претензии на российские земли. Но дело, конечно, не только в сравнении России с другими странами — сокращение численности россиян неблагоприятно и по многим внутренним соображениям, оно усиливает и без того значительное несоответствие между населением России и размерами ее территории, протяженностью границ, огромностью нуждающихся в освоении пространств, неразвитостью поселенческой сети и т.п.

Экономические и социальные последствия демографического старения обсуждаются уже не одно десятилетие. При этом на первый план обычно выступают явные или предполагаемые негативные последствия и порождаемые ими проблемы. Особую обеспокоенность вызывает увеличение экономической нагрузки на трудоспособное население из-за быстрого роста числа и доли пенсионеров, хотя иногда называют и другие последствия (старение самого трудоспособного населения, замедление обновления знаний и идей, ослабление напора поколений, геронтократия). Отрицательное влияние факта старения населения на социальную динамику является очевидным и неизбежно приведет к резкой нехватке трудовых ресурсов. Важнейшей проблемой социально-экономического развития России в ближайшие годы станет стремительное сокращение трудового потенциала в результате депопуляции.

Вместе с тем шокирующие результаты переписи населения 2010 года, проведенной, как отмечают многие комментаторы, с многочисленными нарушениями, показали

уменьшение численности населения России. Похоже, что процесс развивается по самому пессимистическому сценарию. Убыль и старение населения в трудоспособном возрасте будет сопровождаться ростом демографической нагрузки, причем распределение складывается в преобладание пожилого контингента.

Старение обуславливает растущее давление на государственный бюджет в смысле увеличения объемов финансирования систем пенсионного обеспечения и социальной защиты населения. Процесс постарения населения влечет за собой изменение экономического поведения рабочей силы. Увеличение доли старших возрастных групп в трудоспособном населении может отразиться на снижении способности рабочей силы воспринимать организационные, образовательные и технологические инновации.

Одними из способов временного решения проблемы являются меры по обеспечению возможности продолжения трудовой деятельности тех пенсионеров, которые сохранили трудоспособность после выхода на пенсию («реставрированные трудовые резервы»). Считается, что для «успешного старения» необходимы три составляющие — поддержание физических и умственных способностей, активное вовлечение в социальную жизнь и минимизация осложненного течения хронических заболеваний, не ведущих к инвалидизации.

Нуждаемость социума в труде и опыте пожилых

С точки зрения молодости жизнь есть бесконечное будущее, с точки зрения старости — очень короткое прошлое.

Артур Шопенгауэр

Dum vires annique sinunt tolerate labors.
(Пока силы и годы позволяют — трудитесь.)

Овидий

Маленький должен быть послушным,
Молодой — сильным,
Зрелый — мудрым,
Старый — полезным,
Умерший — оставить о себе память.

Древняя мудрость

Известно, что само по себе увеличение возраста не является гарантией улучшения качества жизни, если не сопровождается удовлетворительным состоянием здоровья, доброжелательными межличностными отношениями и способностью человека под-

держивать продуктивную социальную и профессиональную деятельность. Старые люди должны быть полезнейшими членами общества. Классическими можно считать диалоги Цицерона «Катон старший, или о старости» (43 год до н.э.), где он называет пожилой возраст наиболее ценным периодом жизни человека и всего общества. Цицерон отвергает четыре основных обвинения, выдвигаемых столь распространенными и в наше время противниками старости: мешает человеку принимать участие в общественной жизни; несет с собой различные заболевания и физическую немощь; лишает человека сексуальных радостей; пугает его перспективой близкой смерти. Согласно Цицерону, для мудрого человека старый возраст — самый драгоценный период жизни, так как страсти успокаиваются и более не затуманивают рассудок.

Кроме того, человек в старости владеет таким сокровищем, как накопленный опыт. Больших высот можно достигнуть путем размышления благодаря силе характера и здравому смыслу; во всем этом старые люди превосходят молодых. Так и хочется вспомнить крылатую фразу Анри Этьена «Если бы молодость знала, если бы старость могла»...

Сенека, до глубокой старости творивший свои сочинения, подчеркивал, что для стариков важно чувствовать себя полезными для общества, что жизнь человека оценивается не ее продолжительностью, а тем, что он в нее вкладывает. Хорошо известно, что многие великие ученые и художники сохранили свои творческие способности до глубокой старости (Гиппократ, Платон, Коперник, Тициан, Толстой, Верди и другие). Софокл создал в глубокой старости свою лучшую трагедию «Эдип в Колоне». Знаменитому эллинскому философу Сократу было 94 года, когда он написал свою «Хвалебную песню Атине». Его учитель Георгий жил 107 лет, занимался наукой до последних дней. Когда его спросили, не надоело ли ему жить в таком возрасте, он ответил: «У меня нет причин жаловаться на старость». Эллинский философ Платон умер в 80-летнем возрасте, записывая свои мысли. Вольтер в глубокой старости сохранил остроумие и сарказм. Отличавшийся неуживчивым и весьма сложным характером Лев Николаевич Толстой до глубокой старости выдвигал новые мысли, полные юношеского энтузиазма. Микеланджело и Тициан в 90-летнем возрасте создавали столь же замечательные картины, как и в молодые годы. Создавая до глубокой старости свои научные системы, бодрость духа и ясность мысли сохранили философы и натуралисты Кант, Шопенгауэр, Ньютон, Спенсер...

Вовлечение пожилых в продуктивную социальную жизнь социум представляет как добровольную общественную работу, занятость внутри семьи, но, как правило, исключает участие пожилых в рынке труда («Заслуженный отдых!»). Однако известно, что благополучие пожилых в огромной степени зависит от их занятий профессиональной деятельностью. Отмечена четкая взаимосвязь состояния здоровья пожилых и старых людей с их продолжительностью жизни и активной трудовой деятельностью. При изучении так называемой «пенсионной болезни» или «болезни пенсионеров» 100% респондентов указали на необходимость организации для них курсов переобучения, создания производств для домашнего труда, а также на необходимость более широкого привлечения к общественно полезной деятельности. Исследование влияния различных социальных проблем на состояние здоровья лиц пожилого и старческого возраста

показало, что проблемы, связанные с работой и безработицей среди других, находятся на первом месте; среди социально-экономических проблем, имеющих наибольшую потенциальную угрозу для здоровья, проблемы, связанные с работой и безработицей. Отмечено, что обращаемость за медицинской помощью у продолжающих трудовую деятельность пенсионеров составила 6,1% против 69,2% среди прекративших работать. Выявлено, что у трети ограниченно трудоспособных работников пенсионного возраста инвалидность возникла в предпенсионном возрасте, однако, несмотря на наличие тяжелой патологии (перенесенные инфаркты миокарда, гипертоническая болезнь (ГБ) в сочетании с ИБС, черепно-мозговые травмы) такие больные, достигнув пенсионного возраста, продолжают трудиться в своей профессии, а треть из них занимались тяжелым физическим трудом.

Известно, что средняя продолжительность жизни продолжающих трудовую активность пенсионеров выше на 7,3 года у мужчин и на 2,6 года у женщин, чем у лиц того же пола, но прекративших работать. Профессиональная работоспособность — это способность человека выполнять конкретную, привычную работу при оптимальном использовании определенных физиологических функций организма (трудовых навыков), сформировавшихся под влиянием данной работы, условий труда и возрастных особенностей организма. Человеку пенсионного возраста должны быть предоставлены возможности для реализации своих профессиональных навыков в труде, в привычной рабочей обстановке. Понятно, что у многих стареющих людей может снижаться уровень психофизиологических показателей работоспособности, однако у многих трудоспособность может сохраняться многие годы, причем у людей, занимавшихся и умственным и физическим трудом.

Поэтому естественное старение человека в пределах рабочего возраста не является обязательным фактором ограничения профессиональной работоспособности. Жизненный и производственный опыт высококвалифицированных специалистов пожилого возраста оказывает положительное влияние на работоспособность и производительность труда их коллектива, способствует повышению производительности труда всех его членов. Искусственное омолаживание коллектива легко приводит к потере традиций и производственных показателей. Конечно, для сохранения профессиональной работоспособности стареющему человеку необходимо создать благоприятные условия труда. Практически здоровые лица пенсионного возраста предпочитают продолжать работу на своем прежнем рабочем месте и, как правило, полностью справляются с рабочим заданием; в то же время резкая смена привычного труда, обстановки и рабочего коллектива для них являются существенными негативными факторами, снижающими работоспособность и приспособляемость к работе.

Сохранение рабочего места облегчает профессиональную ориентацию стареющего работника еще и потому, что он в процессе предшествующей трудовой деятельности мог проявить характерные для него наиболее ценные качества, способности и наклонности,

а также биологическую совместимость с условиями труда и социальную совместимость с той или иной группой работников.

В ряде профессий, связанных с высоким темпом и ритмом работы, большой напряженностью, ответственностью и другими экстремальными условиями труда не каждый человек предпенсионного возраста может в полном объеме справляться со своей привычной работой. В этом случае необходимо заранее проводить профилактические и реабилитационные мероприятия, направленные на сохранение и продление профессиональной трудоспособности работника с учетом состояния его здоровья и психофизиологических особенностей организма. Поэтому переориентация на новые виды деятельности человека связана с изменением привычного динамического стереотипа производственного навыка, выработанного в процессе трудовой деятельности. Профессиональная реабилитация должна включать проведение комплекса мероприятий по трудоустройству лиц с пониженной работоспособностью, профессиональное обучение и переобучение, рациональную организацию труда.

Для количественной оценки активности вовлечения пожилых в профессиональную деятельность потребовался новый показатель, связывающий продолжительность жизни, состояние здоровья и трудовую занятость. До недавнего времени единственным критерием являлся показатель ожидаемой продолжительности здоровой жизни, измеряющий качество дополнительных лет жизни.

Ожидаемая продолжительность здоровой жизни (HALE — Healthy Adjusted Life expectancy, DALE — Disability Adjusted Life Expectancy, или DALY — Disability Adjusted Life Years) — это показатель, аналогичный ожидаемой продолжительности жизни (от даты рождения или определенного возраста), вычисляемый с учетом числа лет жизни, которые человек прожил в состоянии полного здоровья. Этот показатель фигурирует в ежегодных отчетах Всемирной организации здравоохранения. Продолжительность жизни рассчитывается в двух вариантах: для новорожденных и для достигших некоторого конкретизируемого заданного к определенным социологическим требованиям возраста «х». Как видно из представленной *табл. 2*, в 2007 году Россия находилась на сороковом месте среди европейских стран по показателю ожидаемой продолжительности здоровой жизни при рождении. Однако по этому показателю невозможно определить состояние здоровья обследуемого контингента лиц. В 2007 году известные французские геронтологи и демографы А. Levre, F. Jusot, T. Barnay, C. Sennet, N. Brouard, J. M. Robine, M. A. Brieu, и R. Forette предложили показатель «Ожидаемой продолжительности здоровой трудовой жизни» (Healthy Working Life Expectancy — HWLE), применяемый для расчета количества отдаваемых работе лет («занятости») в течение 20-летнего возрастного периода жизни от 50 до 70 лет при условии сохранения человеком за этот период хорошего здоровья.

Из архива European Community Household Panel (ECHP) была произведена выборка на 60 000 постоянных жителей различных стран Европы за период 1995–2001 годов. После обработки получены следующие результаты. По состоянию здоровья отмечены серьезные отличия между странами, так как колебания в доле здоровых составили от 46

до 79%, при том, что достоверных гендерных различий фактически не было выявлено. По занятости доля работающих мужчин (от 30,0 до 54,8%), в зависимости от страны, как правило, превышала долю работающих женщин (от 11,4 до 37,0%). По занятости при сохраненном здоровье — работали и были здоровы 33,3% (от 24,8 до 47,8%) мужчин и 15,9% (от 10,1 до 28,6%) женщин.

По ожидаемой продолжительности здоровой жизни — в возрасте от 50 до 70 лет мужчины имели продолжительность здоровой жизни в среднем 14,1 лет (от 12,9 до 16,4), а женщины — 13,5 лет (от 11,7 до 16,1), что на 0,6 года меньше. Ожидаемая продолжительность трудовой жизни для мужчин в возрасте от 50 до 70 лет составила 9,4 (от 7,3—до 11,3) года, а для женщины от 40 до 60 лет — от 3,3 до 9,4 года, т.е., как минимум, на 3,3 года меньше мужчин. Ожидаемая продолжительность здоровой трудовой жизни, т.е. исполнение трудовых обязанностей при хорошем состоянии здоровья в возрасте от 50 до 70 лет, составила для мужчин 7,5 (от 9,7 до 5,5) года, а для женщин — 4,8 (от 6,2 до 2,9) года. Показатель HWLE в различных странах Европы существенно различился, коррелируя с большей ожидаемой продолжительностью трудовой жизни. Так, у мужчин положительный коэффициент корреляции составил 0,89, а у женщин — 0,97.

Таблица 2. ОЖИДАЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗДОРОВОЙ ЖИЗНИ В 2007 ГОДУ В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ ЕВРОПЫ
(World Health Organization. WHO Statistical Information System. World Health Statistics (2009))

Ранг	Страна	Ожидаемая продолжительность здоровой жизни при рождении (лет)		
		Все население	Мужчины	Женщины
15	Австрия	72	70	74
38	Белоруссия	62	58	66
16	Бельгия	72	70	74
31	Болгария	66	63	69
28	Босния и Герцеговина	67	65	68
19	Великобритания	72	71	73
30	Венгрия	66	62	69
8	Германия	73	71	75
18	Греция	72	71	74
17	Дания	72	70	73
10	Ирландия	73	71	74
3	Испания	74	71	76
6	Италия	74	73	76
36	Латвия	64	59	68
37	Литва	63	58	68
32	Македония	66	65	66

Ранг *	Страна	Ожидаемая продолжительность здоровой жизни при рождении (лет)		
		Все население	Мужчины	Женщины
39	Молдавия	61	58	63
11	Нидерланды	73	72	74
13	Норвегия	73	72	74
26	Польша	67	64	70
22	Португалия	71	69	73
40	Россия	60	55	65
33	Румыния	65	63	68
34	Сербия	65	64	66
27	Словакия	67	64	70
21	Словения	71	69	74
41	Украина	60	55	64
14	Финляндия	72	70	75
7	Франция	73	71	76
25	Хорватия	68	66	70
35	Черногория	65	65	66
24	Чехия	70	68	72
2	Швейцария	75	73	76
5	Швеция	74	72	75
29	Эстония	66	61	71

Была обнаружена отрицательная корреляция при коэффициенте 0,786 между показателями состояния здоровья и ожидаемой продолжительностью здоровой жизни, что было расценено как факт незначительного влияния состояния здоровья на ожидаемую продолжительность здоровой трудовой жизни.

Исследователи посчитали, что преобладание HWLE у мужчин по сравнению с женщинами на 2,7 года во всех европейских странах отражает не столько гендерные различия в состоянии здоровья, сколько индивидуальную и социальную возрастзависимую составляющую трудоустройства пожилых мужчин и женщин, преждевременный уход последних с рынка труда. Таким образом, среди европейцев в возрасте между 50 и 70 годами являются здоровыми 70,5% мужчин в течение 14,1 года, из них примерно половина работает; 67,5% женщин в течение 13,5 лет, из них работает около одной трети.

Страны с наивысшим значением ожидаемой продолжительности здоровой трудовой жизни у пожилых имеют и очень высокие уровни занятости пожилых. Данные резуль-

таты подчеркивают влияние порядка выхода на пенсию на количество лет, проведенных работая и в хорошем состоянии здоровья. Сделан вывод о заинтересованности государства и общества в привлечении ресурсов и потенциала пожилых и старых людей на рынки труда. Ввиду нарастающего дефицита трудовых ресурсов и возрастающей демографической нагрузки Россия столкнулась с необходимостью повышения пенсионного возраста еще в 60-х годах прошлого века, но тогда это могло быть расценено как покушение на завоевания Великой Октябрьской социалистической революции. Нерешенность этого вопроса внесла существенный вклад в экономический кризис, приведший СССР к развалу. В результате мы по-прежнему имеем самый низкий пенсионный возраст в 55 лет у женщин (на 10–12 лет ниже, чем в развитых странах) и в 60 лет у мужчин (на 5–7 лет ниже, чем в развитых странах).

Одинаковые границы пенсионного возраста для женщин и мужчин установили все развитые страны. В какой-то мере это было следствием политики признания равных прав женщин и мужчин. Например, в Японии с населением 132 миллиона человек имеется 28 миллионов пенсионеров (люди старше 65 лет), которым по достижении пенсионного возраста выплачивается пенсия. Но правительство Японии недавно объявило о плавном повышении пенсионного возраста до 70 лет, предполагая сокращение числа пенсионеров до 19 миллионов.

Россия с населением 142 миллиона человек имеет 39 миллионов пенсионеров и испытывает огромные бюджетные трудности, привносящие свой вклад в раскручивание механизма инфляции. Кроме того, в нашей стране в реальности после наступления пенсионного возраста многие россияне продолжают работать. Доля работающих пенсионеров в РФ очень высока и составляет 35% против 10–15% в Европе. Вместе с тем, экономический кризис привел правительства некоторых стран Европы к необходимости повышения пенсионного возраста, что служит причиной весьма серьезных проявлений социального недовольства среди населения. Появился вопрос необходимости объективизации показателей трудоспособности вне зависимости от возраста и имеющихся заболеваний, основой для которой стала являться функция. Более того, Всемирная организация здравоохранения утвердила семейство международных классификаций (Family of International Classifications — FIC).

Это семейство объединяет все информационные ресурсы, касающиеся общественного здоровья, и состоит на настоящем этапе из двух классификаций — широко известной в России Международной классификации болезней (знаменитая МКБ-10) и практически не известной у нас Международной классификации функционирования, нетрудоспособности и здоровья (МКФ).

МКФ призвана оказать значительное влияние на всю социальную структуру общества в целом, так как, помимо оценки сохранности функций и состояния структуры организма, включает в себя активность и участие индивидуума, а также личностные факторы и состояние окружающей среды. Концепция данной классификации представлена на *рис. 1*.

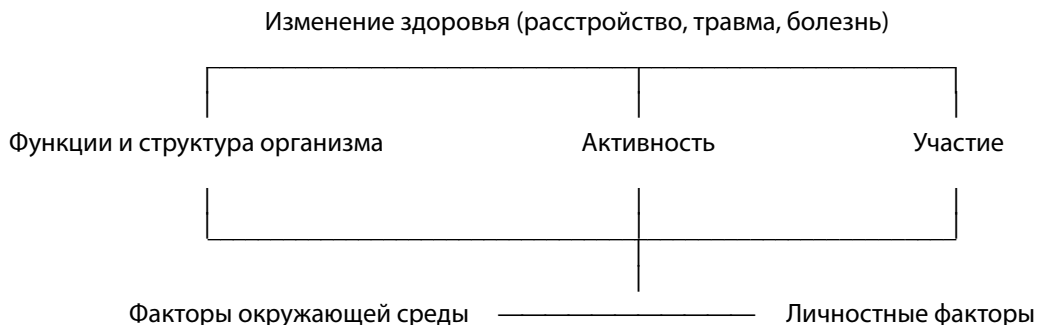


Рисунок 1. ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСТАВЛЯЮЩИХ МКФ

В основу МКФ положены четыре раздела. Численная составляющая кода имеет порядковый номер ситуации, поскольку сразу несколько клинических ситуаций могут относиться к одному и тому же разделу и иметь одинаковый порядковый номер. Информация систематизирована в двух составляющих и восьми порядках. Каждая составляющая состоит из доменов, внутри каждого существуют категории, которые являются единицами классификации. МКФ использует буквенно-цифровую систему, где: *b* — функции организма, т.е. физиологические функции всех систем, включая психические; *s* — структура организма, т.е. сохранность анатомической структуры; *d* — активность и участие, т.е. способность индивидуума к выполнению задач или действий при вовлечении в жизненную ситуацию; *e* — факторы окружающей среды, формирующие физическую и социальную обстановку, среду отношений и установок, где проживают люди.

Числовой код начинается с номера раздела (одна цифра), далее следуют обозначения второго уровня (две последующие цифры), а также третьего и четвертого уровня (по одной цифре). Категории МКФ сгруппированы таким образом, что общие категории включают в себя более детализированные родственные подкатегории. В Европе МКФ является основой для социальной защиты и реабилитации инвалидов. Несмотря на то что МКФ официально предложена ВОЗ в 2001 году, в России она до сих пор не используется. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 1013 от декабря 2009 года «Об утверждении Классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы», основан на устаревшей Международной номенклатуре нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности.

С позиции МКФ базовые принципы медико-социальной реабилитации, сформулированные в 1950–1970-х годах, как то: комплексность, этапность, непрерывность, индивидуальность активного участия пациентов в реабилитационных программах — должны быть дополнены принципами раннего вмешательства и мультидисциплинар-

ного комплексного подхода. В европейском определении инвалидности подчеркивается серьезная ограниченность способности человека приспосабливаться к физической и социальной среде, возникшая в результате совокупности различных факторов. Ограничение этой способности может возникнуть на любом этапе жизни человека от рождения до старости.

Принято различать врожденную инвалидность, инвалидность, приобретенную в раннем детстве и инвалидность, приобретенную в более позднем возрасте.

Факторы, вызывающие нарушение адаптации, могут быть как физическими, физиологическими и психологическими.

Реабилитация означает восстановление возможностей и способностей. Реабилитация — это и конечный результат принятых в отношении инвалида мер и процесс, направленный не только на восстановление или компенсацию нарушенных функций, но и на постоянное поддержание их на определенном уровне. Таким образом, реабилитация — это система и процесс целенаправленных, взаимосвязанных комплексных медицинских, социальных, педагогических, профессиональных, экономических и законодательных мероприятий, которые предназначена для восстановления социального статуса инвалида, достижения им материальной независимости и включения в жизнь общества.

Переход в пожилой возраст существенно изменяет взаимоотношения человека с обществом, в частности такие ценностно-нормативные, цель и смысл жизни, добро и счастье и т.д. Значительно изменяется образ жизни людей. Прежде они были связаны с обществом, производством, общественной деятельностью, теперь же их поглощают изолированность и одиночество. Как пенсионеры (по возрасту) они, как правило, утрачивают постоянную связь с производством, однако как члены общества остаются включенными в определенные виды деятельности в различных сферах общественной жизни. Выход на пенсию особенно тяжело воспринимают люди, чья трудовая деятельность высоко ценилась в прошлом, а сейчас признается ненужной, бесполезной. Разрыв с трудовой деятельностью (а ныне это касается и многочисленной армии безработных) отрицательно сказывается на состоянии здоровья, жизненном тонусе, психике. Образ жизни людей во многом определяется тем, как они проводят свободное время, какие возможности для этого создает общество. Активно занимаясь общественно полезной деятельностью, пожилые люди делают свою жизнь более полноценной. Среди пожилых людей выделяются самые разнообразные типы поведения: бодрые, физически здоровые; больные; живущие в семьях; одинокие; довольные уходом на пенсию; еще работающие, но тяготящиеся работой; несчастные, отчаявшиеся в жизни; мало-подвижные, домоседы; проводящие интенсивно, разнообразно свой досуг). Но самая главная проблема пожилых людей и общества, в котором они живут, — это прогрессирующее ухудшение состояния здоровья и возрастающие с этим объемы затрат на обеспечение лечебно-диагностического процесса. Чрезвычайно важным является демографический показатель, которым в настоящее время запугивают все население, — это так называемая «демографическая нагрузка».

Это понятие, определяющее отношение числа нетрудоспособного населения на 1000 человек трудоспособного населения, представляет обобщенную количественную нагрузку на общество, т.е. экономику страны. Нетрудоспособное население — это все группы (дети, инвалиды, пенсионеры), которые не занимаются трудовой деятельностью. Некоторые авторы определяют демографическую нагрузку как коэффициент иждивенчества, а отдельные представители власти даже предлагают отказаться от этого демографического показателя, чтобы «не обижать пожилых и старых людей». Сейчас в России 39,4 миллиона получателей пенсий, в том числе 36,3 миллиона — трудовых. Среди последних 25,5 миллиона женщин и 10,8 миллиона мужчин. Досрочно на пенсию выходят 28% россиян. Средний возраст выхода на трудовую пенсию по старости у мужчин равен 57,3 года, а у женщин 53,4. В середине 2010 года в нашей стране на 128 работающих приходилось 100 пенсионеров. В странах Европы это соотношение составляет 150–160 работающих на 100 пенсионеров. В России к 2015 году это соотношение составит 112 работающих на 100 пенсионеров, а к 2030 году — 100 на 100. Дисбаланс будет только расти.

Уже в 2010 году 10% ВВП Российской Федерации составляли пенсионные расходы. По странам ЕС — это 9,1% ВВП. Из всего объема средств на выплату пенсий на долю пенсионного фонда приходится только 37%, остальные 63% возмещает федеральный бюджет. Исходя из вышеприведенной статистики появилась идея повышения пенсионного возраста россиян. При этом руководство страны ссылается на страны Европы, где продолжительность и уровень жизни граждан значительно выше (во Франции пенсионный возраст — 62 года, в Нидерландах, Германии и Великобритании — 67 лет). Согласно данным статистики, более 60% пенсионеров, примерно половина мужчин и три четверти женщин, остаются в составе занятых в течение первого года после выхода на пенсию. Во второй год пребывания на пенсии трудовая активность мужчин остается практически неизменной (половина всех мужчин-пенсионеров с этим пенсионным стажем), тогда как пятая часть работавших женщин покидает рынок труда. По мере увеличения периода пребывания на пенсии доля занятых сокращается, причем у женщин отток из состава занятых происходит более интенсивно, чем у мужчин. Тем не менее на протяжении первых пяти лет после выхода на пенсию женщины сохраняют более высокие уровни трудовой активности, чем мужчины.

Следовательно, различия в уровнях занятости мужчин и женщин после достижения 60 лет отчасти отражают накопленные к этому возрасту различия в продолжительности «пенсионного стажа», т.е. стажа работы в периоде, прошедшем с момента оформления пенсии. Переломным можно считать 10-летний период пребывания на пенсии, после которого происходит резкое снижение доли работающих пенсионеров. Прекращение работы уже в статусе пенсионера для большинства из них становится окончательным. По данным обследования, были готовы начать работать 5,6% неработающих респондентов-пенсионеров, в том числе определенно хотели бы найти работу всего 1,5%.

В 2010 году планировали искать работу или начать собственное дело всего 3,4% неработающих пенсионеров, в том числе говорили об этом с абсолютной уверенностью — менее 1%.

Неудивительно, что в трудоспособных возрастах желание вернуться на рынок труда больше: в 2009 году возобновить работу хотели 24% неработающих пенсионеров трудоспособных возрастов и 3% — пенсионеров пенсионных возрастов, а в 2010 году — 14% и 2% пенсионеров трудоспособных и пенсионных возрастов соответственно. Следовательно, можно предположить, что абсолютное большинство пенсионеров, которые хотели бы работать, уже работают, и возможности расширения численности занятого населения за счет пенсионеров, особенно достигших пенсионного возраста, весьма ограничены. Большинство работающих пенсионеров (около 60%) остаются работать на том же рабочем месте, на котором они трудились до назначения пенсии.

Эти результаты подтверждаются и другими исследованиями: например, по данным 9-й волны Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения (РМЭЗ, 2008), более чем у половины работающих пенсионеров стаж работы на последнем рабочем месте превышал 10 лет. Доля пенсионеров, работающих на прежнем рабочем месте, выше (порядка 70%) среди пенсионеров, получающих пенсию на общих основаниях (т.е. с 55–60 лет), а также среди женщин. Пенсионеры-мужчины, особенно вышедшие на пенсию досрочно, более чем в половине случаев покидают работу, которая дала им право на пенсию.

Связано это, по-видимому, с тем, что мужчины чаще заняты в тех профессиях, где после выработки определенного стажа (выслуги лет) или достижения определенного возраста наступает снижение производительности труда и здоровья, необходимого для осуществления этой деятельности, что влечет за собой более ранний выход на пенсию. Одновременно пенсионеры демонстрируют довольно низкую готовность к трудовой мобильности: в 2009 году с той или иной степенью уверенности хотели бы сменить нынешнее место работы 10% занятых, в том числе около 17% — работающих пенсионеров в трудоспособных возрастах и 7% — в пенсионных.

Среди не пенсионеров сменить нынешнее место работы хотел бы почти каждый четвертый (23%). Таким образом, условно модель трудового поведения российских пенсионеров можно описать следующим образом: работа до тех пор, пока позволяют силы и здоровье, часто — на том же рабочем месте, что и до выхода на пенсию, выход с рынка труда — безвозвратный. Поскольку средняя продолжительность поиска работы увеличивается с возрастом, можно предположить, что отчасти эта модель связана с барьерами, с которыми сталкиваются пенсионеры при поиске новой работы.

Барьеры могут быть как отражением существующих представлений о меньшей производительности труда пожилых работников, так и объективно более низкими показателями их человеческих возможностей. Эксперты Международного валютного фонда утверждают: единственным реальным выходом из «кризиса пенсионного возраста» будет увеличение пенсионного возраста. Сейчас в США, Германии и Корее планка выхода на пенсию составляет 65 лет для обоих полов, в Норвегии — 67. Министер-

ство финансов РФ готовит вариант, при котором, начиная с 2015 года, планка будет ежегодно повышаться на полгода, пока пенсионный возраст для российских мужчин и женщин не достигнет 62,5 года. При этом идеологи «гонки за пенсией с убегающим финишем» забывают одно: превышение средней продолжительности жизни над пенсионным возрастом (так называемый «срок дожития» в этих странах не менее 10 лет при продолжительности жизни далеко за 70 лет).

Что касается России, то средняя продолжительность жизни незначительно превышает 60 лет, а для мужчин — едва дотягивает до пенсионного возраста. Таким образом, если руководствоваться рекомендациями МВФ, после повышения пенсионного возраста в России срок дожития для мужчин станет отрицательным, а большинство просто умрет, подарив свои пенсионные накопления пенсионным фондам, так как право наследования на эти средства действующим законодательством не предусмотрено. Интересно, что начало перехода от советской пенсионной системы (работающие граждане платят налоги в бюджет, из которого выплачиваются пенсии старикам) к «накопительной» (граждане большую часть своей пенсии накапливают в пенсионных фондах) совпало со временем, когда другие страны стали от нее отказываться.

Глава 2. ЗДОРОВЬЕ И БОЛЕЗНЬ — ОТНОСИТЕЛЬНОСТЬ ДЕФИНИЦИЙ

Единственная мера, которой человек способен измерить свое состояние, — это его ощущения.

Гиппократ

Девять десятых нашего счастья основано на здоровье. Отсюда вывод тот, что величайшей глупостью было бы жертвовать своим здоровьем ради чего бы то ни было: ради богатства, карьеры, образования, славы, не говоря о чувственных мимолетных наслаждениях; вернее всем этим следует пожертвовать ради здоровья.

Артур Шопенгауэр

Стыдно признаться, но мы до сих пор не знаем, что такое болезнь.

Николай Александрович Семашко

Cura, ut valeas.
(Позаботься сам о своем здоровье.)

Цицерон

Болезнь и смерть составляют сердцевину нашей участи.

Габриэль Оноре Марсель

Здоровье и болезнь

«Здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов». Это определение приводится в Преамбуле к Уставу Всемирной организации здравоохранения, принятому Международной конференцией здравоохранения, подписанному в 1946 году и вступившему в силу 7 апреля 1948 года. С тех пор это определение не менялось.

Определение понятия здоровья как состояния дает возможность для вольной и несовпадающей трактовки этого термина для индивидуума и эксперта. Индивидуум руководствуется личностной оценкой или целевой необходимостью. Эксперт дает офи-

циальное заключение, носящее, как правило, социальный оттенок и основанное на требованиях, изложенных в нормативных документах.

Понятие болезни более конкретно и нашло свое отражение в Международной классификации болезней и причин смерти (напр., используемой в настоящее время 10-го пересмотра). В научной литературе дефиниции здоровья и болезни до сих пор остаются наиболее трудными и дискуссионными ввиду того, что с этими основными категориями связаны все теоретические и практические проблемы охраны здоровья, борьбы с заболеваниями и их профилактика. Под термином «здоровье» принято понимать возможность осуществления оптимальной жизнедеятельности, долговременной и всесторонней активности в различных сферах социальной практики, т. е. состояние, которое позволяет человеку жить в условиях нестесненной свободы, здорового образа жизни и испытывать душевное, физическое и социальное благополучие.

Собственно термин «здоровье» применяется в разных значениях. Здоровье как синоним нормы: в этом случае оценки здоровья альтернативные: здоров — нездоров. Здоровье как состояние — «...немного нездоров, совсем нездоров...»: здесь оценки здоровья представляют собой градацию от полного здоровья до полной болезни. Здоровье как синоним наилучшего состояния организма, другого такого состояния не существует.

Определений здоровья множество. Строятся они на различных факторах, среди которых наиболее распространены следующие: отсутствие болезни или дефекта; способность выполнять физиологические и психосоциальные функции; способность легко адаптироваться к условиям существования; ощущение комфорта, благополучия.

Понятия «здоровье» и «болезнь» тесно связаны друг с другом, между ними существуют многочисленные взаимопереходы, поэтому измерить здоровье и болезнь трудно, а четкую демаркационную линию между ними провести невозможно. Проблема здоровья представляет собой результат длительного и сложного развития человечества и медицины. Гиппократ первым предложил оценивать состояние здоровья по самочувствию человека, т. е. фактически по самоощущениям. «Единственная мера, которой человек способен измерить свое состояние — это его ощущения». Хотим отметить, что именно это понимание является основой дефиниции, предлагаемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Вторая дефиниция этого слова — есть полное отсутствие (или отрицание?) заболеваний и недугов. Сегодня в большинстве государств функцию охраны здоровья человека осуществляет система здравоохранения. ВОЗ несет в себе аналитические и рекомендательные функции.

Еще раз подчеркнем, что согласно положению ВОЗ здоровье является состоянием полного душевного, социального, физического благополучия человека, что означает, что здоровье — это не только отсутствие у человека заболеваний и физических дефектов. Но в сугубо медицинской практике понимание здоровья — это цель лечебно-диагностического процесса, причем конечной целью выздоровления индивидуума от болезни является восстановление трудоспособности или иного вида социальной ак-

тивности, а применительно к государственной политике — снижение уровня инвалидизации (временной или стойкой потери трудоспособности), уменьшение смертности и повышение продолжительности жизни. Поэтому в некоторых случаях прибегают к лукавому термину «выздоровление с дефектом», чтобы подчеркнуть, что некоторые виды жизнедеятельности восстановлены, а некоторые, ну, скажем, не совсем.

Здоровье часто оценивают также такой характеристикой, как норма, нормальное, естественное состояние человеческого организма. Здоровый человек часто проявляет себя как жизнерадостный, оптимистичный, способный преодолевать жизненные трудности. Здоровье оказывается необходимым условием, предоставляющим возможности гармонической реализации всех способностей и качеств человека как личности, так и живого существа. Выделяют два уровня здоровья: индивидуальное и популяционное. Соответственно концепции ноосферогенеза на всех уровнях наблюдается снижение резервов здоровья. Так, на индивидуальном растет психофизическое утомление, увеличивается число хронических заболеваний, сокращается продолжительность жизни.

На популяционном уровне отмечается рост количества генетических дефектов, появляются новые формы патологий (СПИД, лихорадка Эбола). Можно однозначно утверждать, что не может быть хорошего (высокого) уровня индивидуального здоровья без хорошего (высокого) уровня популяционного и глобального здоровья. В жизненной практике часто используется понятие нормы, как, например, нормальная температура тела, нормальное давление крови, нормальное количество лейкоцитов (эритроцитов, тромбоцитов и т.д.) в общем анализе крови, нормальный уровень глюкозы (холестерина, мочевины и т.д.) в сыворотке крови. При этом имеется в виду усредненный результат измерения тех или иных показателей у всех людей с территориальными, гендерными и возрастными поправками и допустимыми колебаниями ($M \pm m$).

Человека, различные параметры или показатели которого соответствуют норме, обычно признают здоровым. Одни показатели, чаще всего исторически сложившиеся (например, температура тела), не претерпевают изменений, другие, прицельно изучаемые (например, уровень артериального давления, холестерина, массы тела), претерпевают быструю корректировку в сторону уменьшения. Однако для этих показателей характерны значительные колебания в зависимости от условий окружающей среды, социально-бытовых условий, и поэтому они не всегда могут быть использованы для строго научного определения здоровья. Недаром существует давняя тривиальная шутка о том, что среднестатистическая температура у находящихся в больнице пациентов нормальная. Понятие «норма» есть прокрустово ложе «ремесленной» медицины.

Противоположность норме — патология. Патология (*от греч. pathos — страдание, болезнь и logos — учение*), мультидисциплинарная наука, изучающая закономерности возникновения, течения и исхода заболеваний и отдельных патологических процессов в организме человека и животных.

И — конечно же, понятие нозологии, нозологической формы (*греч. nosos — болезнь, logos — учение*). В соответствии с нозологией выделяют нозологические единицы, или

формы, т. е. ту или иную конкретную болезнь с типичным для нее сочетанием симптомов и лежащими в их основе функционально-морфологическими изменениями, а также определенной этиологией и патогенезом, и тогда болезнь уже носит наименование «заболевания». Понятие «нозологизация» сложилось в результате длительного исторического процесса постепенного выделения конкретных болезней, обусловленных разными причинами и различающихся по механизмам развития, органопатологии и клинической картине. Все более глубокое познание их сущности обеспечивали успехи частных медико-биологических дисциплин — микробиологии, патологической физиологии, биохимии.

При любой болезни поражается целостный организм, однако, как правило, можно выявить ведущее звено — преимущественное поражение того или иного органа, системы органов. Сложность и многообразие связей между органами, большое количество причин, путей и механизмов тканевых поражений составляют объективную предпосылку для выделения нозологических форм, которых насчитывают свыше 30 тысяч. Нозологическая форма включает наиболее существенные клинико-анатомические признаки болезни, лежащие в ее основе, причинно-следственные отношения, этиологические, патогенетические, функционально-морфологические факторы.

В последние десятилетия активно развивается направление, базирующееся на оценке уровня здоровья с точки зрения теории адаптации. В соответствии с этой концепцией переход от одной стадии заболевания к другой рассматривается как процесс постепенного снижения адаптационных возможностей (функциональные классификации, например классификация недостаточности кровообращения по Образцову — Стражеско и Нью-Йоркская классификация функциональной сердечной недостаточности). Таких примеров множество и становится все больше.

Болезнь — качественно новое по отношению к здоровью состояние организма, возникающее при нарушении генетической программы или действия болезнетворных факторов среды, характеризующееся нарушением молекулярной структуры и обменных процессов, ослаблением и недостаточностью компенсаторных и защитно-приспособительных возможностей организма, нарушением адаптации и ограничением трудовой и социально полезной деятельности.

Болезнь — это понижение уровня «приятного», уровня душевного комфорта, связанного с тягостным ощущением тела или со страхом перед болью или смертью. Ощущения от здорового сильного тела («мышечная радость», как говорил И.П. Павлов) у всегда здорового человека редки. Он давно адаптировался и просто не замечает своего тела.

Другое определение — болезнь — это состояние организма человека, возникающее под действием внешнего (экзогенного) или внутреннего (эндогенного) повреждающего (болезнетворного, патогенного) фактора и/или вследствие наследственного либо врожденного генетического дефекта. Характеризуется нарушением нормальной жизнедеятельности организма, формированием комплекса взаимосвязанных патогенных

и приспособительных (адаптивных) изменений в нем, а также более или менее выраженным ограничением биологической и социальных возможностей индивида.

Медицинское понимание здоровья весьма неконкретно, скорее абстрактно. У каждого человека имеется один или несколько диагнозов различных заболеваний, но ведь диагноз — это еще не болезнь. Болезнью он становится в зависимости от физиологического состояния человека, а также в силу юридической, социальной и статистической необходимости.

Понятие «болезнь» применяют в двух значениях: в более узком — для обозначения конкретного заболевания (например, пневмонии, гастрита, гипертонической болезни) с характерными для него причинами, условиями возникновения, механизмами развития и признаками; в более широком — для обозначения состояния нарушения жизнедеятельности организма, которое качественно отличается от состояния здоровья. Общепринятого определения понятия «болезнь» в широком его значении в настоящее время не существует.

По-видимому, ощущения болезни, дискомфорта связаны со снижением уровня эндогенных «субстанций удовольствия» — серотонина, эндорфинов, эндоканнабиноидов, грелина и лептина. Но, чтобы говорить об этом, необходимо как можно более четко сформулировать определение здоровья. Следует особо подчеркнуть, что приведенное выше определение здоровья почти не встречается в реальной практике. Конечно, это определение слишком общее и скорее отражает состояние, к которому следует стремиться.

Здоровье есть соответствие структуры и функции, способность регуляторных систем поддерживать постоянство внутренней среды (гомеостаз). Здоровье выражается в том, что в ответ на действие повседневных раздражителей возникают адекватные реакции, которые по характеру и силе, времени и длительности свойственны большинству людей данной популяции. Понятие здоровья субъективно, к примеру категоричное — «я здоров», или — «...так, немного побаливает спина, но вообще-то я здоров...». Каждый вкладывает в это понятие что-то свое. Например, для кого-то — это способность выполнять свои привычные рабочие обязанности, а также регулярное сексуальное общение, а для других — это правильное питание. Во многом это связано с тем, что не существует единого мнения о том, что такое здоровье. Недаром говорят, что здоровье есть, если его не замечаешь. Таким образом, получается, что здоровье — это состояние, когда человек не испытывает хронических болевых ощущений или когда не знает об имеющихся отклонениях от нормы (например, не выявленная гипергликемия даже при наличии клинических признаков сахарного диабета). Но иногда человек, особенно пожилой, настолько свыкается со своими болевыми ощущениями, не ограничивающими его функциональные возможности, что считает себя практически здоровым.

Однако как же тогда быть с психическим равновесием и его значением для человека? Оно также входит в понятие «здоровье», но индивидуально расценивается более как проходящее и преодолимое чувство усталости. Вместе с тем исследования последних

лет указывают, что эти состояния, именуемые как «синдром хронической усталости», «синдром менеджера» и т.д., связаны с дефицитом магния и требуют не только психологической разгрузки, отдыха, но и алиментарной и медикаментозной коррекции. Таким образом, получается, что здоровье — это многогранное, сложное и комплексное понятие.

Существуют общеизвестные правила здорового образа жизни. Эти правила подобраны таким образом, что человек, который придерживается их, может и восстановить физическое здоровье, и найти душевное равновесие. Прежде всего, в понятие «здоровый образ жизни» входит физическая активность, причем не только в виде прогулок, но еще и в виде физических упражнений на тренажерах или без них. Физические упражнения должны стать привычкой, а это предполагает регулярность и систематичность. Помимо физической активности, здоровый образ жизни попросту невозможен без правильного питания.

Правильное питание — это не ограничение количества пищи, а также не полное исключение каких-либо продуктов, напротив, правильное — это значит сбалансированное питание, в котором присутствует большое количество веществ, витаминов, минералов, калорий, углеводов и белков. Секрет правильного питания в верном соотношении всех этих компонентов. Правильное питание — это достаточное количество чистой воды в рационе.

Для тех, кто ведет здоровый образ жизни, необходимо научиться доброжелательно относиться к миру и другим людям. Этот пункт очень важный, так как сфера души человека — тут много нюансов и сложностей, однако только с обретения внутренней гармонии можно говорить об индивидуальном понятии «я здоров». При оценке здоровья важно различать понятия «состояние здоровья» и «самочувствие».

Официальная оценка состояния здоровья — заключение (по сути, впечатление) врача, сделанное им после обследования обратившегося, в значительной мере зависящее от полноты и качества обследования, квалификации и, как это ни покажется странным, его субъективизма. Нередко приходится сталкиваться с легкомысленными врачебными заключениями типа: «в вашем возрасте этого быть не может» (снисходительно молодому), или «ну что вы хотите, возраст...» (покровительственно пожилому), или «у меня тоже голова болит, я же вам не жалуюсь...» (сверстнику с апломбом), или «перестаньте искать у себя болезни, вы здоровы» (надоевшему пациенту). Таких примеров можно привести множество. Самочувствие же субъективно и не всегда точно отражает объективное состояние здоровья. Категория «я здоров» по своей сущности оказывается ближе к понятию «самочувствие».

Здоровье — это самоощущение жизненной силы, позволяющее реализовывать потенциальную функцию вне зависимости от состояния структуры, состояние более духовное, нежели физическое. Великий Гиппократ и Всемирная организация здравоохранения оказались правы. Каждый человек, считающий себя здоровым, понимает ограниченность своих возможностей (например, при необходимости выполнения больших физических нагрузок) так же, как и каждый больной понимает широкие возможности

своего организма в областях, не связанных с использованием нарушенных функций. Хотелось бы обратить внимание читателя на понятие «жизненной силы» («...заставил себя жить, не поддался болезни...»), подчеркивающее преобладание духовного над физическим. Однако психология самовосприятия тесно переплетается с желанием создать у окружающих выгодное мнение о себе. Чаще всего это желание либо привлечь к себе внимание, предстать перед всеми более больным, чем есть на самом деле, либо отказаться от излишнего внимания, спрятать от окружающих свою болезнь. Причины этих явлений весьма индивидуальны, но чаще всего это желание сохранить достойное положение в глазах окружающих. Рассмотрим, что такое симуляция, аггравация, диссимуляция, отрицание болезни.

Симуляция (*от лат. simulation — видимость, притворство*) — это поведение, направленное на имитацию болезни или ее отдельных симптомов с целью ввести в обман, намеренная и целенаправленная демонстрация признаков несуществующей болезни. Мотивами симуляции могут быть: достижение определенных льгот, уклонение от обязанностей, потребность в помощи, опеке, освобождение от работы. Симулянт движет предвкушение выгоды. Данные объективного обследования не всегда могут выявить факт симуляции, поскольку симулянт может повлиять на результат обследования (принять лекарства, повышающие артериальное давление и температуру, учащающие пульс). Отсутствие признаков болезни при обследовании также не является надежным критерием симуляции, поскольку возможности объективных методов ограничены. Диагностика симуляции должна быть основана на противоречии между данными обследования и жалобами, которые предъявляет больной. Весьма характерно точное воспроизведение в речи больного классических описаний, представленных в специальных медицинских руководствах. Важно попросить больного описать имеющиеся ощущения собственными словами. Это сложное, часто невыполнимое задание для человека, который в действительности ничего не испытывает. Наконец, необходимо определить истинные цели пациента.

Обычно у симулянта «болезнь» возникает в связи с приближением срока службы в армии, перед уголовным разбирательством, накануне отъезда в командировку и т.д. Лучше не расспрашивать больного о его проблемах, а дать ему самому выговориться. Как правило, пациент сам задаст вопросы, которые наведут врача на мысль о симуляции, например: «А разве мне не полагается больничный лист?», «А с такой болезнью можно служить в армии?» В последние годы отмечается выраженная тенденция к увеличению численности инвалидов. Рост числа зарегистрированных инвалидов спровоцирован, скорее, социальными причинами, так как существование инвалидов поддерживается системой льгот и компенсаций, которые несколько меняют картину реального потребления инвалидов. Самые распространенные и наиболее привлекательные для инвалидов льготы — бесплатное получение лекарств, бесплатный проезд и льготы по коммунальным платежам, фактически увеличивают личные доходы. Сегодня оформление инвалидности — это шанс беднейших слоев населения и прежде всего пенсионеров, безработных поддержать свой уровень жизни. Анализ воз-

растной структуры впервые зарегистрированных инвалидов подтвердил эту гипотезу: среди впервые зарегистрированных инвалидов 50% — лица пенсионного возраста. Рост числа инвалидов за счет лиц пенсионных возрастов наложился по времени на демографическую тенденцию вступления в пенсионный возраст большей когорты населения, что усилило эффект роста численности инвалидов. Другой признак социального характера роста инвалидности — среди инвалидов растет удельный вес инвалидов второй группы — с одной стороны, «пороговой» с точки зрения получения льгот и компенсаций, с другой — реальный путь повышения доходов, в том числе и за счет сохранения рабочего места.

Одним из крайних проявлений феномена симуляции является «синдром Мюнхгаузена». Во врачебной практике встречаются лица, которые большую часть своей жизни стремятся проводить в больницах, поступая с различными вымышленными заболеваниями, и нередко добиваются проведения оперативных вмешательств или сложных диагностических процедур, причем иногда они поступают в различные стационары под вымышленными фамилиями. Для усиления эффекта они могут симулировать не только тяжелые заболевания, заставляющие положительно решать вопрос о необходимости хирургического вмешательства, но иногда и делают это вмешательство обязательным, например при попадании в желудок крупного инородного тела (проглоченные ложки, гвозди и т.д.). Именно характерная для этих больных лживость дала основание Ашеру в 1951 году назвать этот синдром именем барона Мюнхгаузена. Ашер описал три варианта синдрома: острый абдоминальный, который обычно приводит к лапаротомии (хирургической операции), геморрагический вариант — симуляция кровотечений; и неврологический — симуляция припадков и обмороков. Чампен выделил еще кожный вариант, при котором больные вызывают или искусственно поддерживают кожные заболевания.

Некоторые зарубежные авторы рассматривают желание этих больных лечь в больницу как возможность получить уход и ночлег, но это далеко не всегда так. В нашей практике попадались больные, которые сознательно шли на обман и операцию. В последующем они остаются безразличными к здоровью, не соблюдают режим, рано выписываются с тем, чтобы снова поступить в другую больницу.

Все поведение их определяется стремлением вызвать к себе интерес. Иногда это проявление серьезной психопатии. По мнению большинства авторов, у этих больных имеется общий (психический и физический) инфантилизм, чаще всего речь идет об истероидных психопатах, но иногда среди них встречаются больные шизофренией и больные с легкой степенью олигофрении. Не нужно забывать, что так иногда ведут себя наркоманы в надежде получить желанную дозу наркотика.

Аггравация (*от лат. aggravation — отягощение, утяжеление*) — это намеренное усиление и демонстрация признаков имеющегося в действительности расстройства в расчете на получение какой-либо выгоды и льготы (личной, социальной и т.п.). При объективном обследовании наличие заболевания четко подтверждается, но врачебный опыт и умение применить функциональную классификацию заболевания всегда помо-

гут опытному врачу. Нужно только помнить о том, что за наличием явного заболевания может скрываться другое, еще не диагностированное, которое и может обуславливать данную клиническую картину (так называемый феномен «основного экранирующего заболевания»). С нашей точки зрения, наличие аггравации у данного больного должно стать предметом консилиума весьма опытных специалистов. К аггравации склонны больные с истероидной акцентуацией, страдающие психопатическими заболеваниями, а также те люди пожилого возраста, которые в силу стесненных жизненных обстоятельств нуждаются в получении дополнительных социальных льгот.

Диссимуляция — намеренное сокрытие имеющихся расстройств, желание выглядеть здоровым. В основе диссимуляции лежит опасение за свою судьбу или самоутверждение — боязнь потерять работу, стремление избежать конфликта в семье, нежелание пребывания в стационаре, страх перед оперативным вмешательством или неприятным обследованием. Особенно часто встречаются случаи диссимуляции в гериатрии, психиатрии, у инфекционных, в том числе и туберкулезных больных, при угрозе карантина, в экспертных профессиональных комиссиях, у псевдознатоков медицины, в социальных условиях при подходе срока выхода на пенсию.

В целом случаи сознательного искажения картины болезни не вызывают у врачей большого беспокойства, поскольку верное понимание ситуации позволяет человеку принять решение, не причиняющее ему большого вреда, так как, как правило, эти люди, несмотря на скрывание факта болезни при диссимуляции, продолжают прием лекарств. Но в то же время нельзя не признать, что неосознанное, невольное извращение истинной ситуации требует гораздо больше внимания и усилий врача, поскольку многие поступки или бездействие больных в этом случае наносят им явный вред.

Следует помнить и о том, что женщины имеют склонность занижать свой возраст — «омолаживаться», тогда как пожилые люди по обыкновению завышают свой возраст, прибавляя годы: «старческое кокетство». К тому же люди недостаточно грамотные затрудняются установить год своего рождения, а, будучи спрошены о числе прожитых лет, указывают его округленно, что приводит к так называемому эффекту возрастной аккумуляции. Наиболее притягательными для округления возраста являются цифры, оканчивающиеся на «5» или «0», в связи с чем численность населения в возрастах, оканчивающихся на эти цифры, оказывается заметно больше, чем в соседних.

Значение болезни в восприятии больного может как преувеличиваться, так и преуменьшаться, вплоть до полного отрицания болезни как и явления, и наличия данного заболевания у него самого. Наиболее распространен в человеческом обществе феномен адекватного реагирования на наличие заболевания (нормозогнозия), когда больные правильно оценивают свое состояние и перспективы, их оценка совпадает с оценкой врача. При гипернозогнозии больные склонны переоценивать значимость отдельных симптомов и болезни в целом, а при гипозогнозии — склонны их недооценивать. При диснозогнозии у больных наблюдаются искажение восприятия и отрицание наличия болезни и ее симптомов с целью диссимуляции или из-за страха ее последствий.

Анозогнозия — полное отрицание болезни как таковой; типична как для больных алкоголизмом и онкологическими заболеваниями, так и для лиц, уверенных в силе немедицинских методов лечения и предпочитающих обращаться к целителям, колдунам, астрологам-самоучкам и прочим шарлатанам.

Внутренняя картина болезни, характеризуя целостное отношение к заболеванию, тесно связана с осознанием больным своей болезни. Степень осознанности своего заболевания во многом зависит от образованности и общего культурного уровня, хотя полного соответствия здесь часто не наблюдается (как, например, при анизогнозиях). Бывает, что отчетливое осознание болезни может сочетаться с безразличным отношением к ней.

Степень осознанности своей болезни больным может нарушаться при некоторых очаговых поражениях мозга. Неадекватная внутренняя картина болезни (неполное представление о своем состоянии) в сочетании с недостаточным ее эмоциональным переживанием характерна для лиц с поражением левой лобной области. Поражение правой лобной доли мозга также сопровождается расхождением между когнитивными и эмоциональными планами внутренней картины болезни. Отрицание наличия у себя заболевания есть неосознанное или сознательное желание человека как можно дольше сохранить сложившиеся социальные связи и свое положение в обществе.

Профессиональная пригодность — это важнейшая качественная характеристика здоровья. Профессиональная пригодность является мерой соответствия человека его профессии; учитывает профессионально важные качества по сферам труда, да и само качество личности при выборе профессии. Профессиональная пригодность в определенной мере оценивает саму сущность профессиональной карьеры как системы профессионального продвижения с учетом самореализации личности, основные компоненты профессиональной карьеры, критерии ее успешности, способы построения.

Профосмотр позволяет с высокой степенью точности определить профессиональную пригодность работника по состоянию здоровья и своевременное выявление профзаболеваний и предупреждение возможности их развития.

Социальное здоровье характеризует качество и уровень жизни, социальное благополучие и жизнеспособность людей, проживающих на определенной территории государства, региона. В основе здоровья общества как целостной системы находится здоровье личности и его репродуктивный потенциал, а также здоровье населения.

Здоровье обусловлено действием образа жизни, социально-экономического статуса, социально-демографических и социокультурных характеристик, определяющих эффективность охраны здоровья различных категорий населения. Мотивационно-ценностное отношение к здоровью и здоровому образу жизни обусловлено качеством жизни и условиями, характеризующими их социальное благополучие. Сформированность сознательного, самодетерминирующего поведения по отношению к здоровью и образу жизни обеспечивает эффективность решения задач укрепления здоровья и повышения профессиональной пригодности работающих. Социальное здоровье — это характеристика взаимодействия человека и общества, критерий принятия человеком

социальных норм и ценностей данного общества. Социальное здоровье определяется приемлемостью ценностей общества, действенностью согласно социальным нормам. Для пожилого человека состояние его здоровья является основным фактором возможности сохранения себя как личности в привычной социальной среде.

В работе «Здоровое общество» Эрих Фромм, американский психолог-гуманист-социолог середины XX века, задается вопросом — «здорово ли современное общество?» — причем под здоровьем он понимает не адекватность с точки зрения самого общества, а адекватность с гуманистической точки зрения: здоровое общество — это такое, которое максимально способствует развитию в людях творческих начал, душевных и духовных качеств, помогает им ощутить жизнь во всей ее прелести и красоте.

Поднятие темы «здорового общества» предполагает, что общество также может быть «нездоровым». Фромм поясняет это такими примерами: «Мы живем в такой экономической системе, где слишком высокий урожай зачастую оказывается экономическим бедствием, и мы ограничиваем продуктивность сельского хозяйства в целях «стабилизации рынка», хотя миллионы людей остро нуждаются в тех самых продуктах, производство которых мы ограничиваем. Более 90% населения у нас грамотны, — пишет далее Фромм. — Радио, телевидение, кино и ежедневные газеты доступны всем. Однако вместо того, чтобы знакомить нас с лучшими литературными и музыкальными произведениями прошлого и настоящего, средства массовой информации, в дополнение к рекламе, забивают людям головы самым низкопробным вздором... Любое предложение о том, чтобы правительство финансировало производство кинофильмов и радиопрограмм, просвещающих и развивающих людей, вызвало бы возмущение и осуждение во имя свободы и идеалов». Эти и другие примеры, приводимые социальным мыслителем в начале его работы «Здоровое общество» в 1955 году, призваны, обращаясь к здравому смыслу человека, показать ненормальность того, что стало нормой, или патологию нормальности.

Согласно Фромму есть два подхода к понятию «норма». Первый подход: нормально то, что соответствует общепринятым стандартам; в этом случае вопрос о нормальности самих общепринятых стандартов не ставится. Второй подход заключается в признании существования неких объективных критериев нормальности, не зависящих от «общепринятого». В этом случае общество окажется здоровым, если его общепринятые нормы соответствуют объективным критериям нормальности, и нездоровым, если не соответствуют.

Фромм пишет, что «мерилом психического здоровья является не индивидуальная приспособленность к данному общественному строю, а некий всеобщий критерий, действительный для всех людей, — удовлетворительное решение проблемы человеческого существования». Таким образом, проблема отношения личности и общества, взаимодействия психологических и социальных факторов — центральная тема теоретических работ Эриха Фромма.

Здоровый народ — важнейший фактор, напрямую влияющий на безопасность общества и государства. Сейчас абсолютно здоровых людей очень мало, но в нормальном

обществе они должны составлять абсолютное большинство, и к этому нужно стремиться. Здоровый народ — это люди с целостным мировоззрением, адекватно воспринимающие окружающую действительность и спокойно (не путать с равнодушием) реагирующие на любую информацию и на любые изменения в обстановке, так как имеют целостную картину, и всем событиям и явлениям дающие верную оценку. Это позволяет народу полностью раскрыть свой физический, духовный и интеллектуальный потенциал. Здоровый народ в этом плане не имеет каких-либо ограничений. Здоровый народ, имеющий крепкое здоровье, может реализовать свой генетический потенциал развития не только в смысле продолжительности жизни (не менее 120 лет полноценной и активной жизни), но и в части предрасположенности к тому или иному роду деятельности.

Болезнь — это наше субъективное представление о состоянии здоровья и медико-социальное представление на данный момент. Заключение о здоровье или нормальном состоянии организма делают на основании антропометрических, физиологических и биохимических исследований. При оценке состояния здоровья человека имеют значение не только анатомо-физиологические критерии, но и социальные, прежде всего степень участия индивидуума в трудовой и общественной деятельности. В определении здоровья, предложенном ВОЗ, можно вычленить две части, первая из которых носит качественный характер и в значительной мере определяется субъективным характером восприятия индивидуумом самого себя и окружающей среды. Само понятие «здоровье» всегда относительно, и существование внутренних (как правило, генетических) дефектов создает предпосылку для развития своего рода «первичного толчка», которым может явиться, например, инсулинорезистентность, запускающая при определенном стечении обстоятельств патологический процесс метаболического синдрома.

Таким образом, в качестве стартового (инициирующего, триггерного) механизма развития многих болезней могут выступать скрытые от нас дефекты (врожденные или приобретенные), не проявляющиеся до поры до времени в силу благоприятных обстоятельств, т.е. отсутствия факторов риска.

Латентная инсулинорезистентность в течение определенного промежутка времени сокрыта только для врача (исследователя), в организме же она существует реально, но не видна. В связи с этим можно ли отнести этого пациента к абсолютно здоровым людям, ведь качество его жизни практически не страдает?

Ожирение при болезни Альцгеймера может развиваться в результате булимии, а булимия у пожилого и в остальном здорового человека может привести к прогрессированию церебро-васкулярных расстройств и развитию сходной симптоматики. Или «немая» ишемия миокарда, которая почти не проявляется ни для врача, ни для больного и выявляется лишь с помощью электрокардиографического исследования. Очевидно, что клинические проявления болезни возникают только при истощении функциональных резервов организма в целом и пораженного органа в частности.

Профессор Г. Эппингер-младший приводит классический пример двух умерших — один из них погиб в автокатастрофе, другой — умер в стационаре вследствие терминальной стадии застойной сердечной недостаточности, обусловленной митральным стенозом ревматической этиологии. После аутопсии помощник прозектора случайно перепутал сердца, и невозможно было сказать, какое из них принадлежало человеку, который считал себя практически здоровым, спешил на работу и из-за невнимательности попал под машину, а какое принадлежало тяжело больному человеку: макроскопически оба сердца выглядели абсолютно одинаковыми — по странному стечению обстоятельств у обоих умерших имел место митральный стеноз.

Кроме этого, необходимо иметь четкое представление о понятии субъективного здоровья. Субъективное ощущение здоровья у индивидуума может быть даже на стадии преморбидного состояния. Даже тяжело больной или инвалид может чувствовать себя здоровым, например участники, а в особенности победители параолимпийских игр. Хотя, если разобраться, это «здоровье» лишь относительно в группе людей с подобными дефектами, для действительно здоровых людей он по-прежнему будет оставаться инвалидом.

Однако подобное мнение неизбежно будет претерпевать изменение по мере развития техники протезирования: например, одного южноафриканского бегуна-инвалида (у него отсутствуют стопы, которые заменены синтетическими протезами) не допускают к соревнованиям обычных бегунов потому, что высокая эластичность его протезов ног позволяет ему показывать результаты более высокие, чем у обычных бегунов.

В последующем с развитием технических приспособлений физические, а в дальнейшем, вполне возможно, и интеллектуальные возможности людей с их ограничениями не только достигнут нормальных значений, но, вероятно, смогут их и значительно превосходить. Этот путь, по-видимому, к сожалению, приведет к созданию биомеханических организмов, для которых потребуются новое определение понятия здоровье и создание новой терминологии. К примеру, и прежде и ныне мы говорим «больной», во время войны использовался даже термин «ранбольной»; может быть, настало время использовать термин «полиморбидный больной».

При сдаче дежурства из уст врача звучало бы: «За время дежурства поступило пять полиморбидных больных». Поначалу звучит несколько непривычно и даже режет слух, но это — дело привычки.

Итак, лечебно-диагностические мероприятия по сохранению здоровья больного с полиморбидностью складываются, на наш взгляд, из двух этапов. На первом этапе необходимо выявлять ведущий синдром, представляющий угрозу для сохранения здоровья (например, одышку) и лечить только его (т.е. одышку). На втором этапе следует составлять комплекс патогенетических составляющих выявленного ранее ведущего синдрома (хронического бронхита, кардиосклероза, анемии и т.д.); диагностировать каждое заболевание, участвующее в формировании ведущего синдрома (одышки); ранжировать долю вклада каждого заболевания (на данном современном этапе) по

опасности для жизни и возникновения осложнений (потребуется шкала степеней риска для каждого заболевания или состояния); проводить патогенетическое лечение в зависимости от ранговой значимости опасности для жизни, возникновения осложнений и возможности инвалидизации (например, жизненнонеобходимая терапия при сахарном диабете или терапия жизнеопасных состояний) и, наконец, достигать приемлемых для данной клинической ситуации («нормальных») показателей уровня здоровья, например, качества жизни по шкале QALY.

Но это новые критерии количественных показателей здоровья или нормы: нужно объединять эти два понятия. Здоров для чего? — служить в армии? перетаскивать тяжести? решать интеллектуальные задачи?

Болен не только чем, а как? Для каждого заболевания или состояния важна степень утраты только какой-либо функции организма — не может решать интеллектуальные задачи? не может перетаскивать тяжести?

При самых разнообразных подходах к определению «здоровье человека» ученые едины во мнении, что один из признаков данного состояния — гармоническое единство биологических и социальных качеств, обусловленных взаимодействием генотипа и среды, т.е., здоровье человека — это всегда индивидуальный способ жизни, соответствующий психофизической конституции человека и его образу жизни (поведению), его воспитанию (культуре). Насколько эффективно человек выполняет свои биологические и социальные функции, настолько он здоров. Таким образом, здоровье является одним из основных показателей благополучия жизни и гармоничного развития общества, его культурного уровня.

Здравоохранение и здоровосохранение

Здравоохранение — это изначально профилактика, в то время как здоровосохранение — это лечение, направленное на восстановление утраченных функций, т.е. фактически замедление темпов течения хронических процессов, предотвращение перехода острых в хронические, вторичная профилактика (предотвращение осложненного течения выявленных хронических заболеваний).

Первичная профилактика — это выявление предрасположенности (прежде всего генетической) к заболеваниям, поэтому у каждого новорожденного должен быть документ — генеалогическое древо заболеваний, предсказание (повозрастной прогноз) возможного появления тех или иных клинических признаков (а ведь болезнь и есть — появление клинических признаков) со своевременным проведением профилактических мер, направленных на их более раннее выявление и более позднее и мягкое проявление. Проводившееся Всемирной организацией здравоохранения обширное исследование, названное «Бремя болезней», констатировало рост заболеваемости и смертности практически во всех регионах земного шара и отметило «снижение ка-

чества» человечества: увеличение частоты врожденных уродств, рождение умственно отсталых детей, рост числа хронических заболеваний, онкопатологии.

Это особенно заметно в России, где в сознании подавляющего большинства людей здоровье до сих пор не является основным мерилем ценности, а борьба за его сохранение до сих пор считается прерогативой медиков. Кроме того, в обществе по-прежнему сохраняются иждивенческие настроения, а именно — мысли о том, что государство и медицина способны и, самое главное, должны восстановить бездумно утраченное в результате нездорового образа жизни здоровье.

Как результат — в стране возникла кризисная демографическая ситуация: устойчивое превышение числа умерших над числом родившихся, снижение уровня рождаемости, сокращение продолжительности жизни. Особенно пугает сверхсмертность населения трудоспособного возраста, и в первую очередь мужчин. Одной из причин этого страшного процесса является большое количество хронических вялотекущих заболеваний и полиморбидность (сочетание нескольких заболеваний у одного человека).

К великому сожалению, это касается не только взрослого населения. Особую тревогу вызывает ухудшение здоровья детей и подростков. У каждого второго школьника выявлено сочетание нескольких хронических заболеваний. Мало того, что их численность в общей массе населения существенно уменьшилась. Около 75% детей дошкольного возраста имеют серьезные отклонения в уровне здоровья. Здоровых детей среди школьников младших классов — всего 10–12%, а среди старших — всего лишь 5%. Более чем у 50% детей разного возраста диагностируются хронические заболевания. Мало того, у наших детей появляются болезни, ранее совершенно нехарактерные для юного возраста: артериальная гипертония у юношей-подростков, детский остеопороз. Около 50% юношей и девушек выходят из школы, уже имея 2–3 диагноза. Необходимо четко разделять понятие субъективного здоровья. Субъективное ощущение здоровья у индивидуума может быть даже на стадии преморбидного состояния. На представленной схеме мы попытались графически выразить соотношение здоровья и болезни (рис. 2).

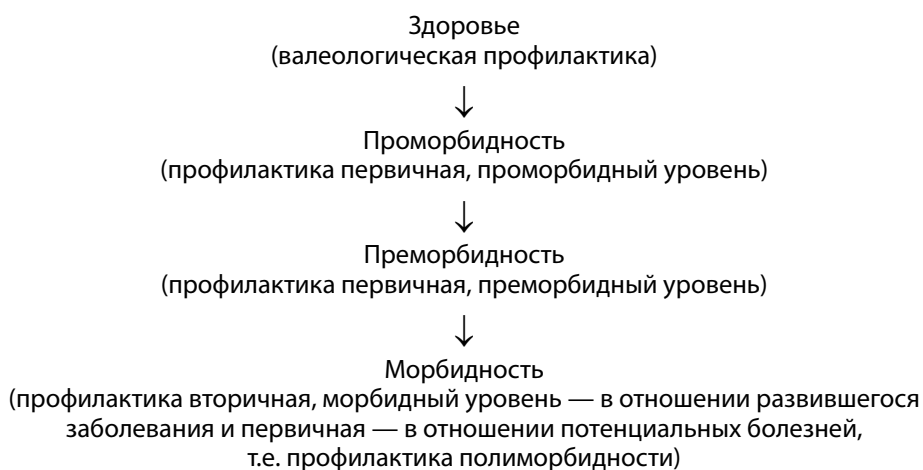


Рисунок 2. ЖИЗНЕННЫЙ ПУТЬ «ЗДОРОВЬЕ — БОЛЕЗНЬ»

Под проморбидностью подразумевается комплекс условий, способствующих возникновению морбидности (*promorbidity* — это совокупность факторов, способствующих возникновению полиморбидности). Хотя совершенно очевидно, что уже развившееся заболевание может являться проморбидным для другого, еще даже не проявившегося.

Преморбидность — состояние организма, непосредственно предшествующее болезни (в просторечии иногда именуемое продрома). Неценима роль расспроса в распознавании начальных фаз некоторых заболеваний, ибо хорошо известно, что первоначальные «предболезненные» (преморбидные) состояния обычно дают о себе знать некоторыми необычными ощущениями, испытываемыми человеком, хотя во многих случаях никаких объективных признаков может и не быть.

Известный английский клиницист Мэкэнзи по этому поводу совершенно справедливо писал: «Первые симптомы болезни чисто субъективного характера, и они появляются значительно раньше, чем их можно обнаружить физическими методами исследования. Обнаружить эти симптомы и правильно оценить их составляет труднейшую задачу терапевта».

Концептуальная модель последствий болезней, согласно ВОЗ, включает: болезнь или расстройство (внутренняя ситуация) → нарушения физического или психического характера (материализация) → снижение трудоспособности или ограничение привычной деятельности (проявления) → социальная недостаточность (социализация).

Полиморбидность — наличие у больного двух и более заболеваний, протекающих одновременно и либо связанных между собой патогенетически или иным путем, либо не связанных. В первом случае следует говорить о закономерной полиморбидности, во втором — о случайной (стохастической).

И тут мы в который раз задаем себе вопрос: мы охраняем или помогаем сохранить здоровье? Мы знаем, что у нас очень неплохое здравоохранение, но что-то идет не так. Может быть, термин неудачен? Может быть, не «здравоохранение» (от кого или от чего охранять?), а «здоровосохранение» (сохранять что и во имя чего!)? Ведь и английский-то термин звучит как «health care», а не «health guard»! Охранять организм человека от вредоносных внешних воздействий — это задача санназдора, а наша задача — помочь сохранить этому организму данное Богом или природой, кому как удобнее понимать, здоровье. Ведь задача сохранения здоровья — это и есть гериатрия.

Давайте подумаем.

Глава 3. ФИЗИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

Неизбежность старения

Жизнь пожилых людей и проблемы старости интересовали человечество испокон веков. К концу XX века накопились тысячи трудов, посвященных неизбежности наступления старости. О старости слагались легенды, ей посвящены многие художественные произведения и философские трактаты самых различных авторов, начиная от библейских мудрецов и древних мыслителей, вплоть до современных ученых, писателей, поэтов... Принято считать, что человек как биологический вид имеет предельный возраст 120 лет, а жить всем хочется долго и не болея («Кто не курит и не пьет, тот здоровеньким умрет» — глупая, но не безосновательная шутка). Следует заметить, что понятия «старение» и «старость» неоднозначны.

Старение — это постепенный процесс повреждения и гибели клеток у многоклеточных организмов, приводящий к нарушению функций организма и его гибели. Старость — это не процесс, а состояние организма, подвергшегося старению, или, выражаясь кратко, старость — это результат старения.

С возрастом постепенно снижаются функциональные возможности органов и систем организма, изменяется их структура. В мозге, печени, почках, железах внутренней секреции и клетках, выполняющих специфические функции, наблюдается частичная атрофия или замещение их соединительной тканью, органы уменьшаются в размерах, становятся более плотными. Вместе с тем мы полагаем, что более схематично (читай, механистически, упрощенно) можно представить понятийные формулы главных составляющих жизненного пути любого человека. Итак, если человек — это система (machina!), то тогда:

- жизнь — функционирование системы;
- здоровье — безотказное функционирование системы;
- продолжение рода — воспроизводство аутентичной системы;
- болезнь — нередко обратимое ограничение функциональных возможностей системы;
- выздоровление — восстановление функциональных возможностей системы;
- инвалидность — необратимая утеря части функциональных возможностей системы;
- старение — необратимо прогрессирующее ослабление всех функциональных возможностей системы;
- старость — необратимое ограниченное функционирование системы;
- смерть — отказ системы.

В общих чертах старение можно представить совокупностью различных физиологических изменений, происходящих с человеком на протяжении всей жизни. Эти изменения могут быть полезны, нейтральны или неблагоприятны для организма. В течение роста и достижения зрелости большинство таких изменений являются полезными для организма. Однако после достижения зрелости большинство изменений неблагоприятны, хотя некоторые могут быть нейтральны, например появляющаяся седина.

Поэтому термин «старение» в физиологии часто используется, чтобы обозначить ухудшение физиологических процессов в период после достижения зрелости организма. Термин «старение» мы будем использовать как синоним патофизиологических процессов и временную категорию.

Главная характеристика старения — физиологическое изменение фенотипа у пожилых. Связанные с возрастом ухудшения функций физиологических систем, несомненно, играют важную роль в увеличении с возрастом смертности. Поэтому знания о возрастных изменениях в физиологических системах имеют большое значение. Прогрессивное ухудшение с возрастом функций физиологических систем начинается уже в период зрелого возраста под влиянием различных факторов внешней среды, и процессы восстановления поврежденной функции в пожилом возрасте уже не способны полностью нейтрализовать понесенный организмом ущерб. В результате происходит прогрессирующее функциональное несоответствие физиологических систем из-за накопления повреждений. Степень этого функционального несоответствия и его возникновение различны как в физиологических системах одного организма, так и у каждого человека индивидуально. Это позволило классифицировать возникающие отрицательные изменения в стареющем организме на: повреждения вследствие эндогенных изменений в стареющем организме; возрастные повреждения, вызванные внешними факторами; повреждения в результате развития связанных с возрастом болезней.

Метаболизм старения

Многие исследования современной биологической и медицинской науки показывают, что при старении снижается способность поддерживать в организме постоянство внутренних физиологических систем. В старости в организме происходят изменения и повреждения различных тканевых структур.

Старение происходит строго по генетической программе, различной для каждого вида, а внешние причины лишь ускоряют его. Следует заметить, что понятия «старение» и «старость» неоднозначны. Как упоминалось ранее, старение — это постепенный процесс повреждения и гибели клеток у многоклеточных организмов, приводящий к нарушению функций организма и его гибели.

Старость — это не процесс, а состояние организма, подвергшегося старению. Долголетие есть результат физиологической старости. Долголетие определяется генетическим запасом прочности, которым обладает наш организм. Нарушения в ге-

нетической программе развития в первую очередь ответственны за старение организма, в том числе и за преждевременную старость. Условия внешней среды оказывают влияние на продолжительность жизни, они могут укорачивать или продлевать ее, но лишь в пределах запрограммированной продолжительности жизни вида. Многие из основных процессов жизнедеятельности имеют разрушительные тенденции. Например, аэробный метаболизм, который позволяет организму вырабатывать необходимую для жизнедеятельности энергию из поступающих питательных веществ, в свою очередь, приводит к появлению таких веществ, как супероксиды, гидроксиды и перекисные радикалы кислорода, обладающие высоким разрушающим потенциалом. Защита и восстановление повреждений, безусловно, существуют, но эти меры организма не всегда эффективны.

Поэтому с возрастом происходит накопление повреждений, вызванных окислительными реакциями. Выраженность этих изменений индивидуальна, поскольку активность антиоксидантных механизмов у каждого человека индивидуальна. Другим примером могут служить процессы гликолизации белков, в результате чего происходит изменение их основных биологических функций. Таким образом, глюкоза, являющаяся основным энергетическим топливом для клеток, ухудшает функционирование других важных физиологических процессов. В данном случае у организма есть механизмы защиты, такие как элиминация макромолекул, но их эффективность у каждого человека весьма различна. Эти примеры свидетельствуют о том, что практически нет такого физиологического процесса, который имел бы только положительный эффект для организма. Выраженность защитных и восстановительных реакций индивидуальна, а их недостаточность приводит к накоплению в организме нежелательных продуктов собственной жизнедеятельности.

Внешние факторы вносят существенный вклад в старение организма. Однако многие исследователи не согласны с тем, что эти внешние факторы — часть процесса старения. Данное представление основано на критериях процесса старения, которые были перечислены Strehler в 1977 году. Один из критериев — естественность старения, этот критерий рассматривается необходимым, потому что отличает старение от возрастных изменений под влиянием факторов внешней среды. Однако трудно разграничить изменения, связанные с внутренними процессами в организме и влиянием на эти внутренние процессы факторов внешней среды. Таким образом, все повреждения, свойственные процессу старения, являются результатом взаимодействия внешних и внутренних процессов. Это позволило Rowe и Kahn сформулировать понятие «обычного» и «удачного» старения. Для пожилых людей, у которых ученые отмечали среднее количество связанных с возрастом физиологических изменений, они классифицировали «обычный» тип старения, а в меньшей группе пожилых, у которых отмечались незначительные физиологические отклонения, был отмечен «удачный» тип старения.

Согласно концепции Rowe и Kahn, большинство физиологических отклонений у пожилых людей поддаются коррекции, а «обычный» тип старения является результатом

взаимодействия с окружающей средой. Так, диета может влиять на возрастные повреждения физиологических функций. Это доказано как на животных моделях, так и в результате длительного наблюдения в человеческой популяции.

Уменьшение количества пищи на 50–60% от необходимой нормы у лабораторных крыс приводило к изменениям у них с возрастом многих физиологических функций: снижению гамма-кристаллина в хрусталике, уменьшению числа допаминовых рецепторов в полосатом теле, развитию вторичного иммунодефицита, ухудшению функций вестибулярного аппарата, уменьшению репродуктивной фазы и раннему снижению возрастзависимой экспрессии генов, но не отмечалось уменьшения уровня систолического давления.

В настоящее время нет убедительных данных о том, что недостаток питания у человека приводит к раннему развитию возрастных физиологических изменений, но нет и достоверных результатов, утверждающих противоположное.

Действительно, есть свидетельства, что диета может влиять на возникновение и прогрессирование связанных с возрастом болезней человека, поскольку высококалорийная диета способствует возникновению и прогрессированию таких зависимых от возраста заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и снижение толерантности к глюкозе. Недаром один из учеников С.П. Боткина, обследовавший по его заданию состояние здоровья обитателей Санкт-Петербургских богаделен, отметил, что скудно питающиеся бедняки выглядят куда более здоровыми, нежели их лучше питающиеся сверстники.

Общеизвестен тот факт, что уменьшение физических нагрузок, особенно с возрастом, приводит к росту сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых. Таким образом, не только и не столько сам по себе возраст, а скорее «сидячий» образ жизни приводит к физиологическим изменениям в сердечно-сосудистой системе. Увеличение физической активности, особенно у людей пожилого возраста, приводит к уменьшению физиологических изменений в сердечно-сосудистой системе. Динамика уменьшения мышечной массы (саркопения) и мышечной силы может быть заторможена под влиянием физических упражнений даже у людей старческого возраста.

Физические упражнения позволяют не только уменьшить долю жира в массе тела, но и, по последним данным, уменьшить инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе как у пожилых мужчин, так и у женщин.

На процессы старения влияют как факторы образа жизни, так и личные привычки. Четкой границы между понятиями «образ жизни» и «личная привычка» нет. Например, чрезмерная инсоляция, приводящая к дегенеративным изменениям кожи, может быть и составной частью образа жизни у лиц, проживающих в определенных географических областях, где человеку длительное время года приходится находиться под воздействием солнечного излучения, и личной привычкой, которая не зависит от места проживания.

Гораздо более изучено влияние на физиологию старения такой личной привычки, как курение. У курящих гораздо раньше появляются морщины, развиваются бронхи-

альная обструкция, острые нарушения мозгового кровообращения, катаракта. Курящая женщина за 1 год как бы проживает 3 года.

На физиологические процессы старения влияют и психосоциальные факторы. Отмечено, что степень самостоятельности пожилого человека достоверно сказывается на возрастных физиологических изменениях. Пожилой человек обычно сталкивается с ограничением своей самостоятельности в связи с экономическими проблемами, возможностью самообслуживания, смертью близких, необходимостью смены места жительства.

Все это отрицательно воздействует на физиологические функции и приводит к росту заболеваемости и смертности в пожилом возрасте. Изучение влияния психосоциальных факторов на процессы старения, безусловно, находится сейчас на начальной стадии и требует дальнейших исследований.

Морфология старения

Многие изменения, происходящие в физиологическом состоянии органов и систем органов с возрастом, носят негативный характер, и их (изменения) можно разделить на уменьшающие функциональную емкость, снижающие функциональный ответ и изменяющие гомеостаз. Снижение ответа на стресс является одним из фенотипических признаков старения. Хорошо известно, что повышение уровня глюкокортикоидов и адреналина, повышение активности симпатико-адреналовой нервной системы является одним из основных ответов на стрессорное воздействие. Другим основным ответом является повышение уровня эндорфинов. И, конечно, в дополнение к этим общим ответам существуют специфические реакции на конкретный стрессорный агент.

С возрастом снижается ответная реакция организма на стрессорное воздействие. В настоящее время нет достоверных данных о том, что с возрастом происходят изменения в системе «гипоталамус — гипофиз — надпочечник», считается, что ее функциональная активность не изменяется. Есть лишь отдельные сообщения, согласно которым реакция медуллярного слоя надпочечников в ответ на раздражение снижается у лиц после 40 лет, однако полученных данных недостаточно, чтобы утверждать это, поскольку уровень катехоламинов с возрастом не только не снижается, но и имеет тенденцию к возрастанию. В отличие от нейроэндокринных ответов ответ эндорфинов на стрессорное воздействие с возрастом снижается. Также актуальным для пожилых людей является снижение функциональной активности иммунной системы.

Способность сердечно-сосудистой системы и легких доставлять кислород в органы и ткани и его использование в цикле Кребса часто определяют как аэробную емкость. Этот показатель отражает максимальную способность потребления кислорода при интенсивных нагрузках, особенно на мышцы. Аэробная нагрузка обычно уменьшается на 10% в каждое десятилетие жизни. Отрицательная динамика аэробной на-

грузки обусловлена уменьшением с возрастом физических нагрузок, хроническими заболеваниями, особенно атеросклерозом, которые приводят к значительному падению этого показателя. У бывших спортсменов отмечается более высокий уровень аэробной емкости по сравнению с другими группами пожилых, но наблюдается такая же динамика его уменьшения, что свидетельствует о том, что предшествующая физическая тренированность не влияет на возрастные изменения аэробной емкости. При этом отмечено, что у пожилых активизация физической деятельности не приводит к росту этого показателя, но регулярные физические тренировки замедляют падение аэробного индекса с возрастом. Этот эффект связан с сохранением мышечной массы и улучшением деятельности сердечно-сосудистой системы при регулярных физических нагрузках.

Результаты многих научных исследований показывают, что с возрастом происходит увеличение рН крови на 6–7% и падение уровня содержания бикарбоната на 12–16%. Одной из причин таких нарушений часто считают нарушенную функцию почек. Однако серьезные перспективные исследования не обнаружили корреляции между падением функций почек и нарастанием ацидоза у пожилых. Вероятно, причина этого многофакторна, и в последнее время обсуждается роль снижения костной массы как фактора, способствующего нарастанию ацидоза за счет снижения уровня бикарбонатов.

Изменение массы тела, а точнее — мышечной массы, стабильной до 40-летнего возраста, а затем неуклонно снижающейся с возрастом, является одним из физиологических признаков старения. Несомненно, отрицательный вклад в это вносит сидячий образ жизни.

Обратите внимание, снижение мышечной массы тела наблюдается и у людей с изначально высокой мышечной массой, накопленной в период зрелости, но уровень мышечной массы и мышечной силы у них остается высоким.

Кроме того, физические упражнения в пожилом возрасте уменьшают интенсивность снижения мышечной массы и позволяют дольше сохранить мышечную силу, необходимую для самостоятельной жизни. Уменьшение мышечной массы (саркопения) сопровождается увеличением массы жира в общем весе тела с 25% в 25-летнем возрасте до 41% в 75-летнем. Темпы роста доли жировой ткани обычно замедляются только после 80 лет.

Даже у тех людей, чей вес тела не увеличивается с возрастом, происходит увеличение доли жировой ткани. Pollack и соавторы отметили, что даже у атлетов с возрастом нарастает масса жировой ткани, что свидетельствует о том, что и физические нагрузки не способны значительно изменить данную тенденцию. Но регулярная физическая деятельность может снизить процент накопления жира, особенно в брюшной стенке. Это факт имеет большое значение, поскольку с увеличением массы жировой ткани тесно коррелирует развитие таких тяжелых заболеваний, как артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца и даже некоторые онкологические заболевания. Все это заставляет рассматривать данное физиологиче-

ское изменение и пути его коррекции как важный аспект борьбы за продолжительность жизни.

В различных группах населения разных регионов мира отмечается стабильное уменьшение массы костной ткани (остеопения), что делает это физиологическое изменение одним из основных и достоверных признаков старения. В многочисленных исследованиях подробно проанализирован патогенез данного процесса, но о биологической значимости его так и нет ясного представления. Уменьшение массы кости зависит от ее типа и анатомического расположения. Так, уменьшение костной массы тела позвонков у женщин начинается уже в третьем десятилетии жизни, в то время как потеря костной массы в отростках позвонков происходит в более старшем возрасте. Потеря костной массы ускоряется после менопаузы и связана с неизбежным дефицитом эстрогенов. Именно этот факт объясняет более раннюю потерю костной массы у женщин по сравнению с мужчинами, у которых потеря может быть незначительна. И хотя все люди теряют костную массу, степень ее потери и клинические последствия индивидуальны.

Женщины негроидной расы имеют более высокую массу костной ткани как в молодом, так и в пожилом возрасте по сравнению с представительницами европеоидной расы. Физическая активность также уменьшает потери костной ткани. Потери костной массы зависят от сбалансированности питания индивидуума по кальцию (его дефицит, так же как и злоупотребление алкоголем и кофе, усиливают возрастные потери массы костной ткани). Терапия эстрогенами, особенно при ранней менопаузе, заметно уменьшает потери костной ткани, но возможность ее применения должна быть оценена в совокупности с негативными аспектами такого лечения. Наиболее безопасными мерами профилактики потерь костной массы являются коррекция диеты и физические упражнения.

Регуляция температурного баланса и способность организма адаптироваться к изменению температуры окружающей среды, так же как и другие гомеостатические системы, нарушаются с возрастом. Безусловно, эти изменения индивидуальны и зависят от общего состояния здоровья индивидуумов и наличия личных привычек, таких как курение и употребление алкоголя.

Изменения в регуляции температурного баланса также обусловлены снижающимся с возрастом восприятием изменений температуры окружающей среды, что приводит к отсутствию адекватной поведенческой реакции на такие изменения. Кроме того, изменяются физиологические реакции: увеличение кровообращения в коже и потоотделение при повышении температуры у пожилых людей выражены гораздо в меньшей степени, чем в молодом возрасте. Изменяется ответ и на уменьшение температуры окружающей среды у пожилых: уменьшается, а иногда практически отсутствует, вазоконстрикция при похолодании. В значительной степени такой физиологический дефицит компенсируется поведенческими реакциями. Но более низкая реакция пожилых людей на пирогены ничем не компенсируется, что дает больным пожилого возраста некоторые преимущества при инфекционных заболеваниях.

Нарушение способности поддерживать необходимый уровень гликемии является одним из характерных фенотипических признаков старения. Когда эти нарушения достаточно выражены, возникает сахарный диабет 2-го типа. Это является закономерным результатом процессов старения. Основные результаты, подтверждающие эту тенденцию, получены при изучении глюкозотолерантного теста у пожилых. При нагрузке глюкозой у здоровых пожилых людей отмечается более высокий и более длительный уровень гликемии по сравнению с молодыми, в то время как повышение плазменного уровня инсулина у пожилых происходило позже. Физиологическое ухудшение — признак старения фенотипа. Эти изменения наблюдаются во всей популяции пожилых, но носят индивидуальный характер, что свидетельствует о влиянии генетического фактора на их возникновение и выраженность.

Многие из различий среди индивидуумов определяются внешними факторами воздействия. Связанное с возрастом ухудшение происходит во всех органах и системах органов. Физиологические изменения в органах и системах органов в процессе старения снижают функциональные способности организма, устойчивость к факторам внешней среды и увеличивают риск возникновения заболеваний, что приводит к снижению продолжительности жизни.

Начало изучению иммунологических изменений, связанных с возрастом, положил Walford в 1969 году, предложив иммунологическую теорию старения, в которой иммунной системе отводилась важная роль не только в патогенезе старения, но и в его этиологии. Иммунологическая теория старения связала продолжительность жизни с генотипом индивидуума через гены основного комплекса гистосовместимости. Walford предположил, что такие нарушения в иммунной системе как аутоиммунные реакции (приводящие к повреждению различных органов и систем, включая сосуды), потеря иммунного контроля за процессами канцерогенеза и повышенная восприимчивость к инфекции являются основными (этиологическими) причинами старения. Позднейшие исследования свидетельствуют о более сложных иммунологических процессах, приводящих к вторичному иммунодефициту, связанному с возрастом.

Первичный иммунитет — первая линия защиты организма против болезнетворных организмов. В отличие от вторичного иммунитета для реализации его функций не требуется сенсibilизации к болезнетворному агенту. Примерами такого иммунитета могут служить эндотелиальные и кожные барьеры, клеточные механизмы фагоцитоза, НК-клетки и система комплемента, обеспечивающая лизис чужеродных клеток.

При экстраполяции на людей исследований, проведенных на стареющих мышах, можно полагать, что сам возраст не уменьшает реакцию на бактериальные антигены в хорошо васкуляризированных органах, например легких. Однако в менее васкуляризированных областях, таких как кожа, отмечается уменьшение хемотаксиса фагоцитов, что уменьшает их способность достигнуть очага инфекции. *In vitro* у нейтрофилов пожилых, выделенных из их кожных покровов, отмечается также уменьшение всех составляющих процесса фагоцитоза: прилипания (адгезии), миграции, дегрануляции.

Кроме того, с возрастом уменьшается активация макрофагов, что частично связано с уменьшением гамма-интерферонового сигнала от Т-лимфоцитов.

Меньшее количество Т-лимфоцитов и нарушение экспрессии генов уменьшают возможность Т-лимфоцитов привлекать макрофаги периферической крови в очаги воспаления, что увеличивает восприимчивость старых мышей к туберкулезу, и, возможно, является причиной роста первичного туберкулеза и реактивации старых очагов у людей пожилого возраста. Лизис чужеродных клеток возможен за счет активации системы комплемента НК-клетками или нейтрофилами. И если активность комплемента мало изменяется с возрастом, изменения нейтрофильной активности описаны выше, то активность ответа НК-клеток на стрессорные воздействия, такие как болезнь, с возрастом снижается.

Основные изменения в специфической иммунной системе, связанные с возрастом, определяются возрастными изменениями тимуса. К 60 годам в периферической крови сокращается содержание гормонов тимуса, а ткань тимуса замещается фиброзной тканью. Теоретически возмещение потерь гормонов тимуса может улучшать функции специфической иммунной системы, однако с клинической точки зрения такой необходимости не возникает.

В системе клеточного иммунитета с возрастом не отмечается снижения в периферической крови общего числа лимфоцитов, моноцитов, НК-клеток и полиморфноядерных лейкоцитов. Часто ассоциирующаяся с возрастом лимфопения больше взаимосвязана с увеличением смертности у пожилых, а не является возрастзависимым фактором. Большинство исследований, посвященных изучению содержания Т- и В-лимфоцитов, не выявили достоверного изменения их содержания в периферической крови, связанного с возрастом, за исключением пожилых больных с хроническими заболеваниями, у которых отмечалось снижение количества Т-лимфоцитов. Нет также достоверных изменений в соотношении Т-хелперов и Т-супрессоров (T_4/T_8). С возрастом происходит только увеличение клеток памяти (CD_{45}). Основные изменения, связанные с возрастом, характеризуются снижением пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на неспецифические митогены. Кроме того, отмечается снижение пролиферации лимфоцитов в ответ на антигены вирусов. Одной из причин, приводящей к снижению пролиферативной активности лимфоцитов, является снижение продукции лимфокинов, в основном интерлейкина-2 (ИЛ-2).

С возрастом происходит снижение количества рецепторов к ИЛ-2 и уменьшается экспрессия ИЛ-2 и рецептора ИЛ-2 в мРНК. Также с возрастом отмечается увеличение уровня ИЛ-6, что ассоциируется с такими возрастзависимыми болезнями, как множественная миелома, остеопороз, болезнь Альцгеймера. У пожилых людей изменяются реакции гиперчувствительности замедленного типа, в частности кожные реакции на антигены. В группе пожилых отмечается отсутствие реакции в кожной пробе в 18–60% случаев в зависимости от наличия хронических заболеваний и физической активности пациентов. Эти изменения необходимо учитывать при интерпретации диагностиче-

ских кожных проб, в частности туберкулиновой, используемой в диагностике и оценке эффективности лечения туберкулеза.

Со стороны гуморальной системы не отмечается изменения уровня иммуноглобулинов. Однако с возрастом уменьшается титр антител в ответ на иммунизацию, изменяются и сроки появления антител в крови у пожилых — пиковая концентрация антител у пожилых отмечается на 2–6-й неделях от иммунизации, по сравнению со 2–3-й неделями у молодых. Для пожилых более характерно появление органных аутоантител, в частности антител к тиреоглобулину и париетальным клеткам желудка, и органонеспецифических аутоантител (антитела к ДНК, ревматоидный фактор). С возрастом увеличивается количество циркулирующих иммунных комплексов. Walford отводит аутоиммунитету важную роль в процессах старения. Аутоиммунные реакции могут играть важную физиологическую роль в регенеративном и реконструктивном процессах, которые продолжаются в течение всего периода старения. Некоторые аутоиммунные реакции становятся клинически значимыми, поскольку приводят к развитию таких заболеваний, как пернициозная анемия, аутоиммунный тиреоидит, буллезный пемфигоид, ревматоидный артрит, темпоральный артериит (болезнь Хортона). С увеличением количества антифосфолипидных антител и антител к сосудистым гепаринсульфатпротсогликанам у пожилых связывают учащение тромбозов.

Возраст сам по себе может быть фактором риска онкологических заболеваний, но иммунная система является важнейшим механизмом, элиминирующим раковые клетки из организма, и ее дисфункции приводят к увеличению риска онкологических заболеваний. Однако в каком взаимоотношении находятся снижение активности иммунных реакций и увеличение риска развития рака, неизвестно. Увеличение числа онкологических заболеваний с возрастом рядом исследователей объясняется тем, что у данной возрастной категории больных выявляются онкологические заболевания, индуцированные десятилетия назад.

Есть два основных пути влияния иммунологических возрастных изменений на формирование злокачественных новообразований. Первый — это дисрегуляция пролиферации клеток, управляемых иммунной системой. Второй — это нарушение элиминации злокачественных клеток иммунной системой стареющего организма. Вероятно, такие заболевания, как миеломная болезнь, В-лимфомы возникают вследствие потери контроля за пролиферацией тканей.

Наиболее значимые клинические изменения, связанные со снижением иммунитета у пожилых, проявляются в увеличении заболеваемости и смертности от инфекций; безусловно, преобладают кожные инфекции, пневмония, инфекции мочевых путей, грипп, герпес.

В дополнение к сниженному иммунитету свою роль играют такие факторы, как уменьшение кашлевого рефлекса, и как следствие — увеличение риска аспирационной пневмонии, недержание мочи и кала, предрасполагающие к инфекции мочевых путей, частое применение антибиотиков также приводит к формированию антибиотикорезистентных штаммов условно-патогенной микрофлоры. Пониженная иммунная реакция приводит к нетипичному течению инфекции у пожилых, они хуже отвечают на проводи-

мую терапию, болеют чаще и длительнее, чем люди молодого возраста. Типичные симптомы инфекции часто отсутствуют, и при физическом недомогании у пожилых всегда нужно исключить ее возможность. У пожилых часто отсутствует лихорадка, лейкоцитоз, изменения на рентгенограммах легких, симптом раздражения брюшины.

В отличие от незначительных возрастных изменений в иммунной системе вторичный иммунодефицит под влиянием других факторов, обусловленных возрастом, может приводить к более серьезным изменениям иммунитета. К вторичному иммунодефициту в пожилом возрасте могут приводить плохое питание с уменьшением калорийности пищи, содержания витаминов и микроэлементов, та же причина может приводить к снижению числа лимфоцитов до 1500 в 1 мкл, а тяжелое недоедание снижает их число до 900 в 1 мкл. Хронические заболевания, хроническая сердечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, деменция также приводят к вторичному иммунодефициту. Немаловажное значение у пожилых имеет и вторичный иммунодефицит, связанный с приемом большого количества лекарственных препаратов.

Такие препараты, как анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), стероиды, противосудорожные средства, антибиотики, антипсихотические средства, гипогликемические, антигипертензивные, диуретические препараты, антидепрессанты, H₂-блокаторы, снотворные и седативные препараты, аллопуринол приводят к снижению числа нейтрофилов и лимфоцитов. Кроме того, Т-лимфоциты имеют кальциевые каналы, холинергические и адренергические рецепторы, и поэтому прием препаратов, воздействующих на эти рецепторы, также может приводить к иммунодефициту. Изменения в иммунной системе, обусловленные возрастом, у пожилых людей незначительны. Высокая инфекционная заболеваемость и связанная с ней смертность не обусловлены возрастом. Вероятнее всего, это связано с вторичным иммунодефицитом, возникающим под влиянием плохого питания, хронических заболеваний, полифармакотерапии.

Общие закономерности старения

Мы — следствие законов природы и в то же время их жертва.

Бертран Рассел

...Omnes una manet nox, et calcanda semel via leti.
(Всех ожидает одна и та же ночь, всем придется
когда-нибудь вступить на смертную тропу.)

Гораций Оды. I, 28, 15

Старение связано с изменениями, происходящими на всех уровнях организации живой материи — молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, системном и организменном. Закономерные возрастные изменения организма называются гоме-

орезом. Гомеорез — траектория изменения состояния физиологических систем всего организма в течение жизни. Определение гомеореза позволяет прогнозировать возрастное развитие, его естественное, ускоренное, преждевременное (прогерия) или, напротив, замедленное старение. Впервые о синдроме преждевременного старения заговорили 100 лет назад. И неудивительно, такие случаи встречаются один раз на 4–8 миллионов младенцев.

Прогерия (*от греческого pro — раньше, gerontos — старец*) — крайне редкое генетическое заболевание, ускоряющее процесс старения примерно в 8–10 раз. Проще говоря, ребенок за один год стареет на 10–15 лет. Восьмилетний выглядит на 80 лет — с сухой морщинистой кожей, облысевшей головой... Эти дети обычно погибают в 13–14 лет после нескольких инфарктов и инсультов на фоне прогрессирующего атеросклероза, катаракты, глаукомы, полной потери зубов и т.д. И лишь немногие живут до 20 лет или дольше. До последнего времени не удавалось определить причину прогерии. И лишь недавно американские исследователи обнаружили, что причиной «детской старости», или прогерии Хатчинсона — Гилфорда является лишь одиночная мутация. По словам директора Национального института исследования генома Френсиса Колинза, руководившего исследованием, эта болезнь не является наследственной. Точечная мутация — когда в молекуле ДНК изменен лишь один нуклеотид — мутированная форма гена LMNA, возникает заново у каждого больного. Люди, страдающие прогерией, умирают главным образом именно от болезней, характерных для глубокой старости.

При росте чуть более одного метра американец Джон Такет (1988–2004) в 13 лет весил около 11,3 кг. У него не было волос, зато был полный набор сердечно-сосудистых заболеваний, которыми страдают пожилые люди. Каждый день он принимал аспирин и массу других лекарств.

Для процесса старения характерны: гетерохронность, гетеротопность, гетерокинетичность и гетерокатефтенность.

Гетерохронность — это различие во времени наступления старения отдельных клеток, тканей, органов, систем. Так, атрофия вилочковой железы у человека начинается в 13–15 лет, функция половых желез существенно изменяется в климактерическом периоде, а некоторые функции гипофиза сохраняются на высоком уровне даже в глубокой старости. Гетерохронность старения установлена и по отношению к различным отделам ЦНС, эндокринной системы.

Гетеротопность — выраженность возрастных изменений неодинакова в различных органах, в разных структурах одного и того же органа. Например, старение пучковой зоны коры надпочечников выражено больше, чем клубочковой и сетчатой зоны; в миокарде старых людей наряду с дегенеративно измененными кардиомиоцитами встречаются относительно интактные.

Гетерокинетичность — развитие возрастных изменений с различной скоростью. В одних тканях, возникая довольно рано, они медленно и относительно плавно прогрессируют, в других — развиваются позже, но стремительно, влияя на функциональное состояние всего организма. Например, изменения опорно-двигательного аппарата медленно нарастают с возрастом; сдвиги в ряде структур мозга возникают поздно, но быстро прогрессируют, нарушая его функцию.

И наконец, гетерокатефтенность — разнонаправленность возрастных изменений, связанная с подавлением одних и активацией других жизненных процессов в стареющем организме. Весь этот комплекс изменений, свидетельствующий о неравномерности течения старения, доказывает, что старение нельзя рассматривать как постепенное угасание, плавное гармоничное затухание обмена и функции организма. В процессе старения возникают лимитирующие звенья, «узкие» места, которые и способствуют развитию определенных патологических процессов. Например, секреция половых стероидных гормонов уменьшается, а гонадотропных гормонов гипофиза увеличивается.

Теории старения

Интересно, что многие геронтологи стараются создать либо собственную теорию старения, либо модифицируют уже имеющуюся. Описания старческих изменений в организме можно найти у врачей и мыслителей древности Гиппократ, Гален, Аристотель, Цицерон, Ибн Сина.

Живший в XVIII веке в России И. Фишер одним из первых обратился к изучению вопросов долголетия, написав книгу «О старости, ее степенях и болезнях» (1754). Заслуживает упоминания книга русского врача П.Н. Енгальчева «О продлении человеческой жизни: как достигнуть здоровой, веселой и глубокой старости» (1801).

И.И. Мечников выдвинул аутоинтоксикационную теорию старения, утверждающую, что старение — результат аутоинтоксикации организма, связанной с функцией кишечника. Он совершенно справедливо считал, что с помощью ортобиоза, т.е. системы разумного образа жизни и питания удастся увеличить продолжительность жизни человека. Развитие этой теории получено после определения роли эндотоксина в физиологии и патологии человека.

Эндотоксин — наружная часть грамотрицательных бактерий, постоянно присутствуя в пищеварительном тракте и оттуда попадая в небольшом количестве в общий кровоток, оказывает непрерывное воздействие на нормальную дифференцировку и функционирование различных физиологических систем, играя важную гомеостатическую роль. Его можно считать даже своеобразным «экзогормоном». Общеизвестны противоопухолевое, радиозащитное, адреномиметическое действие эндотоксина, а также его адьювантные свойства. Липополисахарид является стимулятором клеточного и гуморального иммунитета, повышает функциональную активность системы

фиксированных макрофагов, продукцию интерферона. Не исключено, что связывание небольших количеств эндотоксина гранулоцитами является важным элементом реализации антибактериальной резистентности организма и маркером функциональной активности нейтрофилов в норме.

Таким образом, можно считать, что эндотоксин поддерживает в состоянии физиологического тонуса основную массу защитных систем организма, являясь синсетайзером этой системы. Результатом нормального взаимодействия липополисахаридов аутофлоры с организмом является наработка специфических антител. Учитывая тот факт, что эндотоксин является облигатным компонентом нормального антигенного окружения, а также его высокую иммуногенность, уровень образующихся антител может быть одним из индикаторов иммунологического равновесия организма пожилого человека и среды, показателем адаптационных возможностей организма. Существенные изменения их титра могут, в определенной мере, указывать на потерю этого равновесия, обусловленную либо усилением интенсивности антигенного воздействия на организм, либо нарушением функции иммунной системы или изменением физиологических условий контакта между организмом и антигенами среды. Исходя из вышеизложенного, участие эндотоксина в генезе старения представляется следующим образом: эндотоксинемия существует и в норме, но естественные клеточные и гуморальные системы способны эффективно связывать и детоксицировать липополисахарид, предотвращая тем самым реализацию его патогенных эффектов. Инволюционный процесс приводит к повышенному поступлению в системный кровоток эндотоксина из кишечника, на что организм реагирует мобилизацией клеточных и гуморальных систем защиты.

Адекватное функционирование эндотоксинсвязывающих систем (ЛПВП, PMN, специфические иммуноглобулины) не представляет угрозы для больного, так как токсические эффекты липополисахарида выражены нерезко. В тех же случаях, когда количество поступающего липополисахарида выходит за рамки инактивирующей способности систем детоксикации (возникшей в результате развития признаков недостаточности кровообращения, а также сниженной фагоцитарной активности нейтрофилов и ЭСА-ЛПВП, да и просто возрастной инволюции), липополисахарид активно взаимодействует с эффекторными клетками и гуморальными системами организма (свертывающей, кининовой, системой комплемента). Это взаимодействие приводит к выбросу в кровоток большого количества биологически активных веществ и развертыванию системных и локальных эффектов эндотоксина. Развитие подобной ситуации непосредственно связано с подавлением активности всех функционирующих клеток печени, обеспечивающих клиренс венозной крови.

В случае развития терминальных осложнений все это, в совокупности с изменениями, вызванными воздействием на организм других бактериальных токсинов, приводит к формированию более тяжелых форм заболевания, вплоть до развития клиники нейротоксикоза, несущей в себе классические атрибуты эндотоксинового шока. Снижение местной защиты в легких под действием эндотоксина и накопление

в перегруженных липополисахаридах полиморфоядерных лейкоцитов, способных трансформироваться в альвеолярный макрофаг, может в определенной мере благоприятствовать развитию так называемой гипостатической пневмонии, являющейся, как правило, в начальной стадии абактериальной, и только в дальнейшем присоединяется бактериальная флора. Причинами, приводящими к возникновению гипостатической пневмонии, являются не только анатомо-физиологические особенности органов дыхания в пожилом и старческом возрасте (потеря эластичности легочной ткани, ослабление экскурсии диафрагмы и другие причины, нарушающие вентиляцию легких), но также снижение иммунобиологических свойств организма, в регуляции которых эндотоксин принимает непосредственное участие.

И.П. Павлов связывал ведущие механизмы старения с изменениями нервной деятельности. Ученые его школы открыли важнейшие закономерности возрастных изменений высшей нервной деятельности. Общеизвестная роль апоптоза во многих физиологических и патофизиологических состояниях в последние годы подтверждена значительным количеством исследований в этой области. Действительно, понимание данного явления как фундаментального процесса тканевого гомеостаза стало возможным благодаря открытию апоптоза Kerr, Wilie, Currie, которые в 1972 году впервые обосновали жизненно необходимый баланс между клеточной потерей и клеточным ростом в патологически не измененных тканях, показав, что число митозов находится в обратно пропорциональной зависимости со степенью выраженности апоптоза, а также важное значение апоптоза в поддержании процесса элиминации «отработавших свой ресурс» клеток многоклеточного организма. Сегодня, наряду с пониманием роли апоптоза в формировании клеточного гомеостаза, базовые апоптотические механизмы являются одними из важнейших в процессе эволюции. В рамках традиционных представлений, принятых в общей патологии, клеточную гибель рассматривали как пассивный дегенеративный процесс, наступающий вследствие необратимого повреждения клетки.

Токсический тип клеточной гибели обычно обозначают термином «некроз». Нетоксическую гибель клеток (апоптоз) длительное время считали присущей лишь эмбриональному развитию и морфогенезу, но именно последнее позволяет предполагать его активное участие в процессах старения.

В ряде работ последних лет В.П.Скулачев развивает концепцию фенотоза как механизма запрограммированной смерти и старения. При этом под фенотозом понимается процесс биохимического самоуничтожения (самоубийства) на уровне организма. На субклеточном уровне запрограммированным механизмом самоуничтожения является митоптоз, на клеточном — апоптоз, надклеточном — коллективный апоптоз, органоптоз. Постулируется, что «любая достаточно сложная биологическая система снабжена программой самоликвидации ее составных частей. Подобная программа реализуется, если данная составляющая оказывается вредной (а иногда просто ненужной) для системы в целом.

Широко известен пример запрограммированной смерти тихоокеанского лосося (*Oncorhynchus*), который умирает с признаками ускоренного старения вскоре после того, как вымечет икру. При этом процесс старения включается, когда лосось покидает океан и направляется по реке к ее верховьям, где и мечет икру. За это время в организме лосося резко повышается уровень глюкозы, жирных кислот и холестерина в крови (до 25,9 ммоль/л — 1000 мг% во время нереста), повышается функция надпочечников, что сопровождается атрофией тимуса и ожирением. Смерть наступает от множественных инфарктов миокарда, мозга, почек, легких (Wexler, 1976). Старение и смерть не наступают, если у лосося удалить надпочечники или гонады (Robertson, Wexler, 1962).

В.П. Скулачев полагает, что процесс старения у животных, включая млекопитающих, представляет собой медленный феноптоз. Биологический смысл этого феномена, вероятно, заключается в его ускоряющем действии на эволюцию: в известных пределах укорочение жизни может благоприятно сказаться на темпе эволюции благодаря сопутствующей этому ускорению смене поколений. Данный механизм эволюционно выгоден в условиях ухудшения внешних условий обитания. Когда условия обитания улучшаются, темп эволюции замедляется, что проявляется снижением плодовитости и увеличением продолжительности жизни.

Значительный вклад в развитие отечественной геронтологии внес А.А. Богомолец, придававший ведущее значение в механизмах старения соединительной ткани и полагавший, что возрастные изменения в ее метаболизме отражаются на старении организма в целом. На основе этих представлений он предложил использовать цитотоксические сыворотки для положительного воздействия на организм в старости.

А.В. Нагорный и его школа собрали большой фактический материал об особенностях течения старения и связали этот процесс с затухающим самообновлением протоплазмы. Одной из синтетических теорий старения является адаптационно-регуляторная теория, предложенная В.В. Фролькисом.

Согласно свободнорадикальной теории старения, сформулированной впервые Д. Харман и Н.М. Эмануэлем, продуцируемые главным образом в митохондриях клеток молекулы супероксида (O_2^-), H_2O_2 , гидроксильного радикала и, возможно, синглетного кислорода ($\uparrow O_2$) повреждают клеточные макромолекулы (ДНК, белки, липиды), что лежит в основе старения и связанных с ним заболеваний. Наиболее популярными являются теории старения, в основу которых положены нарушения генетического аппарата клетки. Первичные механизмы старения связаны с нарушениями в регуляции генома. Плодотворными для развития геронтологии были работы Л. Оргел (1963), рассматривавшего процесс старения как следствие «катастрофы ошибок», накапливающихся в макромолекулах вследствие нерепарируемых повреждений. Различия в эффективности репарации ДНК могут лежать в основе видовых различий в продолжительности жизни животных (R. Hart, R. Setlow, 1974).

Значителен вклад в установление молекулярно-генетических механизмов старения Р. Cutler, F. Verzar, L. Szillard, В. Strehler (60–70-е годы). В СССР это направление

развивал В.В. Фролькис, сформулировавший генно-регуляторную теорию старения. Значение возрастного гипометилирования ДНК в механизмах старения впервые было выявлено в работах Б.Ф. Ванюшина (1973).

С работами Л. Hayflick (1961) связаны представления о конечном числе возможных удвоений клеток как факторе, определяющем продолжительность индивидуальной жизни («лимит Хейфлика»). Впоследствии было показано, что при репликативном копировании ДНК концевые повторы ее оснований (теломеры) не копируются, и поэтому с каждым делением ДНК становится короче. Этот феномен, теоретически предсказанный А.М. Оловниковым (1971, 1972) и J. Watson (1972), получил свое блестящее подтверждение в исследованиях, вскрывших молекулярные механизмы укорочения теломер.

Известно, что большинство клеток организма человека, до того как они состарятся, могут делиться только определенное количество раз. Клетки из разных тканей, такие, как остеобласты в костях, эндотелиальные клетки в кровеносных сосудах, ретинальные пигментные эпителиальные клетки глаз, фибробласты кожи, лимфоциты крови и многие другие могут быть выращены в лабораторных условиях, однако лимит их жизни ограничен и определяется примерно 20–100 удвоениями (в зависимости от возраста донора), а затем они прекращают деление и входят в состояние, называемое возрастным или клеточным старением.

Этот феномен возраста клетки впервые был описан детально Леонардом Хейфликом в 1961 году, и поэтому предел клеточной пролиферации часто называют лимитом Хейфлика. С момента этого открытия Национальный институт старения (США) финансировал значительную часть исследований механизмов старения клеток в надежде на то, что будет обнаружен ключевой механизм, а это позволило бы вмешиваться в процесс старения на клеточном уровне.

В каждой из миллиардов клеток, составляющих наше тело, внутри ядра находится модель программы жизни, заключенная в ДНК. Она обуславливает индивидуальность каждого человека в утробе матери, будущий цвет глаз, пол, рост после рождения и последующие изменения в течение жизни — процесс, называемый старением. С тех пор как Хейфликом был открыт феномен возраста клетки, стало ясно, что существуют часы, которые отсчитывают не время, а число делений клетки.

За десятилетия, прошедшие после открытия Хейфлика, возникла теория механизма этих «часов» — теломерная гипотеза. Согласно этой гипотезе «часы» старения клетки пребывают на линейных окончаниях молекулы ДНК, в районе, называемом теломер (tea-low-merе). Линейное окончание каждого участка ДНК заканчивается последовательностью TTAGGG, которая повторяется сотни раз, эффективно завершая конец. Это похоже на то, как пластик на концах шнурков нашей обуви покрывает и защищает шнурки от разволокнения.

В соответствии с теломерной гипотезой при делении клеток эта концевая часть ДНК укорачивается с каждым делением. При достижении ДНК критической длины деление клетки прекращается, и наступает ее старение. В некоторых клетках, например

репродуктивных, теломерные часы «не тикают», теломеры не укорачиваются, а клетки, несомненно, могут делиться неопределенно долго — характеристика, свойственная «бессмертию» (immortality). «Бессмертие» клеток не означает, что они не могут умирать. Конечно же, как и ко всем клеткам, к ним нужно относиться бережно, чтобы сохранить их жизнеспособность. Бессмертие предполагает, что эти клетки не смертны, т.е. они не подвержены старению после определенного количества удвоений. Бессмертные клетки, при условии, что они основательно подпитаны и укреплены, потенциально могут делиться бесконечно.

Способность репродуктивных клеток к делению в режиме бессмертия происходит благодаря наличию белка, называемого теломеразой. Этот фермент представляет собой комплекс из двух различных молекул: одна из РНК, другая — из белка. Компонент РНК называется hTR (РНК человеческой теломеразы), а компонент белка — hTRT (обратимая транскриптаза человеческой теломеразы).

Теломераза использует компонент РНК, чтобы направлять синтез повторной последовательности (TTAGGG), а слияние построочных блоков ДНК завершается hTRT. Вследствие этого сочетание hTR и hTRT составляет активную теломеразу и образно может быть представлено как крошечный механизм, который заводит «часы» стареющей клетки путем увеличения длины горящего фитиля.

Доказано, что теломераза аномально реактивирована при всех основных типах рака, и наоборот, она отсутствует в большинстве нормальных тканей. Явное исключение — репродуктивные клетки, где отмечается высокий уровень теломеразы и теломеры очень длинные. Предполагается, что теломераза в этих клетках функционально активна и обеспечивает полную реализацию генетической информации, которая передается из поколения в поколение. Теломераза присутствует в очень малом количестве также на этапах гемопоэза, в клетках кожи и желудочно-кишечного тракта. Однако и эти клетки стареют и постепенно теряют теломерную ДНК, что предполагает отсутствие у них достаточной активности теломеразы, чтобы быть «бессмертными». В 1994 году впервые была клонированна РНК — компонента теломеразы, а комбинации компонента РНК и белка способствуют появлению функционально активного фермента.

В то время как нормальные клетки в нашем организме делятся только определенное количество раз (смертность клетки), раковые клетки могут делиться беспредельно (бессмертие клетки). Нормальные клетки потенциально могут стать раковыми. Это возможно, если серия случайных мутаций повышает реактивную способность различных онкогенов и инактивирует подавленные гены опухоли. С каждой мутацией предраковые клетки все более отличаются от нормальных, становятся неконтролируемыми и могут начать породить опухолевую массу. Однако большинство клеток, вероятно, преодолевает такие изменения, уничтожается, поскольку теломерное укорачивание ведет либо к старению клетки, либо к хромосомной нестабильности и смерти клеток. Для достижения большинством раковых опухолей угрожающих для жизни размеров или распространения метастазов по всему телу необходимо, чтобы

некоторые раковые клетки стали «бессмертными», что происходит посредством активации теломеразы.

Теломераза дает возможность раковым клеткам укрепить длину теломера, обеспечивая их таким образом безграничной репликативной возможностью, или «бессмертием». Поскольку сама теломераза не способна трансформировать нормальную клетку в раковую, полагают, что она необходима лишь для неограниченного роста раковых клеток.

Усилия ученых направлены на обнаружение и разработку ингибитора этой маленькой молекулярной теломеразы, блокада которой позволит теломерам раковой клетки вновь обрести способность к укорачиванию и в конечном счете приводить раковую клетку к смерти. Уникальность такого подхода состоит в признании универсальности и специфичности теломеразы как объекта исследования в области онкологии, т.е. теломераза необыкновенно привлекательная цель для исследования лекарств, так как никогда не может быть открыта молекула, необходимая для продолжения роста опухолевых клеток без ограничения, которая присутствовала бы почти во всех видах раковых клеток и устранение которой фармакологическими средствами не вызывало бы никаких серьезных побочных эффектов.

В 2003 году А.М. Оловниковым была предложена оригинальная редусомная гипотеза старения и контроля за ходом биологического времени в индивидуальном развитии. Предполагалось существование в клетках редусом — перихромосомных частиц, возникающих при дифференцировках в ходе морфогенетического развития организма. Покрытая белками линейная молекула ДНК редусомы — это копия сегмента хромосомной ДНК.

Редусомы расположены преимущественно в субтеломерных регионах хромосом. Редусома не покидает тело своей хромосомы даже при клеточных делениях, удерживаясь в своем хромосомном гнезде. Подобно теломерной ДНК, линейная ДНК редусомы с течением времени укорачивается. Поэтому крошечные редусомы прогрессирующе уменьшаются в размерах; отсюда и их название. Вместе с убылью ДНК в редусоме уменьшается и количество содержащихся в ней разных генов. Укорочение молекул редусомной ДНК (и вызванное этим изменение набора генов в редусомах) меняет с возрастом уровень экспрессии различных хромосомных генов и благодаря этому служит ключевым средством измерения биологического времени в индивидуальном развитии. Основная часть ДНК большинства редусом представлена некодирующими генами, с которых транскрибируются так называемые микро-РНК и фонтанные РНК (фРНК), вовлеченные в регуляцию хроматина, специфичных для определенных дифференцировок, и в модуляцию уровней экспрессии хромосомных генов. Фонтанные РНК (фРНК) способны количественно менять уровень экспрессии генов в хромосомах; эти фРНК образуют специфические комплексы с фионами.

Фионы — это сайты хромосомной ДНК, комплементарные разным фРНК. Фионы находятся в окрестностях обычных хромосомных генов. Комплекс фРНК — фион при

его специфическом взаимодействии с закрытыми воротами соответствующего ионного канала внутренней ядерной мембраны инициирует на очень короткий срок перевод канала в открытое состояние. Этим организуется работа ионного фонтана, который оказывается автоматически нацеленным на ближайший к данному фиону хромосомный ген. В зависимости от специфичности вовлеченных в процесс фРНК фионов и ионных каналов фонтаны своими ионами создают неидентичное ионное окружение вблизи разных структурных генов. Топографически специфичное воздействие ионных фонтанов влияет на конфигурацию соответствующих сегментов хроматина и на транскрипционную продуктивность хромосомных генов. Поэтому фонтанная система ядра способна управлять количественными признаками клеток и организма; она может контролировать доминантность аллелей и играть роль в индивидуальном развитии. Прогрессирующее укорочение ДНК редусом приводит к клеточному старению из-за постоянно возрастающей нехватки молекул низкомолекулярных РНК, транскрибируемых с редусомных генов.

Редусомы подразделяются на два типа: хроносомы и принтосомы. Линейные молекулы ДНК в двух типах редусом именуется соответственно хрономеры и принтомеры. Хроносомы отвечают за измерение биологического времени в неделящихся клетках ЦНС.

Принтосомы запоминают позиции клеток при интерпретации позиционной информации в морфогенезе и в соответствии с позицией клетки в морфогенетическом поле изменяют ее свойства и запоминают сделанное изменение (это принтомерный механизм интерпретации позиционной информации). Кроме того, принтомеры участвуют в поддержании состояния клеточной дифференцировки. Хрономера укорачивается в норме только на пике инфрадианного гормонального ритма (Т-ритма), который инициирует акт ее сверхскоростной транскрипции, завершающийся усечением конца хрономеры (эффект так называемого скраптинга). Принтомера может укорачиваться за счет эффекта концевой недорепликации ДНК и из-за скраптинга.

Эффект концевой недорепликации ДНК в удваивающихся клетках проявляется одновременно в укорочении как принтомер, так и теломер. Укорочение теломер — это лишь свидетель процесса старения клеток, тогда как истинной причиной биологического старения является только укорочение ДНК редусом. Процессинг определенных редусом в терминально дифференцирующихся клетках есть причина прекращения их делений. Сцепление генов в эукариотической хромосоме детерминирована дистанциями между генами и редусомами. В 2009 году гипотеза А.М. Оловникова получила блестящее подтверждение в исследованиях зарубежных ученых, ставших лауреатами Нобелевской премии за 2009 год по физиологии и медицине — Э. Блэкберна, К. Грейдера и Д. Шостака. К сожалению, как это уже бывало не раз в истории, первооткрыватель оказался обойденным.

Кроме методов генной инженерии, для перестройки деятельности организма на клеточном и молекулярном уровнях могут быть использованы методы нанотехнологии — технологии, связанной с разработкой устройств, способных осуществлять манипуляции с веществом с точностью до нанометра, т.е. оперировать отдельными атомами и молекулами. Ряд достижений нанотехнологии уже используется в биологии и медицине, например, для изготовления сверхчувствительных биосенсоров для детекции молекул. Однако наиболее захватывающие перспективы в этой области связаны с разработкой молекулярных роботов — устройств молекулярных размеров, основное назначение которых будет состоять в работе с отдельными молекулами и субклеточными структурами. Отдаленным естественным аналогом таких устройств может служить рибосома. Осуществляемая молекулярными роботами «хирургия» на клеточном и молекулярном уровнях позволит не только эффективно противодействовать процессам старения, но и ликвидировать его последствия, омолаживать клетки. Поскольку молекулярных роботов можно «собирать» из искусственных белков, используя биотехнологические методы (т.е. технология для их производства фактически уже существует), главная проблема для их изготовления заключается в проектировании, наиболее существенной частью которого является моделирование молекул. Оценки тенденций развития вычислительной техники позволяют предположить, что компьютеры достигнут мощности, необходимой для такого моделирования, к 2015 году. Поскольку генная терапия развивается весьма успешно и есть надежда, что имеющиеся трудности будут преодолены и в сравнительно недалеком будущем кажется вполне вероятным, что в начале XXI века будут разработаны методы генной инженерии, позволяющие модифицировать геном с целью замедления процесса старения.

И конечно же, проблема стволовых клеток — неспециализированных клеток, способных к самовоспроизводству в течение длительного времени путем деления (пролиферация). В определенных физиологических или экспериментальных условиях они (не специализированные клетки) могут становиться специализированными клетками (дифференциация).

Различают эмбриональные и взрослые стволовые клетки. Эмбриональные стволовые клетки обладают универсальной плюрипотентностью (способность стволовой клетки развиваться в любой тип клеток), большинство взрослых стволовых — ограниченной плюрипотентностью (приспособляемость или трансдифференциация). Уникальное свойство эмбриональных стволовых клеток — плюрипотентность, т.е. способность дать начало по меньшей мере 350 различным типам клеток, послужила толчком к бурной исследовательской деятельности по изучению эмбриональных стволовых клеток и открыла широкие перспективы их практического использования в биологии и медицине, в первую очередь в трансплантологии, иммунологии и геронтологии. Миллиарды клеток растущего организма (человека или животного) происходят всего-навсего из одной клетки (зиготы), которая образуется в результате слияния мужской и женской гамет. Эта единственная клетка содержит не только информацию об организ-

ме, но и схему ее последовательного развертывания. Так развивается человеческий организм, состоящий из 1014 клеток.

В ходе эмбриогенеза оплодотворенная яйцеклетка делится и дает начало клеткам, не имеющим других функций, кроме передачи генетического материала в следующие клеточные поколения. Это и есть эмбриональные стволовые клетки, геном которых находится в «нулевой точке»; механизмы, определяющие специализацию, еще не включены, из них потенциально могут развиваться любые клетки. Таким образом, первое важное свойство эмбриональных стволовых клеток — плюрипотентность. При развитии человеческого зародыша под действием так называемых эмбриональных индукторов происходит включение тех или иных генов, после чего начинают формироваться семейства различных стволовых клеток и происходит сегментация зародыша (структурно выделяются участки будущих органов). Потомки этих стволовых клеток, размножаясь, следуют по уже определенному пути специализации (процесс получил название «коммитирование»).

В результате митоза стволовой клетки одна из дочерних клеток сохраняет ее свойства, другая — специализируется. Во взрослом организме имеются стволовые клетки тканей (например, в базальном слое эпидермиса — стволовые клетки эпидермиса, в криптах кишечника — стволовые клетки кишечника, в красном костном мозге — стволовые клетки крови). Благодаря делению этих клеток обновляются структуры тканей. Дифференциация клеток предполагает утрату способности к делению.

Высокодифференцированные клетки (кардиомиоциты, нейроны) не способны размножаться ни при каких обстоятельствах, в то время как менее дифференцированные клетки фибробласты, гепатоциты, частично сохраняют эту способность и при определенных условиях митотически увеличивают свое число. Общей закономерностью является то, что если клетка вышла на этап дифференцировки, то количество делений, которое она может пройти, ограничено (лимит Хейфлика).

Это объясняется наличием концевых повторяющихся последовательностей ДНК хромосом (теломеров), которые при воспроизведении генетического материала частично утрачиваются с каждым последующим делением. После того как теломеры утрачены полностью, клетки оказываются неспособными к дальнейшему размножению (например, для фибробласта лимит Хейфлика составляет 50 делений, для стволовой клетки крови — 100). Описанное явление имеет большое биологическое значение: в случае если произошла поломка в геноме клетки, мутация будет растрожирована в ограниченном количестве и не сыграет большой роли для организма в целом.

Эмбриональная стволовая клетка отличается от других клеток тем, что для нее лимит Хейфлика неисчерпаем (это обусловлено экспрессией фермента теломеразы, который после каждого деления «добраивает» теломеры), и клетка может делиться бесконечно. Таким образом, второе важное свойство эмбриональных стволовых клеток — фактическое бессмертие (иммортальность).

Итак, представляется весьма заманчивым взять плюрипотентную клетку, заставить ее пройти путь дифференцировки, получить из нее готовые ткани (органы) и

пересадить их в стареющий организм, решив таким образом и проблему старения, и проблему болезни. Если, как указывалось, эмбриональная стволовая клетка бессмертна и саморазмножается, тогда достаточно удобно использовать бесконечную клеточную линию ее потомков. Однако время от времени происходящие генетические мутации в эмбриональных стволовых клетках будут передаваться дочерним клеткам и накапливаться в последующих клеточных поколениях. И все же выделение собственных эмбриональных стволовых клеток из взрослого организма, несмотря на малое содержание в тканях, для последующего лечения является оптимальным и наиболее безопасным методом, так как автоматически решается вопрос об иммунологической совместимости.

Существует возможность трансплантации непосредственно самих эмбриональных стволовых клеток. Это удобно тем, что экспрессия антигенов тканевой совместимости в эмбриональной ткани снижена и, соответственно, менее выражена реакция отторжения. Более того, эмбриональные стволовые клетки вырабатывают вещества, в том числе альфа-фетопротеин, тормозящие иммунный ответ. Тем не менее, попав в организм реципиента, эмбриональные стволовые клетки неминуемо будут уничтожены, если не по принципу «чужого», то по принципу «отсутствия своего». Действие этих механизмов объясняется следующим образом. Чужеродные белки, попавшие в клетку, фрагментируются и, пройдя аппарат Гольджи, выставляются на клеточной мембране в составе антигенов главного комплекса гистосовместимости с тем, чтобы Т-лимфоциты смогли распознать «своего» или «чужого» и «чужого» уничтожить.

При трансплантации эмбриональных стволовых клеток их дальнейшая судьба, если удастся уйти от иммунного надзора, определяется главным образом средой, в которую они попадают, и теми индукционными веществами, действию которых они подвергаются в этой среде. Например, стромальная стволовая клетка костного мозга при помещении в различные среды может развиваться в хондроцит, гладкомышечную или жировую клетку. Поведение в этих условиях эмбриональной стволовой клетки сложно предугадать — слишком опасно сходство свойств эмбриональной стволовой клетки и клетки опухолевой природы.

Эмбриональные клетки, будучи взяты из одной среды и перенесены в другую, могут начать неконтролируемо размножаться и, в соответствии с теорией эмбриональных зачатков Конгейма, трансформироваться в опухолевую ткань. Следовательно, какими бы благородными мотивами ни руководствовались ученые, спеша помочь человечеству, не желающему стареть, исследования, а тем более внедрение новых методов омоложения с помощью стволовых клеток, требуют чрезвычайной осторожности и многоуровневого контроля. Если же сохранится существующий темп прогресса в экспериментальном изучении механизмов старения, то вполне правомерно ожидать получение в ближайшие 10–20 лет критически важных результатов в этой области. Учитывая все вышеизложенное, представляется вполне обоснованным надеяться, что эффективная терапия старения может быть реализована уже во второй четверти XXI века.

Таким образом, в настоящее время насчитывают свыше 200 теорий и гипотез, связанных со старением. Это указывает, с одной стороны, на большой интерес к этой проблеме, а с другой — на чрезвычайную ее сложность. Однако наука еще не располагает не только истинной, но даже общепризнанной теорией старения. Некоторые ученые связывают процесс старения с изменением какой-либо одной системы. Такой односторонний подход нередко ведет к преувеличению значения того или иного факта в изучаемом явлении. Наряду с этим следует отметить, что значительная часть теорий сыграла положительную роль в развитии геронтологии. Они дали толчок новым поискам и исследованиям. Согласно современным данным, старение человека нужно рассматривать не как механизм, обусловленный изменением какого-либо одного звена, а как сложное взаимодействие всех систем, охватывающее развитие структуры и функций всего организма. Изучение его природы показало, что старческие изменения развиваются на молекулярном, клеточном уровне и уровне целостного организма.

Клинические проявления старения

Старость — самая безнадежная из всех болезней.

Томас Манн

Когда жизнь рода обеспечена, природа постепенно выпускает индивидуума из рук своих.

Иоган Гердер

Многие из физиологических функций у пожилых изменяются под влиянием заболеваний, ассоциирующихся с возрастом. Известно, что возникновение и прогрессирование заболеваний определяется изменением физиологических функций. Однако нет единого мнения, является ли данное заболевание частью нормального процесса старения или нет. Многие исследователи, изучавшие естественные процессы старения, исключали из исследуемых групп пожилых. Полученные в этих исследованиях результаты представляют большую научную ценность. Однако представления о процессах нормального старения, не включающие развитие ассоциированных с возрастом заболеваний, являют собой ценность только с точки зрения общебиологических понятий.

Эволюционные биологи считают, что изменения, связанные со старением, — результат снижения силы естественного отбора, потому что биологические процессы, в результате которых происходит ухудшение жизненных функций, не могли быть отобраны эволюцией. Это, с их точки зрения, приводит к тому, что физиологические ухудшения усиливаются с возрастом, и именно по этой причине возникают связанные с возрастом заболевания. И действительно, только небольшое количество людей не имеют связан-

ных с возрастом болезней, и именно это определяет двусмысленность разделения между возрастными физиологическими ухудшениями и заболеваниями, ассоциированными с возрастом. Например, потеря костной массы хорошо известное связанное с возрастом физиологическое ухудшение, а остеопороз — хорошо известное ассоциированное с возрастом заболевание, и граница между этими двумя понятиями очень расплывчата. В связи с этим рассматриваемые ниже физиологические отклонения, связанные с возрастом, будут анализироваться как неотъемлемая часть процесса старения. И при оценке таких изменений всегда важно представлять, когда эти отклонения — причина физиологических процессов, а когда — результат болезни пожилого человека.

Возрастная (физиологическая) инволюция функций

Cuncta potest igitur tacito pede lapsa vetustas.
(Старость, подкравшаяся молчаливой стопой,
может все разрушить.)

Овидий

В общих темпах старения органов и их систем не отмечается межвидовой разницы. Однако существует межвидовая разновидность в деталях физиологических изменений, связанных с возрастом. Так, если у человека потеря костной массы (у женщин) происходит в постменопаузальный период, то у крыс потеря костной массы происходит в конце жизни и связана с нарушением функций почек. Другой пример — уменьшение гематокрита — у крыс отмечается после наступления зрелости, а у людей в старческом возрасте, или, если с возрастом у крыс отмечается увеличение уровня глюкокортикоидов, то для человека такая тенденция не характерна. Существуют и внутривидовые колебания процессов старения физиологических функций у человека. Этот феномен хорошо иллюстрируют результаты, полученные в Baltimore Longitudinal Study of Aging.

При 23-летнем наблюдении за клиренсом креатинина у 446 мужчин, при среднем падении клиренса на 0,86 мл/мин в год во всей группе, отмечалась часть пациентов, у которых скорость падения была значительно выше, и те, у которых клиренс креатинина за 23 года достоверно не изменился. Такая разнородность обусловлена как влиянием факторов внешней среды, так и, безусловно, генетическими особенностями индивидуумов. В этом случае возрастное снижение показателей предопределяет повышенную восприимчивость к болезням и понижает способность поддерживать должный уровень функционирования. Подобное состояние часто встречается у пожилых людей. Причем оно, как правило, затрагивает несколько физиологических систем, в том числе те, которые имеют важное значение, например, для поддержания двигательной активности и когнитивные функции. Исследователи предполагают,

что отмеченная неустойчивая регуляция в одной системе у пожилых людей приводит к снижению физиологических параметров одновременно в нескольких физиологических системах. Тогда как у лиц, у которых при первичном обследовании уже имеются признаки болезни, отмечаются особенности, которые проявляются в виде морфологических повреждений органов и систем. Соответственно колебания нестабильность и слабость регуляторных механизмов, рассматриваемые с позиции состояния здоровья, существенно увеличивает и без того высокий риск негативных последствий для здоровья, связанных с истощением функциональных резервов.

Роль генетических факторов особенно ярко показана на изучении особенностей старения в искусственно выведенных линиях крыс. Так, для линии крыс типа F344 характерно развитие опухоли яичка в среднем возрасте при том, что данная опухоль редко развивается у большинства других линий крыс. В этом разделе приводятся основные физиологические изменения, происходящие с возрастом в жизненно важных органах и системах. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы — основной фактор старения организма, а нарушения структуры и функции этой системы приводят к особенностям течения и развития заболеваний сердечно-сосудистой системы в пожилом и старческом возрасте.

Физиологические изменения и патологические нарушения в разных органах возникают не одновременно и прогрессируют с разной скоростью. Поэтому их клинические проявления весьма разнообразны. Возрастные изменения различных кровеносных сосудов выглядят следующим образом:

Артериальное русло:

- склеротическое уплотнение внутреннего слоя (интимы);
- атрофия мышечного слоя;
- снижение эластичности.

Изменения сосудов артериального русла проявляются ускорением распространения пульсовой волны, повышением общего эластического сопротивления, что, как правило, компенсируется за счет некоторого увеличения объема и приводит к повышению в первую очередь систолического артериального давления.

Венозное русло:

- склеротическое уплотнение внутреннего слоя;
- атрофия мышечного слоя;
- снижение эластичности;
- склерозирование клапанов;

Изменения сосудов венозного русла приводят к снижению венозного давления и увеличению объема венозного объема.

Капиллярная сеть:

- фиброз и гиалиновое перерождение.

Изменения сосудов капиллярной сети проявляются уменьшением числа функционирующих капилляров на единицу площади вплоть до полной их облитерации.

Нарушение нервной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса у лиц старших возрастных групп нередко проявляется постуральной гипотензией. Сосудистые изменения в малом круге кровообращения наряду с возрастными изменениями органов внешнего дыхания усугубляют нарушение оксигенации крови в легких, способствуя развитию гипоксического компонента. Изменения сосудистой системы большого круга могут вести к развитию систолической артериальной гипертензии и появлению признаков недостаточности кровообращения. Основными признаками пресбикардии (старческого сердца) являются дилатация полостей сердца, очаговая атрофия мышечных волокон с явлениями белково-липоидной дистрофии, чередующаяся с участками гипертрофии мышечных волокон, и интрамуральный коронаросклероз. В основе нарушений функции лежат отложение липофусцина, базофильная дегенерация, капельная жировая инфильтрация, отложение амилоида в интерстиции и в стенке интрамуральных артерий. Это связывают также с развитием умеренной гипертрофии миокарда, что приводит к постепенному увеличению массы сердца (ежегодно на 1–1,5 г), которая сочетается с относительным уменьшением количества капилляров. За счет этого по закону Франка — Старлинга снижается сократительная функция миокарда. Кроме того, в ослаблении сократительной способности миокарда играют роль снижение энергетического и пластического обмена, а также нарушение минерального обмена (уменьшается внутриклеточное содержание воды, кальция и калия).

Ослабление сократительной функции миокарда приводит к прогрессивному снижению с возрастом сердечного выброса за счет уменьшения ударного объема и возрастающего периферического кровообращения.

Снижение сократительной способности миокарда отчетливо проявляется у лиц старших возрастных групп даже при привычных ранее физических нагрузках. Перечисленные процессы сопровождаются образованием мелких рубцов в миокарде, нарушением его сокращения и расслабления, что может приводить к появлению симптомов сердечной недостаточности. Опосредованные через β -адренорецепторы эффекты на хронотропную, инотропную функции сердца, равно как и на вазодилатацию, уменьшаются.

В пищеварительной системе развиваются атрофические изменения жевательной мускулатуры и слюнных желез. Снижение секреции слюны, ее ферментативной активности, выпадение зубов, ослабление жевательной мускулатуры ухудшают механическую обработку пищи в ротовой полости, создают неблагоприятные условия для ее переваривания.

Наблюдается атрофия слизистой оболочки пищевода, снижается тонус его мускулатуры и величина внутрипищеводного давления, ослабляется перистальтика. Атрофические изменения обнаруживаются в слизистой и мышечной оболочках желудка. Склерозирование артериальных сосудов, уменьшение плотности капилляров ухудшают кровоснабжение желудка. Нервный аппарат желудка подвергается деструктивно-дегенеративным изменениям. Снижается секреторная функция желудка: уменьшается количество базального и стимулированного желудочного секрета, продукция соляной кислоты, пепсина и гастромукопротеина. Падает общий тонус желудка, его двигательная активность, сила сокращений, укорачивается период работы.

С возрастом увеличивается длина кишечника, уменьшается толщина слизистой оболочки кишки за счет укорочения кишечных ворсинок и уменьшения криптогенного слоя, а также продукция кишечных ферментов. Эти изменения приводят к нарушению процессов пристеночного пищеварения и всасывания. С возрастом развивается атрофия ацинозных клеток поджелудочной железы с замещением их соединительной тканью и развитием междолькового и внутридолькового фиброза; часть долек полностью замещается жировой тканью. Снижается васкуляризация поджелудочной железы, развивается периваскулярный фиброз внутри- и междольковых сосудов. Изменениям подвержен и инсулярный аппарат железы: увеличивается число мелких островков Лангерганса, уменьшается количество островков большого размера, нарастает количество альфа-клеток, тогда как число бета-клеток снижается. С возрастом ослабевает внешнесекреторная функция поджелудочной железы — снижается количество сока, концентрация в нем бикарбонатов, трипсина, амилазы и липазы.

Масса печени и ее размеры в процессе старения также уменьшаются. В гепатоцитах сокращается площадь энергообразующих и белоксинтезирующих структур, накапливаются липиды, липофусцин, увеличивается число двуядерных и полиплоидных клеток. Уменьшается площадь соприкосновения гепатоцитов с синусоидами и количество капилляров на единицу площади паренхимы печени. Увеличивается площадь просвета желчных протоков, снижается их тонус, что способствует замедлению тока желчи. Повышается уровень свободного билирубина в результате замедления процесса глюкуронирования в гепатоцитах.

С возрастом снижаются белково-образовательная и дезинтоксикационная функции, нарушаются гликогенпродуцирующая и экскреторная функции печени. Увеличивается объем желчного пузыря. Фиброзные изменения мускулатуры дна желчного пузыря, снижение эластичности его стенок, деформация клапанного аппарата наряду с регуляторными нарушениями приводят к снижению его двигательной-эвакуаторной функции, увеличению объема остаточной желчи, что способствует образованию желчных камней.

Длительное время считалось, что уменьшение клубочковой фильтрации с возрастом неизбежно. Однако проведенные исследования, в том числе и Baltimore Longitudinal Study of Aging, показали, что такое утверждение не во всем верно. Причины различной индивидуальной динамики падения клубочковой фильтрации не до конца изучены, однако можно предположить, что на нее влияют такие факторы, как перенесенный ранее (возможно, не диагностированный) нефрит, принимаемые лекарства, профессиональные вредности, сосудистые изменения, артериальная гипертензия, заболевания мочевыводящей системы у пожилых. И действительно, снижение клубочковой фильтрации теснее взаимосвязано с уровнем артериальной гипертензии, чем с возрастом. Также, возможно, и обогащенная белками диета, применяемая в течение длительного периода жизни, неблагоприятно влияет на клубочковую фильтрацию. Если предположения о том, что ухудшение почечной функции с возрастом происходит прежде всего из-за болезни и/или под влиянием факторов окружающей среды, верны, то это потенциально поддается коррекции профилактическими и терапевтическими методами.

Изменениям кожи придается большое значение как индикатору возраста человека. Появление морщин, сухость, снижение тонуса и пролиферативные изменения — возрастная пигментация, ангиоматоз, себорейный кератит — зависят не только от возраста, но и от воздействия солнечного излучения, курения. Ведь степень их проявления резко уменьшается на участках кожи, защищенных от солнца. Сигареты — другой фактор, ведущий к образованию морщин.

При сочетании солнечного излучения и курения интенсивность старения кожи значительно возрастает. Таким образом, обычно используемый критерий старения имеет небольшое отношение к физиологическим процессам, а старение развивается прежде всего под влиянием факторов внешней среды, негативное влияние которых может быть без труда уменьшено. В то же время изменение других функций кожи (барьерная, иммунная, синтез витамина D и заживление) зависит от возраста.

Эти примеры показывают, что многое из того, что принято считать возрастными изменениями, появляется в результате совокупности процессов физиологического старения и влияния факторов внешней среды, или заболеваний, ассоциированных с данным возрастом. И, с одной стороны, при исследовании процессов старения необходимо абстрагироваться от таких факторов, поскольку их влияние может быть снижено или вообще исключено. Однако, с другой стороны, рассматривая процессы старения, исключить как фактор старения организма связанные с возрастом болезни нельзя, поскольку результаты таких наблюдений оторваны от реальности и не будут представлять большой научно-практической ценности. Очевидно, что индивидуальные особенности старения человека обуславливают возможность различных вариантов проявления старения, разнообразных синдромов старения.

Клинико-физиологическое изучение стареющих людей убеждает, что у одних из них наиболее рано и четко выражены сдвиги со стороны сердечно-сосудистой, у других — нервной или других систем. Следует различать несколько синдромов старости: гемодинамический, нейрогенный, респираторный и другие. Каждый человек имеет свой «почерк старения», определяющий темп развития старения и некоторые особенности его течения.

Старость — пора накопления хронических заболеваний

O mihi praeteritos referat si Jupiter annos!
(О, если б Юпитер возвратил мне прошедшие годы!)

Вергилий, «Энеида», VIII, 560

В современной литературе довольно широко обсуждается вопрос, можно ли разделить нормальное или «физиологическое» старение (без болезней) и патологическое или «преждевременное» старение, непосредственно связанное с такими забо-

леваниями, как рак, болезни сердца и сосудов, остеопороз, остеоартрит, сахарный диабет 2-го типа, и некоторыми нейродегенеративными заболеваниями (болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона). Термины, используемые для описания старения, довольно неточны, поскольку нет общепринятого определения самого процесса. В англоязычной литературе имеются два термина — *aging* и *senescence*, и хотя оба переводятся на русский язык одним словом «старение», но в отечественной литературе *aging* обычно соответствует нормальному, или физиологическому старению, а *senescence* определяют как патологическое старение. Еще в 1889 году С.П. Боткин предложил делить старость на «два вида: физиологическую и патологическую». Только через 12 лет И.И. Мечников провел четкое разграничение «физиологического и преждевременного» старения. Кроме «физиологического старения», И.И. Мечниковым было предложено понятие «естественной смерти», хотя он подразумевал под этим, скорее, некий человеческий идеал, который реализуется довольно редко. Мерой приближения к нему можно считать естественный характер старения в некоторых группах долгожителей, наиболее близко подходящих к своему естественному возрастному пределу.

«Физиологическое старение» подразумевает под собой естественное начало и постепенное развитие характерных для данного вида старческих изменений, ограничивающих способность организма приспосабливаться к окружающей среде. Долголетие есть результат физиологической старости. Долголетие определяется генетическим запасом прочности, которым обладает наш организм. Критериям физиологического и преждевременного старения был посвящен семинар ВОЗ по проблемам геронтологии, состоявшийся в 1963 году в Киеве.

В соответствии с его резолюцией, физиологическое старение означает естественное начало и постепенное развитие старческих изменений, характерных для данного вида и ограничивающих способность организма адаптироваться к окружающей среде. По сути дела, физиологическое старение есть накопление ослабевающих функций, т.е. фактически болезней. Многие специалисты полагают, что атеросклероз, например, является одним из основных факторов, определяющих характер старения и его темп.

Существует даже мнение, что атеросклероз не заболевание, а широко распространенные возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, занимающие особое место по частоте и тяжести проявлений в пожилом возрасте. Недаром И.В. Давыдовский называл атеросклероз «природно-видовым явлением», в определенной степени регулирующим процессы старения.

Благоприятное течение атеросклероза, свойственное некоторым людям, не способствует клиническому проявлению болезней атеросклеротического генеза. Сам человек их не ощущает и соответственно не предъявляет активно жалоб, а современная медицина, в основу которой положен принцип «по обращаемости», не выявляет скрытой и для пациента и для врача патологии. Однако это не означает, что у пожилого человека нет проявлений атеросклероза, просто порой наши диагностиче-

ские возможности для этого явно недостаточны и, вероятно, правомочен постулат, в соответствии с которым «практически здоровых людей нет — есть только недостаточно обследованные». Таким образом, благоприятное течение атеросклероза позволяет некоторым людям прожить достаточно долго и дожить до «естественной смерти», причиной которой, по злой иронии природы, чаще всего является все тот же атеросклероз «в том или ином клиническом обличье». Женский климакс, протекающий физиологически — это нормальный физиологический процесс старения женских половых желез в рамках старения всего организма. Климактерический период, климакс, климактерий — это период, в котором происходит инволютивное развитие женской половой сферы.

В начале менструальная и детородная функции медленно угасают, а затем и вовсе прекращаются. И все же у женщин прекращение менструаций с наступлением менопаузы представляет собой физиологическое явление и имеет место обычно на пятом десятилетии жизни. В это время в организме женщины происходит существенная перестройка в нейроэндокринной системе, прежде всего в гипоталамусе, гипофизе, а также в деятельности яичников. Но лишь у немногих женщин эта перестройка происходит легко и не сопровождается развитием болезней.

Более чем у половины женщин развивается патологический климакс, который характеризуется наличием жалоб, обусловленных расстройствами как женской половой сферы, так и других органов и систем. Длительность патологического климакса самая различная. Иногда он может продолжаться до 10 лет и качество жизни женщины в этот период значительно ухудшается. Чаще всего климактерический синдром возникает в менопаузальном периоде, но может появиться и в пременопаузе и даже через несколько лет после менопаузы. Довольно часто в этом периоде наблюдается так называемый климактерический невроз. Больные жалуются на «приливы», чувство жара, раздражительность, бессонницу, головную боль, быструю утомляемость.

У некоторых женщин появляются боли в области сердца разнообразного характера, чаще локализующиеся у верхушки сердца, самой разнообразной продолжительности, не связанные с физической нагрузкой. Одновременно на ЭКГ отмечается снижение зубца Т, чаще всего в правых грудных отведениях. Появление этих изменений на ЭКГ в сочетании с кардиалгиями и явлениями астенического синдрома расценивают как климактерическую (или вегетативно-эндокринную) миокардиодистрофию, которую приходится дифференцировать от коронарной недостаточности. При этом следует учитывать возникновение этой патологии у женщин в период климакса, отрицательную реакцию ее на нитроглицерин, появление изменений на ЭКГ преимущественно в правых грудных отведениях. У значительной части женщин наблюдается повышение АД, которое может сохраняться после окончания климактерического периода и трансформироваться в гипертоническую болезнь.

Мужской климакс аналогичен женскому, но не тождественен ему. Климакс сопровождается снижением функции половых желез и рядом возрастных изменений, зависящих от состояния нервной системы и всего организма в целом. Постепенно умень-

шается продукция сперматозоидов; они становятся менее подвижными, изменяются и другие их качества. Однако не редки случаи, когда при наличии явлений климакса у мужчины сохраняется половая деятельность. В целом можно сказать, что климакс у мужчин наблюдается реже, чем у женщин, он наступает позднее и протекает дольше, иногда в течение нескольких лет.

Климакс начинается между 50 и 60 годами, а иногда и позже. Обычно климакс развивается исподволь, медленно, без особенно тяжелых общих явлений. И хотя возрастное угасание сексуальных проявлений неизбежно, для многих людей это оказывается трудным периодом и психологически, и физически. Период инволюции считается критическим возрастом. Ему свойственны пониженное настроение, раздражительность, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, нарушения сна. У некоторых мужчин климакс сопровождается различными сосудистыми, гормональными и вегетативными симптомами. Типичные жалобы, с которыми пациенты обращаются к врачам, напоминают неврастению — повышенная раздражительность, возбудимость, чувство усталости и повышенная утомляемость, плохой сон с частыми пробуждениями, подавленность, пониженное настроение (у некоторых — плаксивость), различного рода страхи, апатия, общая слабость, упадок сил и энергии, неуверенность в себе, приливы крови к голове, лицу и шее, ощущение чувства жара, гипергидроз, головокружение.

Из соматических жалоб преобладают жалобы на боли в области сердца, сердцебиение, одышку (даже без физического напряжения), головные боли и мигрени. Сердцебиение также может возникать без какой-либо физической нагрузки. Боли в области сердца могут быть постоянными или приступобразными, иррадиирующими в левую руку, нередко отмечаются колющие боли в области левого соска, ощущение «замирания сердца». Все это связано с тем, что в критическом возрасте неизбежно происходит инволюция организма, и это способствует формированию и прогрессированию многих заболеваний, ассоциированных с возрастом, — атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета.

Таким образом, неосложненный климакс является одним из проявлений физиологического старения. Климакс, в результате которого наблюдается развитие и прогрессирование возраст-ассоциированных заболеваний, как правило, развивается у лиц с признаками преждевременного старения.

Для большинства же пожилых и старых людей более характерны разные степени преждевременной старости. В этом случае биологический возраст обычно более или менее опережает хронологический, т.е. нормативы, которые ему соответствуют.

Для реального разграничения этих двух типов старения предложены следующие определения: «преждевременное старение» — любое частичное или более общее ускорение темпа старения, приводящее к тому, что данное лицо опережает средний уровень старения своей возрастной группы. Преждевременное старение может зависеть от многих причин — как внутренних (в том числе и наследственности), так и внешних (средовых) факторов. Нарушения в генетической программе развития в

первую очередь ответственны за старение организма, в том числе и за преждевременную старость.

Старение может способствовать клиническому проявлению болезни, быть ее непосредственной причиной или следствием. В медицинском и социально-экономическом плане наибольшее значение имеет преждевременное старение в ассоциации с возрастными болезнями, которые развиваются быстро, приводят к одряхлению и инвалидности. Так, при преждевременном старении функциональное состояние сердечно-сосудистой системы ухудшается в большей степени, чем при физиологическом («нормальном») старении.

Прогрессирующий склероз сосудов мозга по своим симптомам во многом напоминает старческое одряхление в таких признаках, как изменения осанки, кожи, волос. Примером могут служить ранние изменения: осанки в виде сутулости, вплоть до появления «старческого горба», преждевременных морщин и ранней седины. Проявления церебрального склероза и старения переплетаются так тесно, что первый иногда даже рассматривают в качестве возможной «модели» преждевременного старения.

Обычно биологический возраст таких людей опережает календарный, т.е. сравнительно с их возрастной «нормой». По отдельным показателям лица с преждевременным старением опережают норму для физиологического старения на 10–15 лет, хотя другие характеристики могут почти не затрагиваться возрастными сдвигами. У большинства обследованных центр тяжести тела был смещен кпереди, что может быть вызвано изменениями в позвоночнике. Значительно меняется эндокринная формула: так, например, у мужчин 45–55 лет с явлениями преждевременного старения понижено выделение мужских половых гормонов и повышено — женских. Ослаблена общая иммунологическая реактивность, в крови увеличено содержание холестерина, прогрессируют атеросклеротические изменения. Признаки преждевременного старения выявляются и при некоторых других хронических заболеваниях, как, например, туберкулезе, язвенной болезни, сахарном диабете взрослых, психических травмах и другие. Проявляются они и при иммунной недостаточности. Особую роль играют психический и эмоциональный стресс, недоедание, ионизирующая радиация.

Однако очень часто возрастная динамика показателей весьма варьирует от человека к человеку, практически невозможно оценить степень старения отдельного индивидуума, основываясь на измерении одной или нескольких биохимических, физиологических или физических характеристик. Поэтому до сих пор и нет универсальных тестов для определения биологического возраста, сопоставимого по надежности с хронологическим. Кроме этого, большинство измеряемых показателей меняется с возрастом постепенно, тогда как скачкообразные изменения скорее характерны для ассоциированной с возрастом патологии. В англоязычной литературе различают заболевания, ассоциированные со старением (*aging-dependent*), или с возрастом (*age-dependent*).

Так, некоторые генетически детерминированные заболевания (например, болезнь Хантингтона) зависят от возраста, поскольку проявляются в предсказуемые годы.

Изменения, связанные с нормальным старением, могут играть существенную роль в развитии той или иной патологии. Поэтому весьма важно отличать непатогенные возрастные изменения (например, поседение волос) от способствующих развитию одного или нескольких патологических процессов (например, накоплению оксидативных повреждений) и вызывающих или указывающих на заболевание (например, образование амилоидных бляшек в мозге при болезни Альцгеймера). Такое разграничение необходимо для выбора профилактических мер против преждевременного старения и возрастной патологии.

Часть 2

ОБИЛИЕ БОЛЕЗНЕЙ (полиморбидность)

Если в Боге нет множественности и если все — от Бога,
то откуда же множественность?

*(ЗНАМЕНИТЫЙ ВОПРОС ДРЕВНЕЙ,
СРЕДНЕВЕКОВОЙ И СОВРЕМЕННОЙ МЕТАФИЗИКИ)*

Статистика знает все... кроме полиморбидности

МНЕНИЕ АВТОРОВ

Глава 4. ПАТОГЕНЕЗ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Исторический аспект проблемы полиморбидности

Медицинскую статистику смело уподоблю слабо-видящему: на приеме у окулиста видит лишь верхнюю строку (не далее верхней строчки диагноза).

Подражание Козьме Пруткову

Верь тому, кто ищет истину, но не верь тому, кто говорит, что ее нашел.

Платон

Достижения медицины во многом зависят от понимания ее общих проблем, их панорамного видения. «...Никогда еще состояние медицины не было так совершенно, так всеобъемлюще, так развито, как теперь...» — с гордостью в 1797 году говорил своим студентам выдающийся немецкий терапевт К.В. Гуфеланд. Стоит отметить, что среди этих студентов был и великий альтруист Ф.П. Гааз. А ведь в те времена продолжительность человеческой жизни редко превышала 30 лет, и смерть от аппендицита или бешенства считалась неотвратимой.

Почти 50 лет спустя А.И. Герцен иронизировал: «...медицина нынче настолько сделала успехов, что мы поняли, что не знаем почти ни одной болезни и почти ни одного лечения. Это большой шаг вперед». Но уже внедрялись в практику наркоз и асептика, что по своему революционизирующему эффекту можно приравнять к пришедшей сто лет спустя эре пенициллина. В конце концов все определяется точкой отсчета. В ясном видении решенного и нерешенного — предпосылки к решениям. Двигателем развития является энтропия, неопределенность, *sec* незнание. Знание конкретно, статично, оно удобно для неразвития, в статике — стагнация. Но знание — это и платформа познания. Медики ведь недаром говорят, что самые, казалось бы, точные представления о болезнях и их лечении, аксиомы, пересматриваются чуть ли не раз в десять лет иногда до полного отрицания прежних представлений. Правда, не всегда это происходит так быстро, как нам хочется. Как заметил Конфуций, «... будущее приходится волочить медленными шагами».

Первым, вероятно, проблему множественности в медицине во второй половине XIX века обозначил Ш. Бушар в своей концепции «артритизма», поддержанной и другими представителями французской школы патологов и клиницистов. Сам термин происходит от греческого *artron* — «сустав» и означает, что у пациентов с болезнями суставов (артриты, подагра, ревматизм) имеются и другие болезни: диабет, ожирение, камни желчных и мочевых путей, ранний атеросклероз, мигрень, невралгии, бронхиальная астма, экзема, некоторые дерматозы (современный — метаболический синдром!). Эта особенная склонность к целому ряду заболеваний, казалось бы, имеющих между собой мало общего, встречается в различных комбинациях или последовательно как у одного и того же индивидуума, так и среди многих членов одной и той же семьи. Предполагалось, что в основе таких сочетаний лежат расстройства обмена веществ с характером его понижения (брадитрофия), а в отношении их этиологии подчеркивалась, в первую очередь, роль наследственности.

Определенный интерес к понятию артритизма в условиях критического к нему отношения сохраняется до сих пор, пройдя в 20-е годы XIX века период всплеска дискуссии о «второй болезни» в России и рождения в XX веке в Германии понятия «синтропии». В 1921 году немецкий педиатр М. Пфаундлер предложил называть синтропией «взаимную склонность, притяжение» двух болезненных состояний, а «взаимное отталкивание» — дистропией.

Позже отечественные патологи среди этиологически и патогенетически связанных сочетаний болезней (синтропий, «семейств болезней») выделяли последовательные патологические процессы («цепь болезней») и параллельные процессы. Для болезни, развивающейся на фоне продолжающейся первой болезни (парапроцессы) или возникающей после ее излечения (метапроцессы), обсуждалась равноправность употребления наряду с термином «синтропии» других терминов — «конгломераты болезней», «нозологические мегаформы».

Для этой категории сочетаний болезней в отличие от случайных сочетаний (ассоциации, «соседство болезней») предполагаются общие механизмы их развития, которые обозначены для разных сочетаний болезней как «сумма болезней гомеостаза» (В.М. Дильман, 1968), «болезни адаптации» (В.П. Казначеев, 1980), «сердечно-сосудистый континуум» (V. Dzau, E. Braunwald, 1991; Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, 2002), синдром «Х» или «метаболический синдром» (G.M. Reaven, 1988), апудопатии (И.М. Кветной, 1981; А.А. Писарев, Л.М. Киричек, 1990) и др.

С сожалением приходится констатировать, что сейчас нередко даже в профессиональной среде употребляется совершенно недопустимый, с нашей точки зрения, фривольный обывательский термин «букет болезней», заранее настраивающий и врача, и больного на неразрешимость ситуации или на недостаточную ее серьезность.

Семантические трудности при полиморбидности

Без названия нет познания.

Карл Линней

Гериатрия — это повивальная бабка полиморбидности.

Один из соавторов

Полипатология — это учение о множественности заболеваний. Испытывая семантические трудности, мы попытаемся охарактеризовать то изобилие терминов, используемых во врачебной практике для наименования нескольких заболеваний, протекающих одновременно у одного пациента.

В последние годы в американской и западноевропейской литературе начал все чаще встречаться термин «коморбидность», воспроизводимый некоторыми российскими специалистами, ориентированными исключительно за западные источники. Изучая проблему множественности заболеваний у одного человека с начала 80-х годов, мы считали и продолжаем считать, что термин «полиморбидность» наиболее точно отражает суть проблемы. Ниже читатель убедится, что эта множественность может быть как не связана патогенетически (тогда правомерно понятие «поли-»), так и связана (тогда «ко-»), но клинически это более узкая проблема. Таким образом, полиморбидность — это наличие нескольких заболеваний у одного больного, как связанных, так и не связанных между собой патогенезом и генетически.

Полиморбидность наиболее ярко проявляется в гериатрической практике. Множественность патологии обычна для людей пожилого и старческого возраста. Как правило, при тщательном обследовании больных этих возрастных групп находят патологические изменения в различных физиологических системах. Они обусловлены разными причинами, обычно тесно связанными с изменениями возрастного характера. Патологию старых людей нередко сравнивают с айсбергом, у которого большая часть объема скрыта под водой. Жалобы больного направляют внимание врача только на вершину этого айсберга, между тем для правильного лечения необходимо увидеть весь айсберг. Что касается полиморбидности, так это современная особенность цивилизации. Иногда взаимоотношение множественных болезней определяется термином «патопластика»: она предполагает суммацию эффекта, ухудшение или улучшение течения одной или нескольких совместно развивающихся болезней, изменение, смещение симптомов в клинической картине, нарушение морфологических проявлений, изменение реакции на примененные лечебные воздействия, влияние на танатогенез. Отмечено и разное влияние на развитие и течение осложняющих процессов.

Коморбидность (*лат. со — вместе, morbus — болезнь*) — сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически или генетически взаи-

мосвязанных между собой. Наверное, именно закономерная полиморбидность носит название коморбидность. По сути, это одно заболевание, искусственно разделенное нами в силу несовершенства наших представлений и классификаций. Примером является атеросклероз с его проявлениями. С другой стороны, если рассмотреть атеросклероз с позиции холестерина обмена, то можно смело добавить в этот ряд заболевания ЖКБ, холестероз желчного пузыря, стеатогепатит. Термин «коморбидность» получил широкое распространение в среде психиатров и подразумевает под собой сосуществование двух и/или более синдромов (транссиндромальная коморбидность) или заболеваний (транснозологическая коморбидность) у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой. Хотя некоторые исследователи относят к коморбидным состояниям несколько заболеваний, совпадающих по времени (тем самым выделяя понятие «хронологическая коморбидность»). Таким образом, в понятие «коморбидность» включается случайное сочетание у одного больного разных по этиологии и патогенезу заболеваний. Но, наверное, это не совсем так, потому что в основе коморбидности очевидно лежит нозологическая синтропия, т.е. развитие закономерно обусловленных (детерминированных) комбинаций болезней.

А.А. Крылов определяет синтропию как «...вид полипатий, когда болезни своеобразно «тянутся» друг к другу, стремятся соединиться или готовят почву одна для другой». В основе синтропий всегда удается выявить общие или близкие этиологические и/или патогенетические факторы. Изучение проблемы коморбидности особенно актуально по отношению к наиболее распространенным и социально значимым заболеваниям, и в частности таким, как хронические неинфекционные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Мультиморбидность — множество болезней, в отличие от математического значения не является простым математическим понятием. Действительно, при полиморбидности составляющие ее монопатии находятся в постоянном взаимодействии, влияя друг на друга, создавая порой весьма причудливую клиническую картину.

Полипатия — как правило, под данным термином понимается множество заболеваний, приведших к летальному исходу. Основное заболевание (первоначальная причина смерти) — при монокаузальном диагнозе представлено одним заболеванием, при бикаузальном — двумя нозологическими единицами (конкурирующими, сочетанными или основным и фоновым заболеваниями), при мультикаузальном — тремя и более заболеваниями (полипатия — семейство или ассоциация болезней). Но танатогенетический критерий все равно стоит на первом месте. Если и это не срабатывает, предпочтение отдается нозологической форме, которая соответствует профилю лечебно-профилактического учреждения или отделения.

Например, если больной при равновероятностной роли причины смерти умирает от инфаркта миокарда и инсульта головного мозга в кардиологическом центре, там ставят диагноз «инфаркт миокарда». А у старого человека, например, болезнью обыч-

но много, и что произойдет, если их все выставить в рубрику основного заболевания? Это является отрицательной тенденцией, хотя понятие «полипатия» имеет право на существование. У каждого человека, особенно с возрастом, увеличивается число заболеваний, и все они играют определенную роль в отягощении основного заболевания. Однако злоупотребление термином «полипатия» приводит к тому, что клиницисты и патологоанатомы уходят от каузального мышления и среди множества связей теряют главные, определяющие — причинно-следственные.

Полипатию требуется по возможности низводить к монокаузальному или, в крайнем случае, к бикаузальному диагнозу. Все же другие обнаруженные нозологические единицы указываются в качестве сопутствующих заболеваний. Однако при наличии у одного и того же больного множественных тяжелых заболеваний (полипатии) их рубрификация на основное и сопутствующие нередко становится в известной мере условной и субъективной. Кроме этого, некоторыми предлагается выделять синтропии, т.е. такой вид полипатий, когда болезни своеобразно тянутся к друг другу, стремятся соединиться или готовят почву одна для другой. В основе синтропий или семейства болезней можно предположить общность этиологических и патогенетических факторов.

Мультифакториальные заболевания — это еще один термин, используемый для обозначения множества заболеваний у одного пациента. В основу возникновения мультифакториальных заболеваний положены сложные изменения генетических и средовых факторов.

С развитием молекулярно-генетических технологий открылись широкие возможности для формализации генетической компоненты подверженности мультифакториальным заболеваниям. В настоящее время накоплено значительное число данных о вовлеченности различных полиморфных генов в формирование предрасположенности к мультифакториальной патологии. Однако, несмотря на достигнутые успехи мирового научного сообщества в области изучения генома человека и в разработке высокоразрешающих методов анализа ДНК, по-прежнему известно относительно небольшое число генов, которые в совокупности только частично объясняют некоторые звенья патогенеза мультифакториальных заболеваний. Однако данные крупнейших мета-анализов, проведенных по результатам исследований ассоциаций генетических маркеров с предрасположенностью к мультифакториальным заболеваниям, свидетельствуют о крайне низкой их воспроизводимости в различных популяциях мира. Низкая продуктивность генетических исследований обусловлена не только сложностью межгенных взаимодействий, генетической гетерогенностью и выраженным клиническим полиморфизмом данного класса болезней, существенно затрудняющих картирование генов мультифакториальных заболеваний, но и эволюционно сложившимися взаимодействиями генотип — среда, специфичными для каждой человеческой популяции. Многие авторы склонны объяснять неудачи генетического картирования несовершенством используемых молекулярных технологий и стати-

стических методов, однако «проблема, скорее, носит биологический характер и проистекает из непонимания всей ее сложности».

Зачастую в генетических исследованиях мультифакториальных заболеваний нивелируются или игнорируются эффекты окружающей среды, которые именно для данного класса болезней имеют первостепенное значение. Доказательством важности средовой компоненты является быстрый рост в последние годы частоты многих мультифакториальных заболеваний в популяциях, который невозможно объяснить изменением генетической составляющей за такой короткий промежуток времени с эволюционной точки зрения. Накопленные многочисленные данные о средовых факторах риска мультифакториальных заболеваний зачастую противоречивы, полностью не объясняют механизмы их патологического влияния на организм и не позволяют сформулировать единую концепцию этиологии наиболее распространенных заболеваний человека. В настоящее время все больше возрастает интерес исследователей к изучению влияний химического загрязнения окружающей среды (уровень которого непрерывно возрастает в экономически развитых странах мира с середины прошлого столетия) на формирование распространенных заболеваний.

Сегодня уже известно свыше 5 миллионов химических веществ (атмосферные поллютанты, пестициды, фармацевтические препараты, косметика, пищевые добавки, другие вещества, сопутствующие вредным привычкам и др.), воздействию которых постоянно подвергается человек и для многих из которых показана этиологическая связь с мультифакториальными заболеваниями. Для экологической генетики все большую актуальность приобретают идентификации в различных популяциях специфичных генов и средовых факторов, взаимодействие которых формирует норму реакции устойчивости человека и его адаптацию к изменяющейся среде обитания.

В этой связи наиболее подходящими генетическими маркерами для экогенетических исследований мультифакториальных заболеваний являются полиморфные варианты генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, экспрессия которых, в отличие от других классов генов, непосредственно регулируется влияниями средовых факторов химической природы. Однако, несмотря на повсеместно нарастающее загрязнение окружающей среды, высокий уровень химизации промышленности, сельского хозяйства и быта, изучение экогенетических механизмов формирования мультифакториальных заболеваний по-прежнему находится в стороне от основного вектора научных исследований.

Анализ многочисленных работ по ассоциациям различных классов генов с предрасположенностью к раку показал, что более 70% стабильно воспроизводимых положительных результатов картирования генов получены благодаря изучению полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, тем самым демонстрируя значительный вклад экологической компоненты. А ведь все это — коморбидность, полипатия, мультиморбидность и т.д. — понятия одного ряда, о которых в свое время

хорошо сказал Гете, вложив эти слова в уста Мефистофеля: «Где недочет в понятиях случится, там надо слово заменить».

Подобный разброс в терминологии и классификациях неизбежно отрицательно сказывается на практических сторонах диагностики, а следовательно, на лечении и профилактике. Итак, в медицине полиморбидность описывается как эффект взаимодействия всех синхронно протекающих болезней и их накопление, у одного пациента, как правило различного генеза, с попыткой выделить ведущую болезнь или синдром. Однако до настоящего времени не существует четких количественных критериев определения понятия «полиморбидность».

Основные понятия полиморбидности и сопряженных проблем

— А разве можно придать слову какой угодно смысл? — спросила Алиса.

— А разве я своим словам не хозяин? — ответил Пустик-Дустик.

Озадаченной Алисе нечего было возразить.

Льюис Кэрролл

Кто знает, сколько слов опробовал Бог, прежде чем нашел то, которое было вначале.

Станислав Ежи Лец

Вы удивляетесь девальвации слов? Но ведь это государственное платежное средство.

Станислав Ежи Лец

Несмотря на то что к изучению проблемы полиморбидности приступили недавно, уже возник и множится терминологический разнобой — нередко имеет место диаметрально противоположное толкование некоторых терминов, таких, например, как коморбидность, семейство и ассоциация болезней и т.д. Между тем, для того чтобы медики понимали друг друга, они должны говорить на одном языке, не допускающем кривотолков и разночтений.

Наконец, в ряде случаев терминов для обозначения того или иного предмета или явления, свойственного полиморбидности, нет вообще, что вынудило нас на их конструирование, ведь как говорил великий естествоиспытатель К. Линней, «без названия нет познания». Вынужденно предлагая в этой ситуации некоторые новые термины, мы, во-первых, старались избегать вычурности, на которую так падки все или почти все первооткрыватели и первопроходцы, а во-вторых, стремились, чтобы

предлагаемые новые обозначения не были громоздкими, не противоречили филологическим канонам, были благозвучны и понятны читателям. В приложении вы найдете краткий глоссарий понятий, относящихся к полиморбидности и к смежным областям.

Генезис полиморбидности

В начале была монопатология...
(Диалектика диагноза)

Причинно-следственная связь стала гротескной, ибо ничтожные причины могут порождать грандиозные последствия.

Олвин Тоффлер

Можно выделить следующие факторы, способствующие формированию и прогрессированию полиморбидности: генетические, социальные, экологические, инволютивные изменения, ятрогенные; атеросклероз; хроническая инфекция, системное воспаление. Безусловно, список этих факторов может быть расширен, возможно и сочетание нескольких факторов у одного больного, но даже в каждом конкретном случае не всегда можно выделить ведущий фактор.

Таким образом, темпы старения определяются не только генетически заложенной программой апоптоза, но и интенсивностью резистентности к повреждающим факторам внешней среды. И сразу встает вопрос — кому выгодны преждевременная смертность, развитие хронических трудноизлечимых болезней, колоссальные потери населения, обусловленные привычными хроническими интоксикациями — табакокурением и злоупотреблением алкоголем? Для большей демонстративности и убедительности мы графически наложили круги факторов полиморбидности на изображение человека, придуманного в дохристианские времена военным инженером римской армии Марком Витрувием Поллионом («витрувианский человек»).

Этот образ отражал совершенство идеального тела человека, с широко расставленными руками вписанного в квадрат, который касается своими сторонами темени, пяток и кончиков концевых фаланг пальцев кистей. Более того, если этот идеально сложенный человек разведет ноги на 30 градусов, и на 15 градусов поднимет разведенные руки, то тело его вписывается в окружность, центр которой окажется в области пупка. Следует отметить, что сам по себе оригинальный манускрипт Витрувия вообще не содержал иллюстраций, которые появились лишь в переизданиях времен Возрождения как *homo ad quadratum* и *homo ad circulum*. Но только великий Леонардо да Винчи смог виртуозно совместить обе позы идеального человеческого тела в одном легком изящном рисунке.

Естественное старение как базисная причина полиморбидности

Гериатрия — это вся медицина, сдвинутая на поздний возраст.

Авторы

Существует тесная связь между процессом старения, возрастом и полиморбидностью. Последняя в значительной мере представлена заболеваниями, «ассоциированными» с возрастом, что особенно ярко проявляется на примере значения атеросклероза в формировании старческих изменений организма. Именно поэтому необходимо дальнейшее изучение клинических особенностей атеросклероза и его осложнений у лиц старших возрастных групп, с обращением особого внимания на состояние реактивности сердечно-сосудистой системы и компенсаторно-адаптационные возможности организма.

Заболевания у пожилых имеют свои особенности развития и течения, что диктует необходимость особого подхода к их лечению. Геронтологические проблемы присущи всем разделам клинической медицины — кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, психиатрии, хирургии, травматологии, онкологии, урологии, офтальмологии, оториноларингологии и ряду других специальностей. Не зря говорят, что гериатрия — это вся медицина, сдвинутая на поздний возраст. В гериатрии есть несколько важных положений, подтвержденных практикой, которые обязывают лечащего врача придерживаться особого подхода к лечению пожилых больных.

Первое положение касается множественности заболеваний, или полиморбидности: у одного и того же больного с возрастом происходит увеличение числа диагностируемых заболеваний. Так, начиная с 50-летнего возраста у мужчин выявляется в среднем 4,2 заболевания, у женщин — 4,6; к 80 годам этот показатель, как правило, удваивается. Однако и эти данные вряд ли можно считать вполне соответствующими действительности. Как упоминалось ранее, патологию у пожилого и старого человека во многих случаях можно сравнить с айсбергом, более трех четвертей которого скрыто под водой. Выявление этой скрытой части айсберга требует детального изучения организма больного, хорошего знания врачом не только возрастных особенностей проявлений и течения внутренних болезней, но и симптоматики основных заболеваний нервной системы, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой сферы и др.

Второе положение касается трудностей диагностики у лиц пожилого и старческого возраста. Это объясняется не только иными реакциями больного на болезнь и ее осложнения, но и изменением личности больного, его неправильной трактовкой появившихся симптомов болезни, которые нередко воспринимаются больным как проявления старости и поэтому не побуждают его обратиться за медицинской помощью. Нередко это мнение впервые складывается у больного после посещения врача, не-

компетентного в вопросах гериатрии. Следует помнить, что представление о старости как о болезни в настоящее время признано ложным.

Пожилой или старый человек, предъявляющий жалобы, — это, в первую очередь, больной человек, у которого надо выявить заболевания, обуславливающие эти жалобы и соответствующие симптомы, и которому необходимо провести адекватное лечение. Врач, объясняющий жалобы больного только его возрастом, не проводя надлежащего исследования и не назначая соответствующей терапии, поступает по меньшей мере безответственно.

Результатом этого, как правило, является самолечение и часто — прогрессирование заболевания. Чтобы выявить потребность лиц пожилого и старческого возраста в медицинской помощи, необходимо прежде всего дать определение здоровья в гериатрическом аспекте. До тех пор, пока все без исключения старые люди будут рассматриваться только как больные, немощные инвалиды, рациональное планирование и организация медицинской гериатрической помощи невозможны. Прогрессирующее с возрастом (после 30–35 лет) снижение процессов метаболизма служит основой постепенного развития атрофических процессов в паренхиме органов и дегенеративных изменений в брадитрофных тканях. Эти процессы доминируют в артериях организма и тканях опорно-двигательной системы.

В результате сдвигов, наступающих в стареющем организме, изменяются его реакции на факторы внутренней среды, на внешние воздействия, значительно модифицируются компенсаторно-приспособительные механизмы. Процесс старения сопровождается появлением новых качеств, направленных на сохранение компенсаторных механизмов, однако они лишь в неполной мере поддерживают процессы адаптации.

Пожилые и старые люди могут страдать болезнями, которые возникли у них еще в молодом или зрелом возрасте (своеобразная «преемственность поколений в одном организме» с частой реверсией в конце жизни в детство, что, в свою очередь, сопровождается нередкой реверсией перенесенных ранее заболеваний, например, болезнь Брилля). Это могут быть также некоторые воспалительные процессы, обменные нарушения и стойкие расстройства функции какого-либо органа с многолетним хроническим течением. Как и у молодых людей, у них могут развиваться острые, в том числе инфекционные заболевания, а возрастные особенности организма обуславливают значительные отклонения в течении этих болезней. Наиболее характерны атипичность, ареактивность, сглаженность клинических проявлений.

Старому человеку свойственна склонность к медленно нарастающим патологическим процессам. По мнению И.В. Давыдовского (1966), в этом причина скрытого течения болезней, их частая бессимптомность, свидетельствующая об общем снижении реактивных процессов, быть может, о своеобразной, более экономичной установке регуляторов этих процессов, их монотонности. Данное высказывание крупнейшего патолога характеризует болезни, патологические процессы, развитие которых связано непосредственно со старением. Они нередко обозначаются как «болезни старости».

Патоморфоз болезней

Характер болезней быстро меняется. Создается впечатление, что борьба со старыми смертельными болезнями, распространенными в период нашего детства, была столь успешной, что природа отомстила, подтянув резервы, обученные нападению с совершенно новых позиций.

Дональд Стамп

Все течет, все меняется у нас на глазах, все обретает новый облик, и, однако, перемены ни в чем нет.

Жан Бодрийар

До 30-х годов XX века в мире среди патологов и клиницистов господствовало мнение о клинико-морфологической стабильности и неизменности нозологических форм, что нашло свое отражение в известном афоризме старых французских клиницистов: «Болезнь стара, и ничего в ней не меняется, меняются лишь наши представления о ней». Однако в 1929 году W. Hellpach в противовес данному утверждению выдвинул и развил представление о патоморфозе (нозоморфозе), под которым автор предложил понимать стойкие и существенные изменения как клинической, так и морфологической картины заболевания, возникающие под влиянием различных факторов среды.

Предлагая данное толкование патоморфоза, W. Hellpach основывался на известном к тому времени факте клинико-патологических изменений, наступающих при сифилисе под влиянием активной антисифилитической терапии. Подобный вариант патоморфоза впоследствии был определен как индуцированный, или терапевтический патоморфоз, т.е. клинико-морфологические изменения болезни, вызванные терапевтическим воздействием. Поскольку круг терапевтических воздействий достаточно широк, то терапевтический патоморфоз можно подразделить на лучевой, поствакцинальный и другие варианты. Нами в свое время был выделен еще один вариант патоморфоза — лекарственный.

В психиатрии выделяют такие варианты патоморфоза, как положительный патоморфоз (нормоморфоз) и отрицательный. При положительном патоморфозе проявляется тенденция к развитию защитно-компенсаторных механизмов организма и личности и к сглаживанию или к редукции проявлений болезни. Примером яркого положительного патоморфоза может служить сдвиг течения шизофрении с психотического уровня на субпсихотический и неврозоподобный, что привело к возрастанию роли психотерапии в лечении этого заболевания. При отрицательном патоморфозе наблюдается обратная тенденция, примером такого патоморфоза может являться увеличение частоты приступов периодической шизофрении и маниакально-депрессивного психоза в результате применения нейролептиков и антидепрессантов, что, в свою очередь, приводит к госпитализациям больных по типу «вертящихся дверей».

Различают истинный и ложный патоморфоз, под последним понимается не изменение картины болезни, а эволюция клинико-нозологических и этиологических концепций в психиатрии, как это проявилось, например, при введении МКБ-10. Именно к ложному патоморфозу шизофрении и аффективных расстройств можно отнести появление таких диагностических рубрик, как «шизотипическое расстройство», «постшизофреническая депрессия». К основным типам патоморфоза относятся биологический и социальный. В биологическом типе выделяют:

- лекарственный — основной тип патоморфоза для эндогенных психических расстройств в связи с тем, что психофармакология является ведущим методом лечения;
- экологический — вследствие изменений физических и биологических условий жизни. Примером может служить неблагоприятная радиационная обстановка на Юге и Юго-Западе России, учащение из-за этого патологии щитовидной железы, в первую очередь у женщин. Латентный или нерезко выраженный гипотиреоз является благоприятным фоном для возникновения затяжных фармакорезистентных депрессий;
- генетический — эволюция генотипа из-за повышения гетерозиготности.

В социальном типе патоморфоза также можно выделить 3 варианта:

- социокультуральный как отражение ценностных ориентации и взаимоотношений из-за повышения культуры, развития цивилизации. Примером отрицательного варианта социокультурального патоморфоза может являться относительное увеличение асоциального поведения и антисоциальных поступков психически больных людей вследствие падения морали и роста криминальности в обществе. На интрасиндромальном уровне социокультуральный патоморфоз проявляется учащением бреда религиозного содержания, что связано с оживлением духовной жизни и активным наступлением различных религиозных конфессий;
- связанный с совершенствованием лечебной помощи — здесь также, к сожалению, больше проявлений отрицательного патоморфоза: отсутствие возможности получения бесплатных лекарств (или покупки современных, мощных, но дорогих лекарственных средств) из-за экономических проблем приводит к затяжным неблагоприятным состояниям. Ярким примером может служить увеличение фармакорезистентных депрессий циклотимического или дистимического уровня из-за невозможности применения серотонинергического антидепрессанта или другого антидепрессанта избирательного действия (в настоящее время курс месячного лечения только одним таким антидепрессантом превышает среднюю пенсию по возрасту или по инвалидности в 3 раза);
- демографический — в течении шизофрении можно отметить следующие общие признаки патоморфоза: прогрессивность заболевания в среднем уменьшается, психотические проявления легче сменяются расстройствами некротического уровня, увеличивается количество больных с признаками симптоматического алкоголизма и наркоманий (токсикоманий). В социальном аспекте патоморфоза — участвующая практика в судебно-психиатрической экспертизе признания

больных шизофрении вменяемыми. Количество самоубийств в психотических состояниях имеет тенденцию к снижению, прогрессивно растет суицидальная активность больных шизофренией при некачественных ремиссиях с остаточной депрессивной симптоматикой или при качественных ремиссиях как реакция личности на болезнь.

Однако при этом, как подчеркивал еще W. Doeber (1956), индуцированный патоморфоз следует отличать как от спонтанных изменений картины болезни, так и от патологических изменений, обусловленных ятрогениями, т.е. от так называемой «патологии терапии». Кроме того, тот же W. Doeber, помимо индуцированного патоморфоза, выделил другой тип патоморфоза, названный им как «естественный патоморфоз», в основе которого лежат спонтанные клинико-морфологические изменения болезни, возникшие под влиянием как внешних (например, экологических) факторов, так и внутренних причин (например, конституционального характера). Оба типа патоморфоза — естественный и индуцированный — объединяются понятием «истинный патоморфоз». Последний ничего общего не имеет с так называемым «ложным патоморфозом», под которым, кроме уже упоминавшейся выше «патологии терапии», т.е. кроме ятрогений, понимают также новую интерпретацию патогенеза и клинических проявлений той или иной болезни, что становится возможным благодаря появлению новых диагностических технологий. В отечественную науку термин «патоморфоз» был введен в 1962 году Л.Я. Раппопортом. Им же была выделена принципиально важная черта индуцированного патоморфоза, а именно — отсутствие его генетического закрепления в наследственном коде, что делает возможным реверсии болезни, в частности, их возврат к классическим формам и клиническим проявлениям после прекращения действия лечебного фактора.

Было также отмечено, что в понятие патоморфоз обычно вкладывают двоякий смысл: в широком смысле слова патоморфозом называют изменения «панорамы болезней», т.е. изменения заболевания и смертности больших популяций. В узком же смысле под патоморфозом понимают стойкие, существенные и стандартные клинико-морфологические изменения определенной болезни, возникающие под влиянием тех или иных факторов (лечебных или факторов среды). Как указывал В.В. Серов (1997), в проблеме изменчивости болезни еще много спорного, что, по-видимому, связано и с тем, что, во-первых, само понятие патоморфоз до сих пор строго не очерчено, а во-вторых, возникают все новые аспекты его изучения.

Каковы же основные причины патоморфоза? Как полагал В.В. Серов (1992), среди разнообразных его причин главными являются следующие: постоянно меняющиеся экологические факторы и социально-бытовые условия; постарение населения; массовые профилактические мероприятия (в частности вакцинация); использование огромного арсенала лекарственных средств; научный поиск с раскрытием сущности болезни. Перечисленные причины патоморфоза не нуждаются в комментариях и не вызывают каких-либо возражений, за исключением последнего пункта. Большинство исследователей, как уже указывалось выше, считают, что в данном случае следует говорить не об ис-

тинном, а ложном патоморфозе. По нашим данным, основанным на многолетней клинической практике, к перечисленным выше причинам патоморфоза следует добавить еще одну, а именно — полиморбидность.

В настоящее время процессы патоморфоза, ускоряются и могут развиваться в период жизни одного поколения людей, т.е. за относительно короткий срок могут до неузнаваемости изменить болезнь, во многом изменяя представление врачей о ней. До последнего времени все исходило из постулата гомеостаза, т.е. неизменности основных качеств внутренней среды организма человека как биологического вида. Но совершенно очевидно, что быстрыми темпами эволюционирует сам человек, что привело к тому, что за исключительно короткий исторический промежуток времени существенно изменились биофизические параметры человека, что неизбежно приводит к ускорению патоморфоза.

Таким образом патоморфоз — широкое понятие, отражающее, с одной стороны, изменения в структуре заболеваемости и летальности, связанные с изменениями условий жизни человека, т.е. изменения общей панорамы болезней, с другой — стойкие изменения клинико-морфологических проявлений определенного заболевания, нозологии — нозоморфоз, возникающие обычно в связи с применением медикаментозных средств (терапевтический патоморфоз), ятрогении (патология терапии), т.е. заболевания и осложнения заболеваний, связанные с врачебными манипуляциями (медикаментозное лечение, инвазивные методы диагностики, оперативные вмешательства), весьма разнообразны и в основе их нередко лежит врачебная ошибка.

Классификация полиморбидности

Острые болезни — те, что от Бога; хронические — от нас самих.

Сэр Томас Сиденхэм

Если мы зачислим сапожную щетку в класс млекопитающих, это еще не означает, что у нее сразу же вырастут молочные железы.

Фридрих Энгельс

Классифицировать полиморбидность довольно сложная задача, и если идти методом аналогий, то представляется возможным воспользоваться следующими критериями:

- этиологическая классификация основывается на общности причины для группы заболеваний. Например, болезни инфекционные и неинфекционные. По этому принципу можно сгруппировать болезни, причиной которых является интоксика-

ция (пищевая, профессиональная), генные и хромосомные мутации (наследственные болезни) и др.

- топографо-анатомическая классификация осуществляется по органному принципу: болезни сердца, почек, уха и т. д. Эта классификация не раз подвергалась серьезной критике на том основании, что органной болезни вообще не бывает: любое местное повреждение неизбежно вовлекает в реакцию весь организм. Тем не менее эта классификация распространена, так как она удобна практически. Кроме того, она отвечает современной тенденции в специализации врачебной помощи. Эта классификация сочетается с классификацией по функциональным системам: болезни системы крови, системы пищеварения, опорно-двигательного аппарата и т. д.
- классификация болезней по возрасту и полу различает детские болезни (в частности, болезни новорожденных), болезни подросткового, зрелого и старческого возраста. В последнее время геронтология и гериатрия выделились в самостоятельные науки, значение которых возрастает в связи с увеличением продолжительности жизни населения и повышением числа больных пожилого возраста. Специальным разделом медицины является гинекология. Все чаще стал встречаться термин «гендерная медицина» (см. соответствующий раздел в настоящей книге).
- экологическая классификация болезней исходит из условий обитания человека. Температура воздуха, атмосферное давление, солнечное освещение, чередование дня и ночи влияют на состояние здоровья населения определенных регионов (например, Крайний Север или тропики). Это краевая, или географическая, патология (гельминтозы, паразитарные инфекции, малярия, серповидно-клеточная анемия и др.).
- классификация по общности патогенеза: аллергические, воспалительные болезни, опухоли.

Так что же такое классификация болезней? Это, прежде всего, система рубрик, в которые отдельные патологические состояния включены в соответствии с определенными установленными критериями на основе и с учетом современных достижений медицинской науки. В общем и целом сама современная классификация болезней отражает все этапы развития медицины.

Мы по-прежнему выделяем те клинические синдромы, например поражение соединительной ткани (соединительнотканый дипластический синдром), синдром раздраженного кишечника, которые, по сути, представляют собой сочетанное проявление нескольких заболеваний и могут служить ярким примером полиморбидности.

Следующим примером может служить анатомический принцип, лежащий в основе классификации ряда заболеваний (опухоль, язвенные дефекты желудка или двенадцатиперстной кишки, пороки сердца, нарушающие целостность клапанного аппарата и/или перегородок). Нередко в основу классификации ложатся нарушение физиологических и метаболических процессов, к примеру, метаболический (или дисметаболический) синдром, объединяющий несколько заболеваний.

И наконец, какое либо воздействие инфекционного возбудителя. С клинической точки зрения, подобная гетерогенность классификаций вполне оправданна, поскольку для каждого типа заболеваний предлагается свои диагностические мероприятия. Так, синдромальная диагностика требует умения распознавать совокупность клинических симптомов, а при подозрении на анатомические повреждения требуется проведение эндоскопических исследований и проведение биопсии, в других случаях диагностика осуществляется преимущественно с помощью широкого использования методов лабораторной диагностики.

В работе с классификацией болезней следует помнить, что она не является догмой, а лишь отражает наши представления на определенном этапе медицинской науки и изменяется в соответствии с ними. Правда, иногда процесс внесения изменений в классификацию растягивается на годы, теряя свою актуальность, а порой даже необходимость в силу ускорения процесса пересмотра наших представлений о болезни. Используя различные критерии, можно выделить следующие варианты (классы) полиморбидности:

По генетической предрасположенности.

1. Генетически детерминированная полиморбидность:

- моногенная;
- полигенная;
- митохондриальная;
- хромосомная;
- молекулярная;

2. Мультифакториальная полиморбидность.

По локализации:

1. Моноорганная полиморбидность — из одного органа (например, при синдроме перекрестных заболеваний печени (overlap syndrome))
2. Моносистемная полиморбидность — из разных органов одной системы (в том числе из близко расположенного органа *per continuitatem*)
3. Полисистемная полиморбидность — из разных органов нескольких систем.

По типу возникновения:

1. Врожденная
2. Приобретенная.

По времени возникновения:

1. Неонатальная
2. Постнатальная.

По гендерному принципу:

1. Без гендерного преобладания
2. Наличие у женщины нескольких заболеваний, чаще наблюдаемых у мужчин
3. Наличие у мужчины нескольких заболеваний, чаще наблюдаемых у женщин.

По профилю заболеваний:

1. Терапевтическая полиморбидность (включая инфекции, неврологию и т.д.)

2. Хирургическая полиморбидность (включая нейрохирургию, хирургию глаза, ЛОР-органов, оперативную гинекологию, акушерство, онкопатологию)
3. Смешанного профиля.

По социальным причинам:

1. Заболевания, связанные с неблагоприятными условиями проживания («загрязнение» окружающей среды различными поллютантами, низкий (болезни нищеты) или очень высокий уровень жизни (болезни изобилия: переизбыток, гиподинамия)
2. Недостаточный уровень финансирования государством профилактики, диагностики и лечения социально значимых болезней (туберкулез и т.д.).

По степени обремененности болезнями:

1. Легкая (2–4 заболевания у одного человека)
2. Средняя (5–7 заболеваний у одного человека)
3. Тяжелая (более 7 заболеваний у одного человека).

По происхождению:

1. Естественная
2. Искусственная:
 - эгрогогенная полиморбидность (*лат. aegrotus — больной*);
 - нездоровый образ жизни индивидуума;
 - нежелательные эффекты самолечения;
 - членовредительство (например, для того, чтобы избежать призыва в армию в военное время);
 - аггравация, симуляция и диссимуляция;
 - ятрогенная полиморбидность (*греч. iatros — врач*).

По методологическому принципу:

1. Истинная полиморбидность (сочетание нескольких самостоятельных нозологических единиц, причем сочетание это может быть как закономерным, так и случайным)
2. Мнимая (сочетание нескольких так называемых больших синдромов, представляющих собой, по сути, проявления болезни с множественными системными поражениями).

По прогнозу:

1. Благоприятная
2. Неблагоприятная.

Большая практическая значимость прогноза общеизвестна. Прогноз, в частности, имеет значение в практике врачебно-экспертных комиссий, выносящих суждение о степени утраты трудоспособности. Прогноз (*от греч. prognosis*) — предвидение возникновения, характера развития и исхода заболевания, основанное на знании особенностей и

закономерностей течения того или иного патологического процесса. Некоторые клиницисты определяют прогноз как диагноз будущего.

Помимо того, что прогноз необходим для успешного лечения, правильный прогноз повышает авторитет лечащего врача и укрепляет доверие к нему больного и его близких, а своевременный прогноз неизлечимости страдания, по мнению Гиппократа, «охраняет медицинское искусство от необоснованных обвинений». Несмотря на то что проблема прогноза представляет собой одну из самых трудных областей клинической медицины, прогнозу в научных исследованиях до настоящего времени уделяется гораздо меньше внимания, чем диагностике.

При формулировании прогноза до сих пор во многом сохранили значимость мудрые советы Г.А. Захарьина. Он рекомендовал при предсказании исхода заболевания употреблять следующие формулы:

- случай несерьезный, когда опасности нет и быть не может;
- случай серьезный, где опасности нет, но она может появиться;
- случай опасный, но не безнадежный;
- случай безнадежный.

Схематичное изображение классификации полиморбидности по локализации представлено на *рис. 3*.

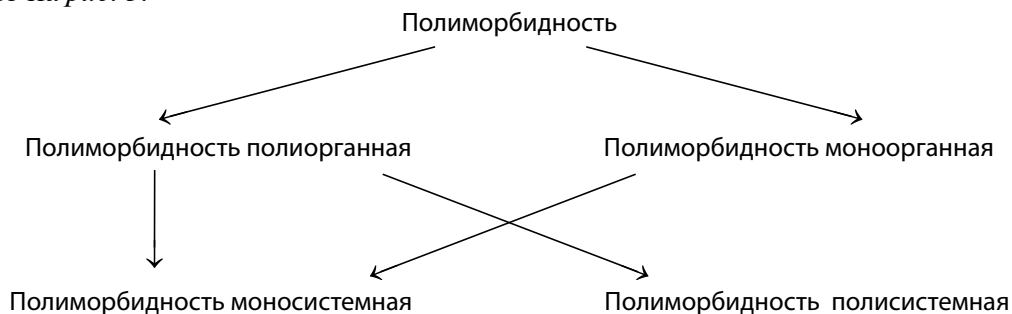


Рисунок 3. СТРУКТУРА ПОЛИМОРБИДНОСТИ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ

Рассмотренная схема развития полиморбидности позволяет расценивать наличие нескольких заболеваний у одного больного во многих случаях (или в большинстве случаев) не как случайное их сочетание, а как результат единого патогенетического процесса, развивающегося под влиянием одного или нескольких факторов. Эти факторы разрушают нормальную систему функционирования органов. И если выдающийся отечественный физиолог П.К. Анохин называл «системообразующим фактором» полезный приспособительный результат для системы и организма в целом, то факторы, формирующие полиморбидность, можно назвать «системоразрушающими». Системный подход к изучению формирования полиморбидности позволяет выявить эти факторы и направить профилактические и лечебные мероприятия на их ликвидацию или ослабление.

По причине:

1. Случайная (стохастическая) — возникающая без видимых причин, характеризуется неясным происхождением
2. Закономерная.

По этиологии и патогенезу:

1. Единый патогенез (коморбидность) (рис. 4)
2. Разные патогенетические механизмы
3. Путем причинно-следственной трансформации
4. Ятрогенный механизм (рис. 5).



Рисунок 4. СХЕМА РАЗВИТИЯ ПОЛИМОРБИДНОСТИ ПО ЕДИНОМУ ПУТИ ПАТОГЕНЕЗА



Рисунок 5. СХЕМА РАЗВИТИЯ ЯТРОГЕННОЙ ПОЛИМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ДЛИТЕЛЬНО ПРИНИМАЮЩИХ ТАБЛЕТИРОВАННЫЕ СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Еще один путь развития полиморбидности — причинно-следственная трансформация: развившееся заболевание приводит к функциональным, а затем и к органическим нарушениям в системе органов, объединенных общими функциями, и последовательному развитию ряда нозологических форм. Характерный пример — заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): поражение одного органа приводит к развитию ряда заболеваний других органов системы (рис. 6).

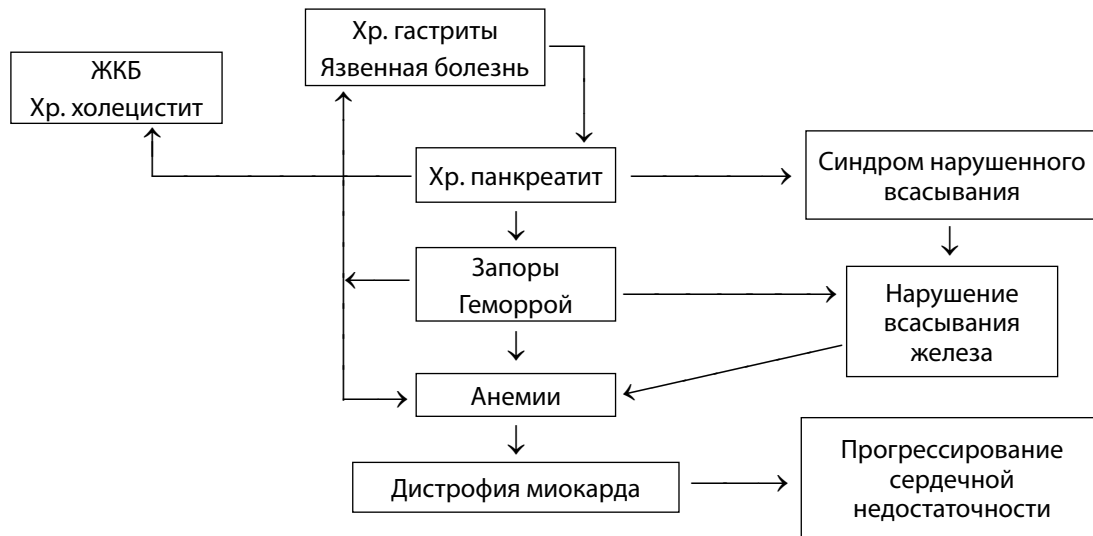


Рисунок 6. СХЕМА РАЗВИТИЯ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Цепь таких неблагоприятных событий приводит к наличию у пожилых людей нескольких заболеваний одновременно.

Так, например, развитие наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которых лежит прогрессирование атеросклероза с дальнейшим возникновением его осложнений, кардиологами в последние 15 лет рассматривается с позиций «серечно-сосудистого континуума». Эта концепция, впервые высказанная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 году, на сегодня не только стала общепризнанной, но по сути представляет собой краеугольный камень, на котором зиждется наше понимание процессов развития важнейших ССЗ. Серечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в серечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода.

Позднее был предложен «гипертонический каскад» серечно-сосудистого континуума, в котором центральную роль играет собственно артериальная гипертензия (АГ) и

гипертоническое поражение сердца, приводящее в финале к развитию необратимых терминальных изменений, минуя сразу несколько этапов классического континуума. Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функции сразу нескольких органов и систем организма в рамках континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития и прогрессирования органных повреждений.

В основном все многообразие подобных механизмов сводится кардиологами к сердечно-сосудистым факторам. Взять хотя бы роль гепатоцита в развитии и формировании атерогенной гиперлипидемии, и мы получаем, что к существующему «сердечно-сосудистому континууму» при полиморбидности оправдано присоединение «желудочно-кишечного континуума», которое значительно расширяет и углубляет существующий континуум, превращая его из сердечно-сосудистого в терапевтический.

На формирование полиморбидности с наличием заболеваний ЖКТ и общесоматических заболеваний могут оказывать влияние одни и те же факторы. Так, нарушение обмена холестерина может привести к развитию холестероза желчного пузыря и желчнокаменной болезни, жирового гепатоза и является безусловным фактором риска развития атеросклеротического поражения сосудов сердца и головного мозга, артериальной гипертензии.

По нашим данным, у больных пожилого возраста, находящихся в гастроэнтерологических отделениях, диагностируется от 5 до 8 нозологических форм одновременно. Чаще всего гастроэнтерологическим заболеваниям сопутствуют ИБС, артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия.

Проблема сахарного диабета пожилых, с одной стороны, обусловлена феноменом «постарения населения» в развитых странах, с другой — именно старшая возрастная группа населения определяет заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа, который обуславливает более 90% всех случаев диабета в популяции. Важной особенностью сахарного диабета 2-го типа у пожилых является его сочетание, приближающееся к стопроцентному, с другими болезнями, присущими пожилому и старческому возрасту. По данным ряда авторов, важной составляющей полиморбидного статуса пожилых больных сахарным диабетом 2-го типа является депрессия, которая в этом возрасте достигает феномена «стигмы», а в «диабетической когорте» приближается к 50%. Данное аффективное расстройство провоцирует инвалидизацию и нарушение самообслуживания у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа. Более того, депрессия значительно увеличивает риск диабетических осложнений, причем как макро-, так и микрососудистых. И наоборот, отягощенный полиморбидный статус провоцирует депрессию.

Полиморбидность требует приема лекарственных средств в дополнение к используемым антидиабетическим препаратам, что обуславливает полипрагмазию у таких боль-

ных и, опосредуя побочные эффекты, способствует увеличению смертности в данной когорте. В целом когнитивные расстройства и соматические заболевания препятствуют как самоконтролю диабета, так и диспансерному наблюдению, что неизбежно приводит к прогрессированию диабетических осложнений. С другой стороны, сахарный диабет 2-го типа представляет собой гетерогенную группу заболеваний, что подтверждается как клиническими, так и генетическими фактами. Ранее предпринимались попытки классифицировать сахарный диабет по клиническим признакам, в том числе по принадлежности к определенной возрастной группе, но от этих классификаций отказались под давлением вновь открываемых общепопуляционных патофизиологических механизмов диабета. Наряду с безусловно значимыми для популяции в целом, существуют важные для индивидуума специфические механизмы, характерные для определенного онтогенетического периода.

Оценку индекса полиморбидности Лазебника у больных с сахарным диабетом лучше производить подсчетом общего числа сопутствующих заболеваний у конкретного пациента по установленным клиническим диагнозам соответствующих специалистов. Сопутствующие заболевания необходимо разделять на группы: сердечно-сосудистые заболевания (в том числе ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, и их исходы в анамнезе: острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения; последние не включались в общую сумму заболеваний), болезни опорно-двигательного аппарата (в том числе остеоартроз, остеохондроз, остеопороз). Необходимо выделять глазные болезни (в том числе катаракта). В целом в группе лиц пожилого возраста величина индекса полиморбидности имеет тесную связь с величиной массы тела и числом случаев семейного диабета.

Индекс полиморбидности коррелирует с величиной аффективного индекса, с приоритетной связью в группе пожилого возраста.

Развитию полиморбидности способствует и присоединение таких фоновых заболеваний, как сахарный диабет. Гипергликемия и периферическая полинейропатия при СД становятся причиной неязвенной диспепсии, ГЭРБ, кандидоза пищевода, недержания кала. Хеликобактерная инфекция, тесно взаимосвязанная с развитием язвенной болезни, ответственна и за обострение хронических obstructивных заболеваний легких.

Знание возможных механизмов формирования полиморбидности не только помогает медицинскому работнику в диагностике заболеваний, но и позволяет избежать полипрагмазии. Применение лекарственных препаратов, влияющих на единый патогенетический механизм общесоматических и гастроэнтерологических заболеваний, способствует достижению положительного результата при минимальном использовании лекарственной терапии.

Гендерные особенности полиморбидности

Все жизненные проявления, в том числе и реакции на болезнетворные факторы, носят печать пола.

Матиас Буергер

Женщина, какой ее замыслил Создатель, далека от неразумного мужеподобия.

Патриарх Кирилл

В последние годы в лексиконе медиков, психологов и социологов появилось понятие «гендер, гендерный», которое стало употребляться и как синоним старого понятия «пол, половой», и как понятие, наполненное новым содержанием. Если внимательно всмотреться в высказывания, приведенные выше в качестве эпиграфов, то возникает вопрос: а в чем разница между понятиями «пол, половой» и «гендер, гендерный»?

Психологи (Унгер и др.) считают, что определение пола обычно включает в себя черты, непосредственно обусловленные биологическим полом, тогда как гендер подразумевает те аспекты мужского и женского, причины возникновения которых еще не раскрыты.

Проблема в том, продолжает Унгер, что причинно-следственная связь не всегда очевидна и может быть вызвана как биологическими, так и социальными факторами. Вопрос терминологии также еще не разрешен окончательно: психологи считают, целесообразным использовать понятие «пол» только как демографическую категорию, основанную на биологическом поле, в остальных случаях рекомендуется использование термина «гендер»... В медицине для обозначения различий в течении болезни у мужчин и женщин до сих пор довольно широко употребляется термин «половой диморфизм», в последнее время в этом же значении нередко используется термин «гендерные отличия». Появилось даже понятие «гендерная медицина» (мужчина и женщина — два различных микрокосма).

Анализ семиотики составляющих полиморбидность заболеваний в зависимости от возраста и пола показал, что некоторые заболевания у мужчин и женщин встречаются с одинаковой частотой в любом возрастном периоде. Их встречаемость в зависимости от возраста и пола достоверно не изменяется. Отдельные нозологические формы встречаются достоверно чаще, другие в зависимости от пола и возраста встречаются с различной частотой (*табл. 3*).

Таблица 3. ПЕРЕЧЕНЬ НЕКОТОРЫХ БОЛЕЗНЕЙ, ПРЕДПОЧИТЕЛЬНО ПОРАЖАЮЩИХ ОПРЕДЕЛЕННЫЙ ПОЛ (Р. Хэгглин, 1993)

Название болезни	Мужчины	Женщины
Инфекционные болезни		
Эпидемический менингит	2	1
Эпидемический паротит	2	1
Болезнь Васильева — Вейля	3	1
Болезни системы кровообращения		
Коронарный атеросклероз с его последствиями	5	1
Артериальная гипертензия	1	2
Облитерирующий эндартериит	10	1
Аневризма аорты	4	1
Нодозный полиартериит	3	1
Тромбофлебит	1	3
Болезнь (синдром) Рейно	1	3
Дефект межпредсердной перегородки	1	3
Митральный стеноз	1	5
Волчаночный эндокардит Либмана — Сакса	1	20
Болезни органов дыхания		
Бронхогенный рак	5	1
Эмфизема легких	2	1
Пневмонии	2	1
Болезни органов пищеварения		
Язвенный колит	1	1,5
Рак слизистой рта и пищевода	9	1
Цирроз печени	2	1
Гемохроматоз	2	1
Колоректальный рак	2	1
Желчнокаменная болезнь	1	5
Дуоденальная язва	4	1
Рак хвоста поджелудочной железы	7	1
Пилоростеноз у детей	4	1
Панкреатит	1	2

Часть 2. Обилие болезней (полиморбидность)

Окончание табл. 3

Название болезни	Мужчины	Женщины
Рак желчного пузыря	1	4
Болезни мочеполовой системы		
Гипернефроидный рак	5	1
Рак мочевого пузыря	5	1
Злокачественный нефросклероз	3	1
Пиелит	1	20
Болезни опорно-двигательного аппарата		
Анкилозирующий спондилоартрит	10	1
Остеомиелит	4	1
Ревматоидный артрит	1	3
Остеопороз	1	20
Эндокринные заболевания		
Гипофизарный гигантизм	10	1
Несахарный диабет	3	1
Болезнь Иценко — Кушинга	1	3
Микседема	1	5
Базедова болезнь	1	5
Аддисонова болезнь (первичный гипокортицизм)	2	1
Психогенная анорексия (anorexia nervosa)	1	10
Болезни крови		
Гемофилия	100%	0%
Гипохромная (железодефицитная) анемия	1	10
Маршевая гемоглобинурия	10	1
Хронический лимфолейкоз	22	1
Первичные иммунодефицитные состояния		
Агаммаглобулинемия, сцепленная с X-хромосомой (врожденная агаммаглобулинемия)	100%	0%
Болезни обмена веществ		
Подагра	20	1

Приведенная таблица демонстрирует по некоторым важнейшим заболеваниям настолько выраженное «предпочтение» ими определенного пола, что в ряде случаев это

позволяет делать вполне определенные диагностические выводы. Сказанное справедливо не только в отношении болезней, исходящих из половых органов, но и в отношении многих других болезней, одни из которых чаще встречаются у мужчин, а другие — у женщин, причем, как указывал Р. Хэгглин (1993), причина этого в каждом отдельном случае не всегда достаточно известна.

К числу других гендерных особенностей патологии следует отнести известный факт различной переносимости одних и тех же заболеваний, например, кровотечение и некоторые виды/типы/ болей женщины переносят гораздо легче, нежели мужчины; в то же время такие заболевания, как алкоголизм, цирроз печени, а также некоторые психические заболевания, у женщин протекают более тяжело и прогностически менее благоприятно. В различных возрастных периодах у мужчин достоверно не изменяется частота случаев ИБС, ХОБЛ. Увеличивается число больных с остеоартрозом, ДАЭ, катарактой, хроническим пиелонефритом и заболеваниями щитовидной железы. Больных с сахарным диабетом 2-го типа, гипертонической болезнью, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, циррозом печени, колитами становится достоверно меньше.

У женщин с увеличением возраста чаще встречаются мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, глаукома, ХОБЛ, анемии. Практически одинаково число случаев ИБС, ДАЭ в любом возрастном периоде. Гипертоническая болезнь, ожирение, ЖКБ, катаракта, сахарный диабет 2-го типа у женщин с увеличением возраста встречаются реже. В последние годы ВОЗ в своей деятельности уделяет различным гендерным аспектам все большее внимание. Провозглашено, что все женщины и все мужчины имеют право жить без дискриминации во всех сферах жизни, включая доступ к здравоохранению, образованию и равному вознаграждению за равный труд.

Устав ВОЗ гласит: «Обладание наивысшим достижимым уровнем здоровья является одним из основных прав всякого человека без различия расы, религии, политических убеждений, экономического или социального положения. Для достижения наивысшего уровня здоровья в политике здравоохранения должен признаваться тот факт, что женщины и мужчины из-за своих биологических различий и своих половых (гендерных) ролей имеют различные потребности, препятствия и возможности».

Как уже было сказано, слово «гендерный» используется для определения тех характеристик женщин и мужчин, которые являются социально обусловленными, тогда как «пол» относится к характеристикам, биологически обусловленным. Многие государства — члены ВОЗ поддержали международные соглашения и договоренности, признающие пол в качестве одного из детерминантов здоровья. Однако лишь очень небольшое число стран в Европейском регионе претворили это международное политическое обязательство в четкую политику на государственном уровне.

Представители 28 европейских стран встретились 14 сентября 2001 года в Мадриде на Семинаре по здравоохранительным аспектам упорядочения гендерной политики (т.е. политики в отношении полов) в Европе и, учитывая необходимость перейти от деклараций к стадии претворения их в жизнь, сформулировали следующие принципы гендерной политики:

- Гендерная справедливость — означает честность и справедливость в распределении благ и преимуществ, власти, ресурсов и сфер ответственности между женщинами и мужчинами. В данной концепции признается, что у мужчин и женщин различные потребности, власть и доступ к ресурсам и что эти различия должны выявляться и рассматриваться таким образом, чтобы это способствовало преодолению дисбаланса и диспропорций между полами.
- Равенство полов означает отсутствие дискриминации по половой принадлежности в том, что касается возможностей, распределения ресурсов или благ, а также доступа к службам и услугам.

Факторы, определяющие здоровье и болезнь (недуг), не одинаковы для мужчин и женщин. Пол взаимодействует с биологическими различиями и социальными факторами. Женщины и мужчины играют различные роли в различных социальных контекстах.

Эти роли оцениваются по-разному, и те из них, которые ассоциируются с мужчинами, обычно оцениваются более высоко. Это влияет на степень доступности для женщин и мужчин и на контроль в отношении ресурсов и процессов принятия решений, необходимых для охраны своего здоровья. Пол является одной из детерминант здоровья, причем такой же важной, как социальное происхождение, экономические условия и этническая принадлежность.

Формирование полиморбидности в социуме

Felix, qui potuit rerum cognoscere causas.
(Счастлив, кто смог познать причины вещей.)

Вергилий. Георгики II, 490

Полиморбидность — это недуг бесчисленности и необъятности.

Пьер Тейяр де Шарден

Природа не роскошествует изобилием причин.

Исаак Ньютон

Причины все более широкой распространенности полиморбидности, когда у одного человека параллельно протекают несколько заболеваний, в современном мире кроются не только в «издержках», но и, как это ни парадоксально, в достижениях цивилизации: излечении от острых заболеваний, снижении детской смертности, росте числа высокоэффективных лекарственных средств. «Теневая сторона» успехов цивилизации кроется в появлении бесчисленного количества поллютантов, достигающего степени «экоцида»,

огромного количества новых факторов риска развития многих заболеваний, изменения ритуала потребления пищи и скрытого изменения ее компонентов.

В начале прошлого века основной причиной смерти чаще всего являлись острые инфекционные болезни, но к середине века они были вытеснены хроническими заболеваниями, так называемый «болезнями цивилизации», связанными с образом жизни людей. Сегодня наблюдается всеобщая тенденция к понижению иммунитета, что создает благоприятные условия для развития опухолей и инфекционных заболеваний. Антибиотики становятся все менее эффективными, а инфекции все более агрессивными. В таких условиях самые современные методы лечения далеко не всегда могут полностью устранить причины заболевания, успешно облегчая лишь его симптомы, удлиняя период ремиссии, улучшая тем самым прогноз, но способствуют хронизации.

В настоящее время среди людей 65 лет и старше у восьми из десяти главной причиной смерти являются хронические состояния: сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли, нарушения мозгового кровообращения, сахарный диабет, атеросклероз, хронические обструктивные заболевания легких, цирроз печени и нефрит. Среди других важных причин смерти следует отметить пневмонию, зачастую выступающую в качестве осложнения вышеуказанной патологии, и несчастные случаи.

Более того, в стране в настоящее время рождаются здоровыми не более 4–10% детей. При этом ежегодно регистрируется около 50 тысяч детей-инвалидов с детства. С 1991 года этот уровень увеличился в 9,7 раза. Наблюдается прогрессирующее ухудшение физического развития детей, что проявляется дефицитом массы тела, уменьшением его размеров, задержкой роста и полового созревания. В течение дошкольного периода у 30–40% отмечаются отклонения со стороны опорно-двигательного аппарата, нервной системы. За время обучения в школе в 4–5 раз возрастают нарушения органов зрения, в 3 раза — опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта, в 2 раза — функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, в 2,5 раза — заболевания крови, в 3 раза — аллергические заболевания, в 2,5–3 раза — гинекологические заболевания у девочек.

Установлено, что в среднем только по России у 45–50% выпускников школ имеются серьезные морфофункциональные нарушения, а у 40–45% — различные хронические заболевания. При этом у каждого второго школьника отмечается несколько хронических заболеваний. До 80% учащихся имеют нервно-психические расстройства. Среди выпускников школ практически здоровыми считаются не более 5% (!). Около 80% юношей по состоянию здоровья не годны к службе в армии. Подростковая смертность почти сравнялась с темпами роста смертности пожилых людей. Анализируя приведенные выше данные, можно сделать вывод, что на первый курс университетов поступает практически 100% юношей и девушек, имеющих те или иные дефекты здоровья. Причем от 20 до 30% из них имеют уже не одно, а несколько хронических заболеваний.

Постоянный рост количества используемых лекарственных средств и их побочные эффекты неизбежно способствуют росту количества одновременно протекающих у одного человека заболеваний. Следует также обратить пристальное внимание на состо-

яние окружающей среды и ее влияние на здоровье населения. Этот фактор почти не подконтролен индивидууму и зависит главным образом от организации работы и условий проживания. В первую очередь, это относится к санитарно-гигиеническим условиям, в которых проходит жизненный путь человека. От микроклимата в месте работы (температуры, влажности, скорости перемещения потоков воздуха, от загрязненности атмосферы аудиторий парами, пылью и газами, от наличия различных видов излучений (электромагнитного, лазерного, ионизирующего), от уровня шума, параметров светового режима и т.д.

На примере табакокурения можно рассмотреть влияние модифицируемых факторов на состояние здоровья и смертность лиц старших возрастных групп. По данным ВОЗ, в мире 90% смертей от рака легких, 75% — от хронического бронхита и 25% — от ИБС обусловлены курением. В России курит минимум каждая десятая женщина, а среди старшеклассников и студентов — 53% лиц мужского пола и 28% — женского. Заядлыми курильщиками сегодня можно назвать 50–60% российских мужчин (среди некоторых категорий граждан эта цифра достигает 95%). Курение и вызываемые им заболевания ежегодно становятся причиной смерти не менее миллиона граждан нашей страны преимущественно старших возрастных групп. Отказ от курения — один из путей преодоления сверхсмертности среди граждан нашей страны. То же в не меньшей, если не большей степени относится и к злоупотреблению алкоголем.

Постоянно увеличивается количество болезней, вызванных ухудшающейся экологией. Загрязнение окружающей среды и нарушение экологического равновесия, влияние ионизирующей радиации, работа с токсическими веществами (бензин, фенолы, кислоты, щелочи, свинец, ртуть, мышьяк, сероуглерод и др.) постоянно провоцируют развитие не только профессиональных заболеваний, но и усугубляют течение уже имеющихся болезней. Снижение энерготрат человеком в результате технической революции, приведшее к уменьшению общего количества потребляемой пищи, стало основной причиной недостаточного потребления микронутриентов современным человеком, недостаток которых способствует возникновению и прогрессированию ряда заболеваний.

Кроме этого, монотонизация рациона, утрата им разнообразия, сведение к узкому стандартному набору нескольких основных групп продуктов и готовых блюд; увеличение потребления рафинированных, высококалорийных, но бедных витаминами и минеральными веществами продуктов питания (белый хлеб, макаронные, кондитерские изделия, сахар, спиртные напитки и т.п.). Возрастание в нашем рационе доли продуктов, подвергнутых консервированию, длительному хранению, интенсивной технологической обработке, неизбежно ведет к существенной потере витаминов и микроэлементов, являющихся предшественниками синтеза практически всех ферментативных систем и способствует формированию и прогрессированию нескольких болезней одновременно (так называемые ферментопатии). В общем и целом, научно-технический прогресс и постоянно ускоряющийся темп жизни породили глобальную проблему, называемую болезнями цивилизации. Вследствие хронических нервно-эмоциональных перегрузок и

напряженной экологической ситуации, достигающей в нашей стране степени экоцида, на первый план выдвинулись болезни обмена веществ и иммунодефициты (артериальная гипертензия, ИБС и другие заболевания сердца и сосудов, сахарный диабет, злокачественные новообразования).

Успехи медицины в лечении острых заболеваний привели к значительному увеличению продолжительности жизни. Несомненно, что еще 100–150 лет назад среди нозологических форм преобладали острые формы монозаболеваний, которые до сих пор в основном описываются в учебниках по различным направлениям медицины. Однако изменившаяся ситуация диктует необходимость разработки совершенно новых подходов к диагностике и лечению болезней, протекающих одновременно. Причем вероятность стереотипного повторения взаимовлияния разнообразных болезней при росте их числа характеризуется величиной, стремящейся к нулю. В этом случае принципы, положенные в основу доказательной медицины, распадаются на такое великое множество, что, даже обследовав все население Земли, вряд ли удастся получить достоверный результат. Результат этого роста — диссонанс между системой здравоохранения, которая ориентирована и сосредоточена на монопатологии, и клиническими потребностями пациентов, которые, особенно с увеличением возраста, почти всегда страдают несколькими заболеваниями. Чрезмерная увлеченность данными многоцентровых испытаний и иногда неправильным их использованием приводит к формализации лечебно-диагностического процесса и врачебного мышления.

Лучший диагностический инструмент — это голова врача. У нас есть свои земские традиции и колоссальный опыт советской медицины. Мы постоянно должны обращаться к опыту наших учителей, которые способствовали становлению русской медицины. Не мысль должна следовать за аппаратом или инструментом, а инструмент за мыслью. Поэтому, руководствуясь современными исследованиями, мы должны четко себе представлять, что лечить мы будем конкретного больного. Всем нам часто приходится работать с пациентами, которые страдают синхронно несколькими заболеваниями в различных стадиях и фазах.

Отцами русской клинической медицины являются три человека: Матвей Яковлевич Мудров, который выдвинул подход «Лечить не болезнь, а больного», в дальнейшем несколько видоизмененный Сергеем Петровичем Боткиным: «Лечить не болезнь, а больного человека», который подчеркивает слово «человека». То же самое говорил Григорий Антонович Захарьин. В современных условиях, в эпоху полиморбидности, не только для увеличения продолжительности жизни, но и максимального удлинения периода активного долголетия, мы предлагаем новое видение этого постулата: «Всеми средствами продлевать жизнь постоянно болеющего человека».

Еще одной причиной увеличения количества заболеваний является внедрение концепции «отодвигания» болезней на поздние годы жизни, особенно популярной и дающей хорошие результаты в западной медицине благодаря профилактическим программам, регулярным осмотрам и пропаганде здорового образа жизни для пожилых людей. Успех такого рода усилий подтверждается снижением заболеваемости и показателей

смертности, обусловленной сердечно-сосудистыми болезнями и нарушениями мозгового кровообращения. К сожалению, того же нельзя сказать о некоторых странах, особенно о государствах Восточной Европы (включая Россию и другие бывшие социалистические страны), где за последние 15 лет произошло увеличение показателей смертности от инсульта до 65%.

Причина такого резкого повышения смертности не очерчена, но с большой долей вероятности можно предположить, что в основе данного явления лежит резкое изменение уклада жизни в этой части планеты. Вместе с тем следует отметить, что наступающая политическая и экономическая стабильность в стране, решение задач приоритетных национальных проектов уже начинают положительно сказываться на демографических показателях. И все же приходится констатировать, что с увеличением возраста значительно увеличивается количество заболеваний у одного человека, а морфо-функциональными причинами множественности болезней у пожилых являются: повреждения вследствие эндогенных изменений стареющего организма; повреждения, вызванные внешними факторами; а также повреждения вследствие болезней пожилых людей.

Накопление болезней с возрастом происходит до рубежа 80–85 лет, а затем их количество начинает снижаться, что в первую очередь связано с тем, что до возраста долгожителей доживает только «генетическая элита», а второй причиной является то, что, достигнув определенного возраста, больные не только свыкаются со своей болезнью, но и в определенной мере разуверившись в возможностях медицины, все реже обращаются за врачебной помощью.

Отклонения от нормативных показателей, ухудшающие качество жизни и создающие предпосылки для клинических проявлений, являются основой любой болезни. В большинстве случаев нанесенный ущерб в результате развития острого заболевания, а по нашему мнению, любое заболевание, перенесенное на протяжении жизни, не проходит бесследно для организма, и только адаптационные возможности организма перекрывают до поры до времени нанесенный ущерб. С возрастом адаптационные возможности организма все более снижаются и нередко в пожилом, а чаще даже в старческом возрасте мы встречаем ситуацию, когда сразу же проявляется хроническое состояние, как бы минуя острое.

В качестве примера можно привести развитие хронической почечной недостаточности в старческом возрасте. В ее основе может лежать перенесенное в раннем детстве стрептококковое заболевание, приведшее уже тогда к нефроангиосклерозу и значительной (30–40%) гибели нефронов. По достижении зрелого и пожилого возраста начинает прогрессировать инволюционный нефроангиосклероз, количество адекватно функционирующих нефронов уменьшается и перестает справляться с выведением азотистых шлаков, и исподволь начинает формироваться хроническая почечная недостаточность. Причем, как правило, эта недостаточность является рефрактерной к проводимой терапии. Врач начинает диагностический поиск и легко находит у пожилого человека либо явления пиелонефрита, либо склонность к мочекамнеобразова-

нию, которое и выставляется на первое место, и мало кто задумывается над тем, что истоки ХПН лежат в раннем возрасте и хронизация процесса происходила медленно, будучи тесно связанной с увеличением возраста.

Однако следует отметить, что даже при наличии, казалось бы, абсолютно «безотказно» действующих этиологических факторов болезнь развивается далеко не всегда. Человеческий организм защищен от патогенных воздействий довольно мощной системой адаптации, которая в большинстве случаев препятствует развитию заболевания. Даже пандемии не поражают абсолютно всех людей, и у отдельных индивидуумов болезнь не возникает. Болезнь развивается только тогда, когда организм человека находится в особо восприимчивом состоянии. Очень часто психические, частично физические факторы, воздействию которых в значительной степени мы подвержены, способствуют зарождению болезни. То есть мы можем заболеть под их влиянием, и организм «выдаст» ненормальные показатели только в том случае, если он достаточно долго подвергался этим воздействиям и достаточно чувствителен к ним, следовательно, они не могут с неотвратимой неизбежностью вызывать болезнь у каждого человека и каждый раз. Но совсем иначе возникают болезни, связанные с применением лекарственных средств. Ведь лекарство, особенно назначаемое лицам старших возрастных групп, действует на человека, как правило, на протяжении длительного времени а иногда и пожизненно, вызывая в нем определенные изменения (очень часто довольно выраженные, в частности, если доза препарата достаточно велика), так что почти у каждого пожилого человека можно найти те или иные признаки ятрогении.

В последние десятилетия состояние здоровья человека, особенно пожилого, гораздо сильнее изменяется под воздействием лекарств (так как мы по-прежнему лечим ядами, хотя в большинстве своем искусственными), чем под влиянием естественных патогенных воздействий, так как проявления естественных болезней довольно часто нивелируются и преодолеваются подходящими лекарствами. На фоне приема лекарственных средств нередко развиваются психические расстройства лекарственного генеза. Различные лекарственные препараты также могут вызвать психические нарушения у пожилых людей.

Эти нарушения могут быть вызваны приемом терапевтических доз, которые для стариков являются чрезмерными. Типичные признаки таких состояний включают нарушения сознания, его спутанность, делирий, дезориентировку, а также нарушения настроения, чаще всего в виде депрессий. Нередко у больного развиваются галлюцинации или у него развивается бредовое состояние, что может привести к ошибочному диагнозу шизофрении. Изменения в психическом состоянии у пожилых людей при приеме различных препаратов начинаются с депрессии, ажитации (двигательная неорганизованная активность, метания) и заканчиваются делирием (особая форма психоза с нарушением сознания с бредовыми и галлюцинаторными проявлениями). Как правило, после отмены препаратов такие психические нарушения проходят самостоятельно.

Возрастные особенности полиморбидности

Больные стареют, а болезни — молодеют.

*(Распространенное явление
современной медицины)*

Несмотря на то что полиморбидность, как правило, прерогатива старших возрастных групп, взаимоотношение старости и болезней довольно сложно укладывается в определенные рамки. Старость сама по себе не является заболеванием, однако в процессе старения нарастают возрастные изменения, которые создают предпосылки и увеличивают вероятность возникновения многих болезней. Не вызывает сомнения положение о тесной связи между физиологическим процессом старения и развитием множества болезней, в особенности «ассоциированных» с возрастом, поэтому существует тесная взаимосвязь между клиническими дисциплинами (кардиология, онкология) и клинической геронтологией. Наиболее ярко это проявляется на примере значения атеросклероза в формировании старческих изменений организма. Поэтому так необходимо дальнейшее изучение клинических особенностей атеросклероза и его осложнений у лиц старших возрастных групп, состояния реактивности сердечно-сосудистой системы, компенсаторно-адаптационных возможностей на разных этапах течения атеросклеротического процесса.

В течение последних десятилетий осознана необходимость дальнейшего изучения особенностей развития и течения заболеваний у людей старших возрастных групп, необходимость особого подхода к их лечению. Геронтологические особенности и проблемы присущи каждому разделу клинической медицины. Они становятся весьма существенными в лечении и профилактике не только внутренних болезней, но и патологии нервной системы, особенно в психиатрии, хирургии, травматологии, урологии, офтальмологии, отоларингологии и ряде других специальностей. Возрастная инволюция организма накладывает свой отпечаток на течение этих заболеваний. Большая часть заболеваний протекает вяло, растянуто, нередко атипично. Часто заболевание протекает скрытно и проявляет себя уже в виде осложнений.

Множественность хронических заболеваний резко ухудшает самочувствие пожилого пациента. Число диагностируемых заболеваний у одного и того же больного с возрастом увеличивается. Как правило, у больных старше 50 лет в среднем у мужчин выявляется 4,2 заболевания, у женщин — 4,6. К возрасту 80 лет этот показатель, как правило, удваивается. Однако и эти данные вряд ли можно считать вполне соответствующими действительности. При обследовании лиц пожилого и старческого возраста чаще наблюдаются диагностические ошибки. Они объясняются не только иными реакциями больного на болезнь и ее осложнения, но и изменением личности больного, его неправильным трактованием появившихся симптомов болезни, которые нередко

воспринимаются как проявления старости и поэтому не вызывают у него стремления обратиться за медицинской помощью.

Нередко это мнение впервые складывается у больного после посещения врача, некомпетентного в вопросах гериатрии. Представление о старости как о болезни в настоящее время признано ложным. Пожилой или старый человек, предъявляющий жалобы, — это больной человек, у которого надо выявить заболевания, обуславливающие эти жалобы и соответствующие симптомы, и которому необходимо проводить адекватное лечение. Результатом этого, как правило, является самолечение и часто прогрессирующее заболевание.

Чтобы выявить потребность лиц пожилого и старческого возраста в медицинской помощи, необходимо прежде всего определить состояние их здоровья. До тех пор, пока все старые люди будут рассматриваться как больные, немощные инвалиды, рациональное планирование и организация медицинской гериатрической помощи невозможно. Второе положение предусматривает необходимость учитывать особенности развития и течения заболеваний у пожилых и старых людей, обусловленные новыми качествами стареющего организма, что весьма важно для правильной постановки диагноза, рациональной терапии и профилактики болезней у них.

Прогрессирующее с возрастом (после 30–35 лет) снижение процессов метаболизма служит основой постепенного развития атрофических процессов в паренхиме органов, дегенеративных изменений в брандитрофных тканях. Эти процессы доминируют в артериях организма и тканях опорно-двигательной системы. В результате сдвигов, наступающих в стареющем организме, изменяются его реакции на факторы внутренней среды, на внешние воздействия, значительно модифицируются компенсаторно-приспособительные механизмы. Процесс старения сопровождается появлением новых качеств, направленных на сохранение компенсаторных механизмов, однако они лишь в неполной мере поддерживают процессы адаптации.

Пожилые и старые люди могут страдать болезнями, которые возникли у них еще в молодом или зрелом возрасте. Это некоторые воспалительные, обменные процессы и стойкие расстройства функции какого-либо органа с многолетним хроническим течением. Как и у молодых людей, у них развиваются острые, в том числе инфекционные, заболевания, а возрастные особенности организма обуславливают значительные отклонения в течении этих болезней. Наиболее характерны атипичность, ареактивность, сглаженность клинических проявлений.

Кроме всего прочего, инволюционные изменения сердечно-сосудистой, ноцицептивной и других систем, взаимовлияние и искажение типичных клинических проявлений заболевания в условиях полиморбидности приводят к «ретушированию» клинической картины заболевания.

Особое значение приобретают болезни, ассоциированные с возрастом. Большинство болезней накопления относятся именно к ним. В основе болезней накопления лежит дефицит (элемента, фермента). С возрастом нередко происходит трансформация от болезней накопления к накоплению болезней.

Ятрогении как причина полиморбидности

Ятрогении (как и эгротогении) — суть болезни рукотворные: в первом случае это обычно невольное дело рук врача, во втором — вольное или невольное дело рук больного (так называемые утопатогении, членовредительство).

Первый конгресс Международного общества по предупреждению ятрогенных осложнений (Эльсинор, Дания, 1990 год)

Кодирование причин смерти после внедрения в практику МКБ-10 возложено на патологоанатома (раньше причины смерти кодировали только медицинские статистики). Следует отметить, что в МКБ-10 ятрогенная патология представлена гораздо шире, чем в МКБ предыдущего, 9-го пересмотра. Но в то же время в МКБ-10 не выделен в самостоятельную группу отдельный класс ятрогений. Ятрогенные осложнения шифруются кодами класса XIX, который формулируется так: травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин.

Фраза «некоторые другие последствия внешних причин» содержит в себе и ятрогении. Видимо, в следующем пересмотре МКБ будет выделен отдельный класс ятрогений, что актуально и давно назрело. Как отмечал О.Д. Мишнев, по данным отечественной статистики число ятрогенных заболеваний в нашей стране с каждым годом неуклонно снижается. Однако это вовсе не свидетельствует о том, что в России в этом отношении все благополучно. Напротив, это говорит лишь о том, что здесь на результаты статистики оказывает влияние так называемый «административный ресурс», который воздействует на оценку объективных показателей. Это общая тенденция, характерная в большей или меньшей степени для всех регионов страны.

Когда-то ятрогении составляли в наших отчетах в среднем 3%, потом 2%, а сейчас менее 1%. (Кстати, за рубежом процент ятрогений намного больше — 10% и выше, так как там критерии оценки ятрогений не совпадают с отечественными критериями.) Низкие цифры ятрогений в отечественной статистике отнюдь не свидетельствуют о том, что таких осложнений стало меньше!

Снижение этих цифр говорит только о том, что патологоанатомы не всегда соблюдают критерии оценки ятрогений и в какой-то мере идут на поводу у администрации, т.е. они далеко не свободны от административного давления со стороны руководства больниц. Кроме того, до сих пор не урегулирован вопрос, какое место в диагнозе должны занимать ятрогении.

В МКБ-10 четко определены ситуации, когда ятрогении должны обязательно ставиться на первое место:

1. Передозировка препаратов — это надо ставить на первое место, независимо от чего лечился больной. Здесь и рак, и инфаркт уходят на второй план.
2. Неправильное назначение лекарственного средства.

3. Непрофессиональное выполнение диагностических или лечебных процедур. К сожалению, эти позиции трудно доказуемы, здесь патологоанатому нельзя брать только на себя всю инициативу, а обязательно следует опираться на коллективную оценку специалистов. Заключение надо делать на основе заседаний комиссий по изучению летальных исходов, клинико-экспертных комиссий, клинико-анатомических конференций, где этот вопрос решается коллегиально.
4. Смерть при профилактических мероприятиях (например, в связи с вакцинацией).
5. Смерть от наркоза — это тоже трудно диагностируемо.
6. Анафилактический шок.

В остальных случаях ятрогении указываются в рубрике осложнений или сопутствующих заболеваний. При этом их тоже нельзя упускать из виду. Выявление ятрогений, правильная оценка их роли в танатогенезе и определение их места в диагнозе имеют большое значение в выполнении патологоанатомами одной из существенных функций патологоанатомической службы — контроля над качеством лечебно-диагностического процесса — задачи, возложенной на них органами здравоохранения.

Несколько слов о гипертонической болезни. Ее место в диагнозе обычно в рубрике фоновых заболеваний. Она отягощает течение других состояний, но бывают две ситуации, когда ее надо ставить на первое место в качестве основного заболевания. Первая — когда гипертоническая болезнь протекает с преимущественным поражением почек и сопровождается почечной недостаточностью (рубрика I12.0).

Такие состояния редки, мы их обычно упускаем из виду, потому что в цивилизованном обществе «довести» больного до почечной недостаточности, до сморщенной почки — нонсенс, хотя где-то такие ситуации встречаются, а рубрика имеет право на существование. Вторая ситуация — гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и развитием сердечной недостаточности (рубрика I11.0). Данная рубрика нуждается в комментариях. Она незаслуженно игнорируется и клиницистами, и патологоанатомами, потому что в этой ситуации и те и другие ставят, как правило, диагноз ишемической болезни сердца, идя по пути шаблонного, стандартного мышления. Хотя это не всегда правильно, например, при гипертоническом кризе, когда нагрузки на сердце огромные, могут развиваться острый отек легких, сердечная недостаточность. В этой ситуации главную роль играет гипертоническая болезнь. Такая патология недооценивается, и подобные состояния в статистике регистрируются очень редко, хотя в действительности они наблюдаются часто.

О цереброваскулярных болезнях можно сказать, что в МКБ-10 их спектр расширен за счет детализации анатомической локализации кровоизлияний, чего не было в предыдущих классификациях инфарктов мозга, а также за счет указаний об отдаленных (спустя год и более) последствиях перенесенных острых расстройств мозгового кровообращения. Эти нововведения значительно расширили возможности кодирования причин смерти и заболеваний. Ориентирование на требования МКБ-10 к формулировке диагноза чрезвычайно важно для унификации заключений. Однако, хотя МКБ-10 — документ авторитетнейший, он требует своего дальнейшего развития. Он создает

как новые возможности, так и новые трудности. Это, в частности, можно усмотреть в разделах, посвященных сепсису (где не нашлось места септикопиемии), туберкулезу (нашли отражение не все формы). МКБ будет и дальше совершенствоваться и пересматриваться под эгидой ВОЗ.

Диагноз отражает суть патологического состояния, болезни, он приобретает все более важную роль в оценке заболевания как с юридических позиций, так и с позиций страховой медицины. В юридическом отношении от диагноза (от того, как он сформулирован) нередко зависит судьба больного или родственников умершего.

«Установки» страховой медицины, к сожалению, вынуждают нас иногда отходить и от нозологического, и от этиологического принципов мышления. Подобная тенденция, когда экономические принципы начинают довлеть над принципами логического, нозологического и клинико-морфологического (наиболее объективного!) мышления, весьма опасна. Особенно вреден уход в синдромологию для начинающих врачей, которые могут утратить грань между нозологией и осложнением, довольствуясь таким, с позволения сказать, «диагнозом», где в качестве основного заболевания фигурирует, например, пневмония, большинство анемий или перитонит, хотя для любого этиологически мыслящего врача это воспринимается как чистейшей воды абсурд. Так недалеко и до полной утраты клинического мышления.

Ятрогенные когнитивные расстройства относятся к числу наиболее частых потенциально обратимых деменций, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, и, по некоторым данным, составляют от 1,5 до 5% всех деменций. При этом больные пожилого и старческого возраста часто принимают большое количество лекарственных препаратов (в среднем 8 препаратов при эпилепсии и 8,6 — при болезни Паркинсона), значительная часть из которых нередко назначается без должных на то оснований (до 40% назначаемых лекарственных средств). То или иное лекарственное лечение получают 85% амбулаторных и более 95% стационарных больных пожилого и старческого возраста, при этом примерно в 25% проводимое лечение или неэффективно, или проводится без должных к тому показаний. В США пожилые, составляя 13% населения, являются потребителями 30% всех выписываемых врачами препаратов, в Великобритании 18% населения составляют лица пожилого возраста, потребляющие до 45% всех препаратов.

В этой же стране 97% лиц, находящихся в домах престарелых, получают по тем или иным показаниям лекарственные препараты, в то время как среди живущих дома таких 73%. Побочные эффекты лекарственной терапии отмечаются у 30% госпитализированных по различным причинам больных; от 3 до 28% случаев всех госпитализаций связано с побочными эффектами терапии. Общая стоимость затрат в США, связанная с побочными эффектами лекарственной терапии, превышает уровень затрат в этой стране, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом.

Следует заметить, что в ряде случаев ятрогенные нарушения обусловлены приемом неадекватно большой дозы препарата, в других случаях — побочным действием лекарств. Побочные эффекты лекарственной терапии у пожилых встречаются существенно чаще, чем у больных более молодого возраста. Это обусловлено целым рядом причин: харак-

терной для контингента пожилых больных полипрагмазией; ошибочным назначением тех или иных лекарств; лекарственным взаимодействием, измененной фармакокинетикой, повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам.

Обусловленные возрастом физиологические изменения приводят к замедлению выведения лекарственных препаратов, увеличению периода их полужизни и связанному с этим токсическому эффекту терапии. Когнитивные расстройства, особенно у пожилых, могут быть спровоцированы или усугублены приемом разных препаратов: антидепрессантов, нейролептиков, бензодиазепинов, барбитуратов, опиатов, противопаркинсонических, противоэпилептических средств и противоопухолевых препаратов, диуретиков, кортикостероидов, гликозидов и т.д.

При целом ряде соматических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, запоры, сахарный диабет, глаукома), особенно у лиц пожилого возраста, состояние больных может ухудшаться на фоне назначения лекарственных препаратов, обладающих холинолитической активностью. Таким образом, как при назначении подобных средств, так и при обследовании пациента с нарушениями памяти различной степени выраженности необходимо учитывать принимаемые им препараты.

При этом пожилые больные часто не замечают побочных реакций либо эти реакции трактуются больным и его окружением как проявления нормального старения. Последнее наиболее актуально для препаратов, обладающих холинолитическими свойствами, поскольку они потенциально способны ухудшать мнестические функции. Холинолитики применяются в неврологической (при паркинсонизме, головокружении, мигрени), гастроэнтерологической (при язвенной болезни, диарее), офтальмологической и урологической практике. Помимо собственно холинолитиков, ряд препаратов также обладает холинолитическими свойствами, хотя они используются по другим показаниям.

Так, атропиноподобными свойствами, в частности, обладают столь разные препараты, как преднизолон, теofilлин, дигоксин, нифедипин, ранитидин, дипиридамо, кодеин и др. Следует заметить, что нередко больные пожилого возраста получают несколько таких препаратов одновременно. Кроме того, обладающие холинолитическими свойствами вещества могут содержаться в комбинированных препаратах, назначаемых при простуде, и даже в кремах для кожи. Помимо нарушений памяти, антихолинергический эффект лекарственных средств может проявляться спутанностью, дезориентировкой, возбуждением, галлюцинациями и делирием, а также сухостью кожи и слизистых, нарушениями зрения, падениями без видимой причины, тахикардией и другими нарушениями ритма сердца, задержкой мочеиспускания.

Любой лекарственный препарат, который воздействует на общий гомеостаз (например, диуретики) или на функционирование нейронов (например, седативные средства), должен рассматриваться как возможная причина когнитивных расстройств. Однако для ятрогений более характерно возникновение острых эпизодов спутанности, чем деменции. Подтверждением того, что именно данный лекарственный препарат послужил причиной развития когнитивных расстройств, является уменьшение их выраженности после отмены этого лекарственного препарата. Каких-либо типичных клинических прояв-

лений ятрогенной деменции нет, однако у этой категории больных нередко отмечаются эпизоды делирия (на фоне назначения препаратов лития, холинолитиков). Клинические особенности деменции, возникшей на фоне терапии холинолитиками, могут напоминать проявления болезни Альцгеймера.

В литературе подчеркивается ошибочность сложившегося в последнее время мнения, что неблагоприятное влияние на когнитивную сферу современных противоэпилептических препаратов либо минимально, либо на фоне их назначения отмечается улучшение когнитивных функций. Однако возможно возникновение когнитивных расстройств на фоне приема топирамата, карбамазепина и ламотриджина, вальпроатов. Топирамат в особой степени неблагоприятно влияет на речевые функции, счет, кратковременную память, причем на фоне отмены препарата отмечается улучшение в когнитивной сфере.

Когнитивные расстройства могут возникнуть при длительной терапии фенитоином, назначенным даже в терапевтических дозах, в том числе если этот препарат назначается не только для лечения эпилепсии, но и для терапии кардиальной аритмии. После прекращения приема фенитоина в когнитивной сфере отмечается медленное улучшение. Препараты вальпроевой кислоты могут вызывать возникновение деменции и развитие церебральной атрофии (скорее — псевдоатрофии). Любопытно заметить, что после их отмены может наступить улучшение не только в когнитивной сфере, но и уменьшиться выраженность церебральной атрофии. Механизм возникновения когнитивных расстройств при использовании вальпроатов может быть обусловлен их непосредственным токсическим влиянием на головной мозг либо носить опосредованный характер — вследствие повышения уровня мочевины в крови (вальпроат-обусловленная гипераммониемия).

У некоторых больных побочные эффекты, связанные с препаратами лития (когнитивные расстройства, миоклонии, мутизм, положительные аксиальные рефлексy, периодические комплексы острых волн на ЭЭГ), могут напоминать проявления болезни Крейтцфельда — Якоба. Хотя в большинстве случаев после отмены препарата эти нарушения регрессируют, в ряде случаев они могут носить постоянный характер. Обратимые изменения, напоминающие болезнь Крейтцфельда — Якоба, могут возникать в гастроэнтерологической практике при длительном использовании препаратов, содержащих висмут. Аналогичные осложнения отмечаются при использовании косметических кремов, содержащих висмут. Деменция может возникать при длительной терапии нейролептиками: по данным методов нейровизуализации при этом отмечается развитие церебральной атрофии. Прямой связи между дозой препарата и побочными эффектами нет, однако вполне понятно, что большая доза препарата вызывает более значительные нарушения по сравнению с меньшей дозой. Ошибочная диагностика деменции при использовании нейролептиков выше в тех случаях, когда нейролептик используется в течение продолжительного периода времени, а экстрапирамидные побочные явления отсутствуют.

Важно заметить, что назначение нейролептиков для купирования психотических расстройств у больных с деменцией первично-дегенеративного генеза может приво-

дуть к быстрому нарастанию когнитивного дефекта. В особой мере это касается деменции с тельцами Леви, однако может отмечаться и при других причинах деменции. Среди механизмов, лежащих в основе когнитивных нарушений на фоне терапии нейролептиками, следует упомянуть холинолитические свойства этой группы препаратов, их влияние на другие нейротрансмиттерные системы, изменения хвостатого ядра, а также усиление формирования характерных для болезни Альцгеймера нейрофибриллярных клубочков.

Возникновение когнитивных нарушений на фоне приема антидепрессантов в основном обусловлено их холинолитическими свойствами. У пожилых эти расстройства могут возникать даже при использовании «нормальных» доз трициклических антидепрессантов. Следует заметить, что клиническая картина при длительной терапии этими препаратами может быть практически идентичной клинической картине болезни Альцгеймера. У лиц пожилого возраста изменения в когнитивной сфере, напоминающие проявления деменции, могут сохраняться на протяжении 2–3 месяцев после отмены нейролептика или антидепрессанта.

При использовании бензодиазепиновых производных (диазепама, нитразепама) возможно развитие «лобного» синдрома, сонливости и спутанности. Для интоксикаций, обусловленных седативными препаратами, довольно характерно возникновение мозжечковых расстройств. Кортикостероиды также могут вызывать нарушения высших мозговых функций, однако это отмечается редко. Гораздо чаще на фоне их приема развиваются психозы. Возможно возникновение преходящих мнестических расстройств у больных рассеянным склерозом после пульстерапии метипреднизолоном. Механизм неблагоприятного действия кортикостероидов на память, возможно, обусловлен их влиянием на структуры гиппокампа.

Среди причин ятрогенной деменции (и акинетического мутизма) следует упомянуть ангиофунгальный препарат амфотерицин В, который может приводить к возникновению тяжелой лейкоэнцефалопатии. Когнитивные нарушения и лейкоэнцефалопатия также могут возникать у больных, получающих метотрексат, цисплатин, цитозин арабинозид и другие противоопухолевые препараты. Деменция у этой категории больных, как правило, носит субкортикальный характер, а в неврологическом статусе часто выявляются нарушения ходьбы и тазовые расстройства.

Состояние больных может осложниться возникновением эпилептических припадков. В большинстве случаев отмечается прогрессирующее нарастание когнитивных расстройств, хотя иногда может наступить спонтанное улучшение состояния. Особого упоминания заслуживает метотрексат, на фоне назначения которого может развиваться тяжелая некротизирующая лейкоэнцефалопатия. Ятрогенной причиной когнитивных нарушений может явиться и лучевая терапия, проводимая по поводу злокачественных новообразований. Среди церебральных осложнений лучевой терапии выделяют острую энцефалопатию, ранние отсроченные и поздние отсроченные формы. Поздние осложнения лучевой терапии, среди которых фигурирует и деменция, могут возникнуть через значительный период времени (до 20 лет). Когнитивные расстройства, по данным ней-

ропсихологического тестирования, выявляются у 20–80% больных, подвергшихся ранее лучевой терапии (от 2 до 20 лет). Среди отсроченных форм чаще встречается не локальный некроз, а диффузные энцефалопатии.

Одной из наиболее частых форм является отсроченная лейкоэнцефалопатия. Это состояние развивается примерно у 2% больных, обычно в течение первых 4 лет после облучения. Для него довольно характерно наличие когнитивных расстройств различной степени тяжести, включая деменцию. У больных наиболее часто выявляются нарушения памяти, внимания, исполнительных функций. В неврологическом статусе, помимо когнитивных нарушений, отмечаются эмоционально-личностные расстройства, атаксия, паркинсонизм (не чувствительный к препаратам леводопы), эпилептические припадки, тремороподобный гиперкинез в верхних конечностях и языке и недержание мочи. На компьютерных томограммах выявляется расширение желудочковой системы и борозд полушарий головного мозга, а также перивентрикулярный лейкоареоз. По данным МРТ, помимо внутренней и наружной церебральной атрофии, выявляются выраженные изменения белого вещества полушарий головного мозга в виде диффузных зон повышенной интенсивности сигнала в T₂-режиме. Это состояние характеризуется медленным нарастанием когнитивных расстройств, хотя в ряде случаев может отмечаться стабилизация когнитивного дефекта.

В основе когнитивных нарушений, как считается, лежит феномен корково-субкортикального разобщения. Эффективного лечения этого состояния нет. Однако имеются сообщения, свидетельствующие об эффективности вентрикуло-перитонеального шунтирования у пациентов с умеренной гидроцефалией и повышенным внутричерепным давлением. Среди факторов, влияющих на возникновение когнитивных нарушений, наибольшее значение имеют лучевая нагрузка, проведение сопутствующей химиотерапии (особенно с использованием метотрексата) и пожилой возраст больных. По данным патоморфо-логического исследования выявляется диффузный спонгиоз белого вещества, множественные мелкие очаги некроза и демиелинизации, значительное уменьшение количества олигодендроцитов.

Возникновение когнитивных расстройств при поздних осложнениях лучевой терапии связывают с повреждением церебральных сосудов (эндотелий характеризуется повышенной чувствительностью к повреждающему действию радиационного излучения) и возникновением ишемии, в том числе структур гигаюкампа. При этом повреждение крупных сосудов может приводить к возникновению острых нарушений мозгового кровообращения. В этих случаях деменция носит постинсультный характер. Кроме того, в основе когнитивных расстройств могут лежать аутоиммунные механизмы или поражение глии с развитием демиелинизации.

Рассматривая когнитивные расстройства ятрогенного происхождения, следует подчеркнуть, что в практике они, вероятно, встречаются не так часто. Обеспокоенность врачей общей практики возможностью возникновения когнитивных нарушений как побочного эффекта проводимой по другим показаниям терапии привела к тому, что, по некоторым данным, среди обратимых причин деменции у пожилых не

отмечено ни одного случая когнитивных расстройств ятрогенного генеза. При острых отравлениях различного генеза (всего известно более 100 токсинов, которые могут вызывать поражение ЦНС) возникает картина острой энцефалопатии, проявляющаяся головной болью, общей слабостью, тошнотой, рвотой, нарушениями внимания и памяти, спутанностью, дискоординаторными расстройствами. Считается, что возникновение стойкого неврологического дефекта (т.е. переход острой энцефалопатии в хроническую) характерно для отравлений металлами (алюминий, кадмий, свинец). Для интоксикации алюминием довольно характерно возникновение деменции и паркинсонизма, а при передозировке препаратов лития — возникновение деменции и мозжечковой атаксии.

К токсическим лейкоэнцефалопатиям, протекающим с преимущественным поражением белого вещества головного мозга, могут приводить различные причины (радиационное излучение, токсины, ятрогении и наркомании). При этих состояниях очень часто отмечаются изменения со стороны когнитивной сферы, что обусловлено возникновением феномена разобщения. Нередко легкие формы, протекающие с нарушениями внимания и памяти, эмоциональными расстройствами, ошибочно диагностируются как психические заболевания. В более тяжелых случаях возникает деменция, абулия, могут отмечаться нарушения сознания с развитием сопорозного или коматозного состояния.

Моделирование полиморбидности в эксперименте

Основной метод работы патологической физиологии экспериментальный. С помощью этого метода воспроизводят на животных отдельные болезненные нарушения органов и систем, получают модели отдельных видов болезней человека. Эксперимент позволяет наблюдать за развитием патологического процесса от самого начала до конца. Практический врач никогда не имеет такой возможности, так как больной обращается к нему уже тогда, когда болезнь проявилась.

Эксперимент позволяет производить такие воздействия на организм человека (травма, трансплантация опухоли, облучение), которые недопустимы в клинике. Однако необходимо отдавать отчет в том, что всякая модель является известным упрощением, лишь более или менее наглядной копией оригинала, какой-то аналогией ему. С одной стороны, модель упрощает объект моделирования, но когда моделированию подвергается несколько патологических процессов, протекающих одновременно, как это бывает при полиморбидности, возникают трудности анализа самой модели. С другой стороны, биологические модели тем и характеризуются, что в процессе некоторого упрощения естественных ситуаций они позволяют выделить для специального изучения те или иные стороны изучаемого процесса и позволяют оценить несколько процессов, протекающих одновременно. Естественно, что такое выделение нескольких процессов сопровождается некоторым искажением процесса в отношении целостного представления о нем.

К сожалению, большая часть экспериментов по моделированию болезней человека у животных, по мнению И.В. Давыдовской, «сводится лишь к получению формально близких явлений и притом любой ценой, т.е. методами и методиками очень далекими от того, что характеризует естественное происхождение болезней человека и их сущность». Особенно это касается полиморбидности, для моделирования которой приходилось отключать несколько жизненно важных функций у подопытного животного, и точно оценить воздействие подобного рода практически не представляется возможным.

Глава 5. КЛИНИКА ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Взаимовлияние заболеваний

Берегитесь построения воздушных замков: хотя эти постройки легче всех других возводятся, но тяжелее всего разрушаются.

Отто фон Бисмарк

Взаимовлияние заболеваний (не так уж редко лишь условно разделяемых на нозологические формы), инволютивные процессы естественного старения и лекарственный патоморфоз значительно изменяют клиническую картину и течение заболеваний, характер и тяжесть осложнений, ухудшают качество жизни больного, ограничивают или затрудняют лечебно-диагностический процесс. Уже на этапе постановки диагноза у больного с явлением полиморбидности начинают возникать определенные трудности. Как известно, различают два принципа диагностического мышления — нозологический и синдромный (или синдромальный).

Нозологический принцип предусматривает постановку диагноза путем сопоставления симптомов заболевания, выявленных у данного больного, с симптомами конкретных болезней (нозологических единиц), хранящихся в памяти врача. Синдромный принцип — это распознавание и разграничение болезней, когда мыслительные операции проводятся только с теми группами патологических состояний или болезней, которые проявляются единым ведущим синдромом. Подспудно синдромный принцип диагностики признается всеми.

Вот что написано об этом принципе в известнейшем руководстве по внутренним болезням Харрисона: «Большинство врачей сознательно или подсознательно пытаются объединить выявляемые ими симптомы болезней в один из ряда синдромов. Синдромом называется группа симптомов и нарушений функций, которые связаны между собой анатомическими, физиологическими и биохимическими особенностями. Выделение синдрома не позволяет идентифицировать конкретное заболевание, но суживает круг поиска возможных вариантов».

У пожилого больного с множественной патологией оба диагностических метода нередко оказываются несостоятельными. В последние годы более рациональным и надежным многими клиницистами признается синдромный метод, однако у лиц старших возрастных групп синдромы не столь значительно отличаются друг от друга, а количество их

довольно велико. Это затрудняет диагностику синдромов и расширяет круг диагностического поиска конкретных нозологических форм. При полиморбидности синдромы, будучи сочетанием симптомов, отнюдь не всегда объединенных единством патогенеза (поликаузальная моносимптоматика), далеко не исчерпывают сущность заболевания, представляя только наиболее рельефную его симптоматику. Симптомы являются необходимыми опорными вехами на пути мыслительного процесса врача, приводящего его к заключительному этапу — формулированию диагноза болезни.

Симптомы разделяются на субъективные и объективные. Субъективные симптомы — это признаки заболевания, о которых врач узнает из расспроса больного. Объективные симптомы обнаруживаются в результате применения так называемых объективных методов исследования — как физических (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), так и многочисленных инструментальных и лабораторных. На субъективные симптомы при полиморбидности опираться чрезвычайно сложно, так как они представляют собой преимущественно ощущения больных, которые они испытывают не только в результате развившейся болезни, но возрастной инволюции: слабость, общая разбитость, боль в различных областях тела разнообразного характера и интенсивности, сердцебиение, одышка, нарушение аппетита, естественных отпавлений.

Различные функциональные и структурные изменения, обусловленные не только болезнью, но возрастной инволюцией, приводят к раздражению огромного числа нервных окончаний, заложенных в организме человека и сигнализирующих о «неблагополучии» в головной мозг.

Если ощущения больного формируются под воздействием нескольких болезней, протекающих одновременно, то почти всегда они теряют свою патогномичную сущность. Хотя даже в этом случае не следует противопоставлять субъективные симптомы как менее достоверные объективным как достоверным, поскольку последние выявляет сам врач. Нельзя попутно не заметить, что и при объективном исследовании иногда вследствие несовершенства существующих методов исследования, или неотчетливой выраженности признаков болезни, или, наконец, вследствие недостаточного мастерства врача полученные при объективном исследовании симптомы могут оказаться недостаточно достоверными и в этом отношении в некоторых случаях уступают так называемым субъективным признакам, полученным при тщательном расспросе больного. К тому же одни и те же синдромы нередко могут встретиться при различных болезнях, как, например, синдром портальной гипертензии, наблюдающийся не только при циррозах печени, но и при ряде других заболеваний (опухоли в брюшной полости, тромбозы в системе воротной вены и т. д.).

К методам диагностики относят метод обоснования диагноза и метод дифференциального диагноза. Метод обоснования диагноза (диагноз по аналогии, иногда по интуиции с учетом субклинических признаков) — это последовательное сопоставление симптомов у данного больного с признаками известных врачу заболеваний. Однако в пожилом и старческом возрасте нередко отмечается совпадение нескольких симпто-

мов разных болезней, диагноз становится маловероятным; если совпадает еще большее количество симптомов — диагноз становится чрезвычайно затруднительным.

Метод дифференциального диагноза — это распознавание болезней посредством исключения тех процессов и болезней, для которых нехарактерны признаки, обнаруженные у данного больного. При наличии у одного пациента множества патологических процессов, протекающих одновременно, последовательное исключение вероятных болезней не уменьшает их взаимодействия и не позволяет выбрать наиболее вероятное. Для достоверной диагностики необходимо использование обоих методов, но наиболее рациональна такая методика, когда распознавание болезни начинается и до последних этапов продолжается преимущественно на основе дифференциальной диагностики; когда не удастся разграничить 2–3 и более нозологических единицы, можно попробовать применить метод обоснования диагноза. Диагностирование и анализ сочетанной патологии при полиморбидности требуют от врача-гериатра обширных знаний не только возрастных изменений органов и систем, но и симптоматики некоторых заболеваний нервной системы, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой сферы, особенностей течения хирургических заболеваний, онкологической настороженности и др.

При наличии полиморбидности основным из имеющихся у больного нескольких заболеваний правомерно считать нозологическую единицу, которая сама по себе или вследствие своих осложнений вызывает в данное время необходимость первоочередного лечения ввиду наибольшей угрозы трудоспособности и жизни, а при определенных условиях и порождает непосредственную причину смерти.

Количественная и качественная оценка полиморбидности

В одну телегу впрячь не можно коня и трепетную лань.

Александр Сергеевич Пушкин

Можно иметь одно (острое) заболевание и быть больным, а можно иметь 3–4 заболевания (хронических) и быть практически здоровым.

(Из врачебной практики)

Если полиморбидность рассматривать с позиции теории множества, то наличие двух болезней — это уже множество. Количественная сторона полиморбидности может быть оценена математически с помощью индекса полиморбидности Лазебника (общее число болезней/один пациент в данной возрастной когорте); данный показатель характеризует среднее число болезней, приходящихся на одного больного в той или иной

возрастной когорте исследуемых, и позволяет судить о степени обремененности болезнями или о степени отягощенности коморбидного статуса.

Кроме этого, количественная оценка полиморбидности возможна с помощью комбинаторного анализа. Комбинаторика, как известно, является одним из разделов математики, в котором изучаются вопросы, связанные с размещением и взаимным расположением частей конечного множества объектов произвольной природы. Следует, однако, иметь в виду, что теоретически рассчитанное число различных сочетаний может оказаться большим, чем реальное число сочетаний, так как в действительности сочетание некоторых болезней исключено, например, из-за их взаимного антагонизма. Указанные ограничения комбинаторного анализа вынуждают искать новые, более адекватные методы качественной оценки полиморбидности, обладающие большей мощностью, т.е. более высокой чувствительностью и специфичностью.

В этом плане наше внимание привлекла разработанная известным отечественным, ныне покойным, патологом академиком Д.С. Саркисовым концепция, зарегистрированная в качестве закона «О рекомбинационных преобразованиях в живых системах, ведущих к качественным изменениям этих систем». Поскольку данное открытие пока известно сравнительно узкому кругу врачей, остановимся на этом подробнее. Прежде всего поясним, что такое «рекомбинационные преобразования».

Данный термин означает расположение составных частей какой-либо системы в новом порядке, приводящем к качественному изменению данной системы. Еще К. Бернар писал: «Организация есть результат смеси сложных веществ, реагирующих друг на друга. По нашему мнению, свойства, присущие живой материи, зависят от группировки этих веществ, группировки особенной и весьма сложной, но, тем не менее, подчиненной общим химическим законам группировки материи». В основе рекомбинационных преобразований лежат известные из химии явления изомерии или конформации. Как указывает далее Д.С. Саркисов, наиболее впечатляющие примеры явлений изомерии и конформации можно почерпнуть из генетики и биохимии. Так, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что все бесконечное многообразие признаков различных представителей мировой флоры и фауны определяется вариантами сочетаний всего 4 «букв-символов», точнее, четырех аминокислот (аденин, гуанин, цитозин и тимин).

В ходе эволюции генома возникла сложная система сочетаний, позволяющая четырьмя «буквами» записывать не 4 качества, а бесконечное число качеств. Изменения пространственного расположения структур, сопровождающиеся функциональными нарушениями, могут наблюдаться не только на молекулярном («молекулярные» болезни), но и на тканевом уровне («соматические», нервные и психические болезни). Последнее, в частности, подтверждается данными, полученными при стереологическом изучении конструкции нервной ткани. Принципиальное значение дальнейших исследований, проводимых в рамках закона рекомбинантных преобразований, Д.С. Саркисов видит прежде всего в изучении проблемы структурных основ адаптации и компенсации нарушенных функций. По нашему мнению, закон рекомбинантных преобразований может с успехом применяться и при изучении различных проблем полиморбидности, в част-

ности при изучении характера взаимоотношений болезней при их одновременном течении, что, в свою очередь, позволит вплотную подойти к разработке основ дифференциальной диагностики множественных заболеваний.

Какие же отношения могут возникать между болезнями при их сосуществовании и как это сказывается на индивидуальной и «суммарной», точнее, общей клинической картине? Сразу скажем, что это зависит от ряда условий, в частности от возраста больных (см. главу «Полиморбидность и возраст»), от реактивности организма, от характера самих болезней и клинического варианта их течения («маски» болезней), от характера проводимой терапии (лекарственный патоморфоз, нежелательные последствия терапии), от локализации патологического процесса, от фактора времени и т.д.

Проанализируем значение последнего, т.е. временного фактора. Хотя полиморбидность и подразумевает одновременное (синхронное, симультанное и др.) наличие нескольких болезней в одном организме, давность и последовательность присоединения отдельных болезней в сообщество могут различаться. Заболевание, положившее начало будущей ассоциации болезней, может на правах родоначальника/или по праву «первородства» в одних случаях препятствовать присоединению другого заболевания, и тогда говорят об антагонистических отношениях между этими болезнями. Антагонизм между заболеваниями может быть как обоюдным, так и односторонним.

Примечательно, что явление одностороннего антагонизма иногда используется в лечебных целях: так, в свое время Вагнер фон Яурегг предложил лечение сифилиса инкуляцией малярии, за что и был удостоен Нобелевской премии. Уже в наше время был предложен метод лечения воспалительных заболеваний кишечника яйцами глистов, вводимых с этой целью в кишечник больного. Описанный при одностороннем антагонизме эффект мы предлагаем назвать эффектом вытеснения одной болезни другой. Можно привести еще один пример биологической терапии, применявшейся еще Войно-Ясенецким, а именно — лечение гнойных раневых поверхностей опарышами. В других ситуациях болезни мирно «уживаются» друг с другом, что дает основание врачу характеризовать эти отношения как синергические. Следует при этом иметь в виду, что совместное течение болезней может оборачиваться односторонней или обоюдной утратой их клинического «достоинства» (например, безболевого течения инфаркта миокарда на фоне сахарного диабета) или сопровождаться суммированием клинических проявлений заболеваний в полном объеме, когда говорят о «клиническом калейдоскопе».

Не будет лишним вспомнить: не только патология меняется во времени; каждой эпохе свойственны «свои» болезни: ренессанс отмечен эпидемией сифилиса, в эпоху барокко на авансцену выступили такие «простонародные» болезни, как сыпной тиф и цинга, с одной стороны и такие «аристократические» их антиподы, как подагра и ипохондрия. Период романтизма породил туберкулез, XX век — СПИД, наркоманию, неврозы и депрессии, а начало XXI века ознаменовалось «пробуждением» туберкулеза. Вот уж поистине «время не только лечит, но и пробуждает болезни» (в качестве примера вспомним в этой связи болезнь Брилла). Не беремся прогнозировать характер болезней в будущем, но твердо уверены в том, что они будут множественными. Что касается высказывания

известного французского клинициста Ж.М. Шарко о том, что «болезнь стара и ничего в ней не меняется, меняются лишь наши представления о ней», то мы полагаем, что данный афоризм бесспорен лишь в его заключительной части.

Возвратимся к характеристике временных аспектов и их роли в становлении полиморбидности вообще и в складывающихся в междисциплинарных отношениях в частности. Полиморбидность, пожалуй, самая сложная проблема, с которой сталкиваются врачи при работе с больными. Это связано с тем, что взаимное влияние заболеваний приводит к изменению «классического» течения имеющейся патологии: она представляет собой не просто сумму двух или нескольких изменений в организме, а чрезвычайно сложную его реакцию. Однако при оценке этого взаимодействия современные исследователи дальше синдрома «взаимного отягощения» не продвинулись.

При этом все констатируют, что увеличивается количество осложнений и их тяжесть, ограничиваются возможности лечебно-диагностического процесса, ухудшается качество жизни, а нередко и жизненный прогноз. Многие исследователи пытаются определить ранговую значимость болезней, их вклад в возникновение и развитие состояний, несовместимых с жизнью, т.е. определить вклад в развитие терминальных осложнений так называемых вторичных и третичных заболеваний. И практически каждый исследователь пытается выявить основное заболевание как причину смерти.

Чаще всего обсуждается так называемый бикаузальный генез заболевания и смерти, в котором фигурируют две нозологические единицы, вызывающие течение болезни более тяжелое, чем при одном (монокаузальном) варианте болезни, хотя встречаются и полипатии — мультикаузальные варианты. Эти комбинации конкурирующих, сочетанных и основного и фонового заболеваний, в отличие от обычного, принято называть комбинированным основным заболеванием. Комбинированное основное заболевание позволяет отразить все заболевания, которыми страдает больной, ибо, как говорил И.В. Давыдовский (1962), «к врачу приходит не болезнь, а больной». Поэтому трактовка двух и более заболеваний, протекающих одновременно у одного пациента, представляет значительные трудности. Среди множественных болезней особый интерес представляет группа так называемых вторых болезней. Эти болезни, относящиеся к «субординированным», возникают последовательно в ходе или после выздоровления от первого заболевания. При этом основой второй болезни могут стать остаточные явления от первой. И.В. Давыдовский одним из первых стал пользоваться понятием «вторая болезнь», вкладывая в него глубокий патогенетический смысл.

Он утверждал, что болезни органов — это, по существу, органные проявления заболеваний, ведущих к нарушению общих нейрорегуляторных механизмов. Поэтому И.В. Давыдовский применил термин «вторая болезнь» к ряду заболеваний, проявляющихся преимущественно органными поражениями, например к язве желудка, которую он расценил как вторую болезнь, возникшую вслед за нарушением нервной регуляции. Он писал: «первую болезнь мы всегда ищем — за пределами желудка, например в полости черепа, в так называемых вегетативных центрах». Актуальность такой постановки вопроса сохранилась до настоящего времени. Однако при подобной интерпретации

самого термина речь идет скорее не о «первой» и «второй» болезнях, а о двух «сортах» одной и той же болезни, например, в случае язвенной болезни — о скрытых где-то «в глубине» пока еще не выявленных структурных изменениях, обозначенных И.П. Павловым как первичные «места полома», и о «внешних», являющихся следствием первых, органных симптомов, создающих хорошо знакомую клинико-анатомическую картину нозологической единицы, в данном случае язвенной болезни. Ее основой могут быть, как это теперь хорошо известно, и гормональные сдвиги, обусловленные развитием некоторых опухолей APUD-системы, при которых язвенная болезнь имеет своего известного предшественника и, безусловно, должна быть включена в группу вторых болезней.

Вообще коротко изложенные выше мысли И.В. Давыдовского в практической деятельности патологоанатома не всегда могут быть реализованы в связи с еще недостаточным развитием теоретической медицины, почему в понятие «вторая болезнь» должны включаться нозологические единицы или синдромы, стоящие в прямой или косвенной связи с предшествующей нозологической единицей. Понятие «второй болезни» как раз привлекает внимание тем, что в нем отделено закономерное перерастание одной болезни в другую от случайного сцепления их во времени. Участниками обсуждения в данном понятии отмечалось как ценное то, что здесь имеется совершенно четкий критерий — «отрыв» нового процесса от исходного заболевания.

Раз речь идет об отрыве, значит, предполагается первоначальная связь. Это нашло отражение в кратком определении Г.Г. Автандилова, который характеризует «вторые болезни» как «развивающиеся на почве остаточных явлений или после лечения основного заболевания, а также вследствие ятрогенных заболеваний».

Таким образом, представляется более точным не включать в понятие «второй болезни» заболевания, патогенетически не связанные с предшествовавшими во времени у данного пациента нозологическими формами. Требуется дополнительного анализа отношение понятия «второй болезни» к понятию патоморфоза, т.е. изменчивости нозологических форм. На данный момент это соотношение не вполне прояснено. Если принимать во внимание, что «вторые болезни» возникают в результате изменчивости патологии, то кажется, что их надо относить к патоморфозам. Но патоморфоз есть такое изменение клинической и морфологической картины исходной нозологической формы, при котором она не перестает быть той же самой единицей. Например, патоморфоз туберкулеза характеризуется резким снижением частоты прогрессирующих форм заболевания — первичного туберкулеза, гематогенного туберкулеза, казеозной пневмонии.

Происходит уменьшение объема специфических экссудативных изменений и всех видов генерализации, усиление неспецифического компонента туберкулезного воспаления с отчетливым преобладанием фибропластических реакций, но все же это заболевание остается туберкулезом. Собственно же «вторая болезнь» — это возникновение новой нозологической единицы. Вторая нозологическая единица, в сущности, иная, нежели исходная нозологическая единица, например, вирусный гепатит

и цирроз печени, жировой гепатоз и цирроз печени. Все это свидетельствует о том, что феномен «второй болезни» не представляется возможным отнести в разряд патоморфозов (нозоморфозов). Тем не менее нередко полиморбидность способствует формированию новых болезней в результате монопатогенической полиорганной патологии. Причем в основе очень часто лежит единый патогенетический механизм (инфекционный, ятрогенный, нейрорецепторный; нейрогуморальный, дисметаболический, дисгомеостатический). Возможно развитие синхронной или метахронной симптоматики в анатомически, метаболически или гомеостатически ассоциированных органах или системах. Кроме того, практически любое манифестирующее патологическое состояние или заболевание можно рассматривать как фактор риска развития последующих заболеваний.

В связи с этим в условиях полиморбидности назрела необходимость создания новых диагностических методов и алгоритмов, так как традиционные диагностические подходы не всегда валидны в пожилом и старческом возрасте при наличии множества заболеваний. Вероятно, пора подумать о создании новых классов и наименований болезней, протекающих в условиях полиморбидности на понятийном и терминологическом уровне. Взаимодействие болезней в условиях полиморбидности может осуществляться разными путями:

- дебют заболевания под маской ранее существовавшей болезни;
- манифестация болезни на фоне ухудшения сопутствующего заболевания;
- ухудшение течения болезни в связи с возникшими осложнениями сопутствующего заболевания;
- заболевание как фактор риска развития последующих болезней;
- единый патогенетический механизм формирования заболеваний;
- невозможность адекватного лечения заболевания в условиях полиморбидности;
- ухудшение катамнеза при сочетании двух или нескольких заболеваний;
- монопатологическая полиорганная патология как причина развития новых болезней (например, хеликобактериоз в сочетании с бронхиальной астмой, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синуситом).

Взаимовлияние болезней может протекать по-разному, причем всегда ли мы точно разделяем взаимное влияние болезней друг на друга и/или на организм? Нейтральные взаимоотношения между болезнями характерны для так называемых соседствующих, а иногда сопутствующих заболеваний. Но чисто нейтральных взаимоотношений между болезнями практически не встречается, как и идеальных взаимоотношений. Как отмечал Н.В. Эльштейн (1997), интернисты более или менее знакомы с влиянием одной болезни на другую в относительно «стандартных» комбинациях — сахарный диабет и коронарная болезнь сердца, бронхиальная астма и хронический гайморит.

Между тем при полиморбидности возможны любые сочетания болезней. Число этих сочетаний достаточно велико и может быть рассчитано математически (методом комбинаторного анализа). Следует также учесть, что врачи далеко не всегда настроены на целенаправленное выявление сопутствующих и других параллельно про-

текающих заболеваний. Целенаправленное же обследование приводит к повышению выявляемости сопутствующих заболеваний в 2–3 раза. Кроме того, из клинического опыта известно, что при одновременном течении хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца наблюдается так называемый синдром взаимного отягощения, который, по нашему мнению, более корректно именовать не синдромом, а феноменом или эффектом взаимного отягощения.

Синдром взаимного отягощения возникает при сочетании двух или более патологических состояний, когда проявление одного заболевания усиливает проявление второго. Классическим примером может служить внебольничная пневмония — одно из наиболее распространенных острых воспалительных заболеваний-осложнений органов дыхания. Важным фактором риска развития пневмонии является пожилой и старческий возраст. Согласно эпидемиологическим исследованиям, у пожилых людей заболеваемость пневмонией в 2 раза выше, чем среди других возрастных групп. При этом летальность от пневмонии среди больных старше 60 лет в 10 раз выше, чем в популяции в целом, и занимает 4-е место среди других причин смерти.

Типичная (классическая) симптоматика, включающая лихорадку, кашель, одышку и боль в грудной клетке, выявляется лишь у 35% пожилых больных. У остальных 75% пневмония протекает атипично и характеризуется скудной клинической симптоматикой, отсутствием острого начала, нечеткими физикальными данными. Часто на первый план выходит клиническая картина обострения или декомпенсации фоновых или сопутствующих заболеваний. Формируется синдром взаимного отягощения, что создает объективные трудности для проведения успешной терапии. Иногда синдром взаимного отягощения достигает критических значений. Примером этому может служить так называемый «смертельный квартет», представляющий собой сочетание абдоминального ожирения («пивной живот»), артериальной гипертензии, изменения липидного спектра крови (избыток «плохого» холестерина) и инсулинорезистентности (снижение чувствительности клеток к инсулину и нарушение усвоения ими глюкозы — основной механизм сахарного диабета 2-го типа). В качестве другого примера синдрома взаимного отягощения можно привести синдром «взаимного обкрадывания» в его различных вариантах (моносистемное, или внутриорганный, например, межкоронарное обкрадывание и межсистемное или межорганное обкрадывание, в частности, у больных с сочетанной патологией коронарного и церебрального кровообращения).

В противоположность этому существуют синдромы взаимного нивелирования патологических проявлений. К примеру, остеопороз позвоночника нивелируется остеохондрозом с образованием «соляного столба», что препятствует развитию патологических переломов. Еще одним примером может служить ситуация, когда синдром Марфана с возрастом как бы вытесняется распространенным атеросклерозом. Патологическая нормализация АД используется самим организмом и наступает после носовых кровотечений.

Кровопускание совершенно интуитивно практиковалось врачами в Средние века и в более поздние времена; даже сейчас кровопускание используется для лечения та-

ких заболеваний, как истинная полицитемия (эритремия) и гемохроматоз. И наконец, после перенесенного церебрального инсульта или инфаркта миокарда нередко также наступает патологическая нормализация артериального давления. Для лечения воспалительных заболеваний кишечника использовалась глистная инвазия, а для лечения некротических процессов нередко применялся опарыш. Тромбирование аневризмы с последующей ее организацией также можно отнести к одному из вариантов синдрома взаимного нивелирования.

Кроме всего прочего необходимо отметить, что вполне возможно и такое явление, которое можно обозначить как потенцирование полиморбидности. К примеру, кардиосклероз (особенно его проявления в виде стенокардии) и анемия, протекающие одновременно, приводят к учащению приступов стенокардии, увеличивая риск внезапной смерти. Современные исследователи нередко говорят об этом, не задумываясь о сути проблемы. Так, например, как установлено в мета-анализе, включавшем 5 проспективных когортных исследований (86 092 пациента), 5 исследований типа случай-контроль (1 423 пациента) и 5 перекрестных исследований (17 724 пациента), распространенность коронарной болезни сердца значительно повышена у лиц с периодонтитом.

В последнее время было высказано предположение о том, что ревматоидный артрит является независимым фактором риска инсульта. Исследование, в котором использовали сведения Исследовательской базы данных общей практики Великобритании (UK General Practice Research Database), содержащей полные медицинские записи около 5 % населения Соединенного Королевства, показало, что у больных ревматоидным артритом выше риск развития инсульта по сравнению с населением в целом. Следует иметь в виду, что в условиях полиморбидности происходит сложное переплетение многих симптомов, может снижаться их привычная диагностическая ценность, и в то же время различные проявления могут потенцировать друг друга, усиливая клинические симптомы (как уже упоминалось выше, даже умеренная анемия у пожилого больного ИБС может утяжелять функциональный класс стенокардии или вызывать клинические проявления ХСН).

Кроме того, развитие какого-либо заболевания часто вызывает у пожилых декомпенсацию сопутствующей патологии, например, манифестация или усиление выраженности депрессий на фоне обострения ИБС или гипертонической болезни, декомпенсация сахарного диабета при пневмониях или травмах и т.д. Наличие у пожилого больного полиморбидности требует от курирующего врача максимальной осведомленности и практической ориентации в различных смежных областях и интегрального клинического подхода к ведению больного. Присоединение или обострение артроза и, в особенности остеоартрита при сердечной недостаточности или стенокардии выраженных степеней тяжести замедляет двигательную активность больного и тем самым снижает риск внезапной смерти. Время лечит — время же и пробуждает болезни (например, болезнь Брилля). Совершенно очевидно, что иногда при полиморбидности приходится сталкиваться с синдромом изменения локализации основного патологического процесса и/или звена.

Примером этому может послужить изменение места наименьшего сопротивления (*locus minoris resistentiae*) в системе расширенных вен при циррозе печени (варикозное расширение вен пищевода => желудка (портальная гастропатия) => прямой кишки (геморрой)). В ряде случаев сосуществование некоторых болезней затруднено или даже невозможно.

Так, наличие известного антагонизма характерно для туберкулеза и рака, митрального стеноза и туберкулеза легких, при циррозе печени обычно не встречается выраженный атеросклероз, плохо «уживаются» язвенная болезнь и подагра (что не мешает, однако, возникновению симптоматических язв, обычно ятрогенных). Следует только иметь в виду, что феномен антагонизма, описанный при ряде заболеваний, не является облигатным. Так, ранее отмечалась редкость сочетания язвенной болезни и эссенциальной гипертензии, теперь же все чаще наблюдается «примирение давних врагов», что выражается в одновременном их наличии у одного и того же больного.

Остро развивающаяся полиморбидность в крайних степенях своего проявления может трактоваться как полиорганная недостаточность. Примером экзотической полиморбидности могут служить синдромы множественных (нейро-) эндокринных неоплазий (МЭН) 1, 2а и 2б типов, зарождающихся обычно в недрах APUD-системы. Явление полиморбидности тропно не только пожилому возрасту, но пронизывает практически все возрастные группы и все клинические дисциплины. В силу этого некоторые болезни, не относясь прямо к компетенции врача-интерниста, тем не менее должны быть ему известны в аспекте их сочетаемости с внутренними болезнями.

Сказанное в равной степени относится и к «узким специалистам». Известно, что немецкий офтальмолог К.А. фон Базедов, живший в Мерзебурге (Германия), описал эндокринное заболевание, названное его именем (базедова болезнь), а знаменитая «мерзебургская триада» (зоб, пучеглазие и тахикардия) и поныне сохраняет свой диагностический потенциал. Другой офтальмолог, на этот раз японский — М. Такаясу, описал болезнь «отсутствия пульса», или болезнь Такаясу (современное обозначение заболевания — неспецифический аортоартериит). Клиническая практика всегда является источником интеллектуального обогащения и одно недавнее наблюдение позволило нам предложить понятие «экранирующего заболевания» (*screen disease*).

Так, у больного с абдоминальным болевым синдромом был выявлен каскадный желудок, расцененный как патогенетическая причина болей. Назначенная терапия была неэффективна, при дополнительном исследовании был обнаружен левосторонний уретролитиаз с внутрпочечной гипертензией, камень удален, поставлен внутрпочечный катетер, однако боли в животе и тошнота продолжали беспокоить. Упорное лечение спазмолитиками и ингибиторами протонной помпы не давали эффекта, клиническое выздоровление наступило только после удаления катетера. Таким образом, явная, но бессимптомная патология (каскадный желудок) «перекрыла», «экранировала» истинную причину прогрессирующей симптоматики — почечную гипертензию. Все вышеизложенное позволило нам систематизировать клинические варианты взаимовлияния синхронно протекающих заболеваний (*табл. 4*).

Часть 2. Обилие болезней (полиморбидность)

Таблица 4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Синдромы взаимного клинического отягощения
Полиэтиологические монопатогенные асинхронно развивающиеся, но синхронизирующиеся по конечному клиническому результату (например, полиэтиологическая причина одышки у пожилых)
Полиэтиологические полипатогенные с ухудшением качества жизни и снижением трудоспособности (например, травматическая ампутация конечности и бронхиальная астма)
Монопатогенетические с последовательно развивающимися полиорганными заболеваниями (например, хеликобактериоз+ГЭРБ+БА+синусит)
Синдромы без явного взаимного клинического отягощения
Полиэтиологические полипатогенные, но с нарушением функции одного из пораженных органов или систем
Монопатогенетические с последовательно развивающимися полиорганными поражениями, но с нарушением функции лишь одного органа или системы
Синдромы без взаимного клинического отягощения
Полипатогенетические
Монопатогенетические
Синдромы взаимного клинического облегчения
Например, предотвращение остеопоротических компрессионных переломов тел позвонков оссифицированием связочного аппарата позвоночника при остеоартрозе

Поликаузальная моносимптоматика

Е.М. Тареев еще в 1978 году так охарактеризовал опытного врача: «Опытный передовой врач не только тот, кто видел много больных, но и тот, кто заранее обогащает свой багаж на случай не столь уж редкой возможности встретить новые сочетания болезней». Что же такое сочетания болезней, как не полиморбидность? Вот почему далее речь и пойдет об особенностях клинической картины при полиморбидности.

Возьмем в качестве примера два таких распространенных и хорошо известных клиницистам заболевания, как гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). При изолированном их течении каждое из этих заболеваний в развернутой стадии имеет характерную, присущую им клиническую картину, хорошо известную клиницистам. Если же гипертоническая и ишемическая болезнь сочетаются, что бывает весьма нередко, то их общая интегративная клиническая картина не является простой арифметической суммой изолированных клинических картин.

На ранних стадиях своего развития ГБ обычно представляет собой изолированную систолическую АГ, затем, по мере прогрессирования заболевания, она предстает перед клиницистом уже как систоло-диастолическая, а при присоединении атеросклероза аорты происходит трансформация систоло-диастолической АГ обратно в изолированную систолическую АГ. Рано или поздно к АГ в сочетании с атеросклерозом присоединяется, обычно в качестве фонового заболевания, сахарный диабет 2-го типа.

Это приводит к дальнейшему изменению общей клинической картины данного «патологического триумvirата» — течение атеросклероза приобретает прогрессирующий характер; ИБС при этом нередко трансформируется в безболевою форму (даже в случае развития острого инфаркта миокарда), а АГ вновь нередко становится систоло-диастолической, что может объясняться повышением жесткости сосудистой стенки и атеросклеротическим поражением почечных артерий с развитием нефропатии.

Этим не исчерпываются метаморфозы клинической картины, способные возникать при сочетании АГ и ИБС. Например, после церебральной и/или коронарной катастроф в ряде случаев возникает феномен «патологической нормализации» уровня АД, до того стойко и длительно повышенного. Сочетание болезней приводит к изменению не только их общей клинической картины, но и к изменению характера их течения. Безусловно, существуют и другие варианты течения сочетанной патологии, из которых более изучен синдром или, точнее, феномен «вытеснения» одной болезни другою, что иногда используется даже в лечебных целях. Исторический пример — лечение *paralysis progressiva* инокуляцией малярии, предложенное в 20-х годах прошлого века венским психиатром В. фон Яурегом, впоследствии лауреатом Нобелевской премии.

В формировании общей клинической картины при сочетанной патологии большое значение придается хронологической последовательности присоединения болезней друг к другу. Вернемся снова к уже приводившемуся примеру сочетания атеросклероза и ХОБЛ. По мнению одних клиницистов, выраженный атеросклероз у больных ХОБЛ развивается весьма часто, по мнению других — атеросклероз при ХОБЛ развивается редко и бывает слабо выраженным. Кто же прав? Чтобы ответить на этот вопрос, надо проанализировать ситуацию с позиций хронологической последовательности присоединения болезней друг к другу. Если вначале возникла ХОБЛ, да еще у больного в молодом возрасте, то вероятность развития выраженного атеросклероза в данной ситуации весьма мала. Напротив, если вначале возникает атеросклероз, например, в форме ИБС с застойной сердечной недостаточностью в малом круге, то вероятность развития ХОБЛ в данном случае резко возрастает. Отметим, что формирование клинической картины даже при монопатологии нередко также находится в зависимости от хронологической последовательности возникновения тех или иных симптомов. Например, комбинация митрального и аортального пороков сердца ревматической этиологии осложняется мерцательной аритмией

обычно тогда, когда к сформировавшемуся вначале митральному пороку, весьма склонному к развитию фибрилляции предсердий, в последующем присоединяется аортальный порок.

Для обратной последовательности развития, т.е. для аортально-митрального порока, фибрилляция предсердий нехарактерна. Если же ревматизм изначально приводит к поражению нервной системы в виде ревматической хореи, то пороки сердца обычно у таких больных не формируются. Таким образом, в одних случаях можно говорить о дискриминирующем эффекте одного заболевания в отношении развития другого заболевания и, напротив, промоторном (promotion) эффекте в отношении какого-нибудь другого заболевания. В последние годы в проблеме диагностики заболеваний возникло много новых веяний и перемен, однако по-прежнему неизменно остается принцип, в соответствии с которым ведущее место отводится клиническому обследованию, основанному прежде всего на классических методах (расспрос, осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация).

В течение многих веков, начиная с Гиппократа и продолжаясь в работах У. Ослера, М.Я. Мудрова и наших современников, показано, что диагностическая концепция зарождается и окончательно выкристаллизовывается у постели больного и у секционного стола, а не в тиши кабинета. При этом современные положения о чувствительности, специфичности и информативности касаются всех методов исследования — как клинических, так и параклинических. Действительно, абсолютное большинство выявляемых патологических признаков могут быть общими для многих заболеваний, а последние, к тому же, могут еще и сочетаться друг с другом. Симптомы, патогномичные для какой-либо определенной болезни, довольно редки. Не случайно возник диагностический афоризм, в соответствии с которым «симптомы не подсчитываются, а взвешиваются». Однако в последнее время стали создаваться диагностические конструкции, при которых симптомы и подсчитываются, и взвешиваются.

Речь идет о «критериальных диагнозах». Некоторые критериальные диагнозы, например пересмотренные критерии Американской ревматологической ассоциации для диагностики системной красной волчанки, имеют и чувствительность и специфичность, достигающие 96%, т.е. весьма высокие показатели. Предложены также и критерии для прогнозирования исхода заболевания (например, шкала Чайлд-Пью при циррозах печени); в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии применяется Марковское моделирование для прогнозирования ожидаемых финансовых расходов для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки при различных ее вариантах и исходах. Марковская модель дерева решений более всего подходит для обоснования выбора тех или иных медицинских вмешательств. Анализ решений состоит в разбиении на отдельные блоки сложных процессов, для того чтобы каждый блок можно было подвергнуть детальному анализу.

Графически их изображают в виде разветвленной схемы — дерева решений, каждому блоку схемы придается определенная степень вероятности наступления по-

следующих событий с конечным результатом (исходом заболеваний). Однако и критериальный диагноз нельзя считать абсолютным, особенно если учесть, что нередко у конкретного больного названный подход нивелируется индивидуальными особенностями проявлений болезни, которая может протекать под «маской» другого заболевания, иногда почти полностью имитируя его. Даже при монопатологии может наблюдаться обилие симптомов, что в ряде случаев ощутимо затрудняет диагностический процесс. Для преодоления диагностических трудностей в свое время была предложена систематизация симптомов с последующим объединением их в синдром, или симптомокомплекс. Как известно, синдром — это совокупность симптомов, объединенных общим патогенезом. Выделение симптомов с последующей группировкой их в синдромы до сих пор рассматривается как важная веха на пути к окончательному диагнозу. Различным заболеваниям присуще сочетание определенных совокупностей симптомов, таким образом, диагностический процесс складывается из четырех этапов: выявление симптомов; объединение симптомов в синдромы; постановка диагноза, основанного на характерном сочетании синдромов; проведение дифференциальной диагностики заболеваний, проявляющихся одним и тем же синдромом.

Рассмотрим поликаузальную моносимптоматику на примере боли в поясничной области — столь широко распространенной в пожилом и старческом возрасте. Люмбоишалгия, люмбоишалгический синдром — боль в поясничной области с иррадиацией в ногу, является наиболее распространенным проявлением дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника. При однородной клинической картине люмбоишалгии имеется несколько различных по природе первичных этиологических факторов, механизмов развития и реализации болевого синдрома, в то же время зачастую являющимися на разных этапах развития заболевания звеньями одного патофизиологического процесса — дегенеративного поражения позвоночника. Наиболее частыми причинами развития люмбоишалгии являются:

- компрессия спинномозгового нерва структурами позвоночного канала (грыжей диска, гипертрофированной связкой, экзостозами, невриномой);
- воспаление, функциональный блок в межпозвонковом суставе;
- снижение подвижности в крестцово-подвздошном суставе (КПС);
- спазм грушевидной мышцы, вызывающий сдавление седалищного нерва;
- миофасциальный синдром;
- ортопедические, конституциональные особенности (укорочение конечности врожденные, приобретенные; перекос костей таза, плоскостопие);
- инфекционные, обменные, ятрогенные поражения седалищного нерва.

Описанные этиологические факторы в клинической практике могут встречаться изолированно, но чаще в различных сочетаниях, так называемая поликаузальная моносимптоматика, при этом степень выраженности той или иной причины может меняться во времени на различных этапах развития патологического процесса. При тщательно собранном анамнезе развития заболевания и сопоставлении с данными

обследования удается установить механизмы развития боли в спине индивидуально у каждого пациента. Правильное понимание структуры люмбоишалгии крайне необходимо для оптимизации лечебного алгоритма: так, при корешковой компрессии необходимо хирургическое лечение, при миогенной форме лечение проводится методами миофасциального расслабления, а при смешанной или комбинированной форме приоритетность определяется доминантностью каузальности.

Выработка эффективных алгоритмов диагностики, особенно методов лечения люмбоишалгии и последовательности их применения, является не только крайне актуальной, но требует привлечения врачей разных специальностей, порой имеющих свои узкоспециализированные взгляды. Когда пациент жалуется на боль в ноге, невролог связывает это с поражением периферических нервов, ортопед или ревматолог — с поражением суставов, мануальный терапевт — с поражением мышц и связок, нейрохирург — с грыжей межпозвонкового диска. Последствия подобного подхода, так называемый «синдром неудачно прооперированной спины», стойкая хронизация болей, медикаментозные язвы, а главное, неадекватная медицинская помощь, утрата доверия к врачам, развитие синдрома «депрессия — хроническая боль». Чаще всего пациенты с синдромом люмбоишалгии получают диагностическую трактовку и лечение в зависимости от профиля мед. учреждения или специальности врача.

Только современная многопрофильная клиника, где стационар и амбулатория совмещены, создает особые условия для совместной работы нейрохирурга, вертебролога, рентгенолога, реабилитолога, невролога, ортопеда, врача функциональной диагностики; создает возможность длительного, многолетнего, коалиционного наблюдения пациентов с дегенеративными поражениями позвоночника. Детальное понимание этиологических причин необходимо для оптимизации выработки алгоритма лечения, которое складывается из комплекса методов обследования, включающих в себя: общий, неврологический, ортопедический и психологический и другие статусы + компьютерная или магнитно-резонансная томография + электродиагностика и т.д.

Когда диагноз уточнен и не вызывает сомнений, а причиной люмбоишалгии является только один из вышеописанных факторов, лечение проходит по четко разработанным алгоритмам и в большинстве случаев заканчивается успехом. Однако в клинической практике, в силу патогенетической взаимосвязи, чаще одновременно встречаются множественные причины люмбоишалгического синдрома. Во многих случаях они могут проявляться в различных сочетаниях в каждом конкретном клиническом случае, меняя свою доминантность во времени, на разных стадиях и во многих случаях являясь проявлением одного и того же процесса — дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника и суставов.

Например, при наличии четко выраженного корешкового синдрома в виде радикулярной боли, двигательного, рефлекторного и чувствительного дефицита, обусловленного наличием совпадающего топографически анатомического субстрата: грыжам межпозвонкового диска, стенозу позвоночного канала, гипертрофии жел-

той связки, экзостозов, синовиомы и т.д., подтвержденных при КТ или МРТ, показано хирургическое лечение. Наиболее часто такая ситуация наблюдается при остро возникших секвестрированных грыжах межпозвонкового диска, на ранних сроках заболевания, когда не успевают развиться компенсаторные реакции в виде синдрома грушевидной мышцы, блока в КПС, миофасциального синдрома, анталгических мышечных реакций. Если компрессия нерва сохраняется более длительное время, в среднем 2–6 недель и более, компенсаторные реакции не только развиваются, но могут конкурировать, а в дальнейшем доминировать в клинической картине, именуемой люмбоишалгией, особенно в алгической ее составляющей, дезавуируя первично корешковый синдром.

Пациенты, находящиеся в такой стадии заболевания (по нашим данным, около 60% первичного приема), вызывают наибольшие диагностические трудности у врача. В таких ситуациях остро встает вопрос: как лечить, оперировать или не оперировать? Очень часто врач диагностирует и принимает решение в пользу своей узкой специальности: нейрохирург оперирует, мануальный терапевт проводит манипуляции, невролог лечит лекарствами и т.д.

Это приводит, во-первых, к снижению эффективности лечения, напрасным страданиям пациента, неоправданной отсрочке применения того или иного метода лечения, приводящего порой к необратимым изменениям и к инвалидизации больных, во вторых, дискредитирует тот или иной метод лечения как таковой, а порой и приводит к конфликтам между коллегами по цеху, третьих, вызывает чувство неуверенности у пациентов, что особенно опасно у больных с длительными сроками заболевания и так называемым синдромом «боль ↔ депрессия».

В такой ситуации необходимо проводить пробное консервативное лечение. Оно может закончиться по-разному. Если оно помогает, уходят вторичные компенсаторные проявления, четче проявляется корешковая симптоматика, и если она вызывает проблемы у пациента и не регрессирует, то следует хирургическое лечение. Если компенсаторные реакции уходят на время и возвращаются, то это значит, что компрессионная радикулопатия является ведущей для развития вторичных симптомов и следует оперировать с последующим консервативным лечением компенсаторных реакций. Если компенсаторные реакции уходят полностью и люмбоишалгический синдром регрессировал, пациент поправился, то это значит, что либо фактор компрессии нерва перестал быть значимым (например, уменьшилась степень компрессии) либо он вообще не был значимым в клиническом рисунке причин люмбоишалгии, операция не показана.

Таким образом, только тесное сотрудничество врачей разных специальностей в условиях многопрофильного стационара, действующих по единым алгоритмам, может повысить эффективность диагностики и лечения такого многопричинного, полиструктурного и распространенного заболевания, как люмбоишалгический синдром.

Изложенный выше синдромный путь диагностики вслед за Гиппократом известный французский клиницист А. Юшар (современник и почитатель врачебного таланта

Г.А. Захарьина) представил, изобразив болезнь в виде некоего дерева патологии и отметив, что в процессе диагностики мы идем «от листвы симптомов к ветвям, их несущим (т.е. синдромам), от них — к стволу дерева (т.е. собственно к заболеванию), а уже затем к корням, взрастившим это дерево (т.е. к этиологии)».

Такой способ, именуемый «принципом диагностического монизма», достаточно эффективен, как показывает само название, в тех случаях, когда речь идет о монопатологии или, продолжая метафору Юшара, об одном «дереве патологии». Но как быть, если у больного имеется множество заболеваний? Как избежать тех ситуаций, о которых говорят: «запутался в трех соснах», или «из-за деревьев не видно леса»? Нетрудно заметить, что в данном контексте имеется в виду диагностика в условиях полиморбидности. Академик В.Н. Виноградов и его ученики, при наличии у больного множественной возраст-ассоциированной патологии, при сборе анамнеза прибегали, казалось бы, к нехитрому приему: сначала проводили сбор анамнеза жизни, а затем сбор анамнеза заболевания.

Сходным образом поступал и И. Мадьяр, с той лишь разницей, что размещал названные разделы истории болезни не друг за другом, а рядом. И тогда, при сопоставлении тех или иных жизненных ситуаций с происходившими в те же промежутки времени болезненными инцидентами, нередко удавалось получить поразительные данные, весьма важные для диагностики и лечения.

Что касается вопросов диагностики в условиях полиморбидности, подчеркнем, что в данной ситуации необходимо из множества болезней попытаться мысленно вычленивать два, иногда три и более ведущих (основных) заболевания, используя поочередно в отношении каждого из них тот же синдромный метод диагностики («челночный» его вариант). Полезно в этих целях и применение различных визуализирующих способов отображения полученной медицинской информации.

Так, школой Е.М. Тареева широко используется графическое изображение анамнестических данных, а также степени выраженности ведущих симптомов и/или синдромов и их динамика (спонтанная или под влиянием проводимой терапии). В некоторых случаях, как утверждают ученики Е.М. Тареева, этот прием позволяет буквально увидеть само заболевание или его проявления, например, синдром лихорадки: достаточно вспомнить температурные кривые, которые охарактеризованы старыми авторами как «двугорбый верблюд, идущий на запад» или «одногогорбый верблюд, идущий на восток». Здесь же следует упомянуть и о получивших широкое распространение диагностических алгоритмах, облегчающих анализ патогенеза и клинических форм той или иной патологии.

Наконец, во всех случаях, как уже упоминалось выше, полезно детальное изучение всей медицинской документации, имеющейся у больного (амбулаторная карта, выписки из истории болезни и т.п.). Таким образом, диагностический процесс при полиморбидности весьма сложен и требует своего дальнейшего всестороннего изучения. В частности, представляется необходимым адаптация к условиям полиморбидности классических испытанных принципов, разработанных для диагностики изолированных заболеваний.

Причины диагностических трудностей и ошибок при полиморбидности

Слово «трудность» совершенно не должно существовать для творческого ума. Долой его!

Георг Лихтенберг

Людам свойственно ошибаться, но если ваш ластик изнашивается раньше карандаша, вы ошибаетесь слишком часто.

Неизвестный автор

Трудности диагностики существовали всегда, но в последнее время они все больше связаны с изменением структуры патологического процесса — ростом количества заболеваний, одновременно протекающих у одного больного. Кроме этого, многочисленные наблюдения свидетельствуют о том, что по мере увеличения возраста больных диагностические трудности возрастают, увеличивается и количество ошибок. Огромное влияние на диагностический процесс оказывают достижения научно-технической революции и, к сожалению, не всегда позитивное. Цивилизация породила технологическую медицину. Длительное время существовавшая патерналистская система «врач — больной» преобразовалась в бездушную систему «врач — техника — больной», отдалившую врача от больного и больного от врача. Диагностика и лечение стали технологиями. Все имеет цену. Чем выше технология — тем дороже.

В коммерческих медицинских структурах господствует царство так называемой диагностической полипрагмазии, что связано с тем, что значительную часть дохода фирмы составляют именно диагностические процедуры, обосновать применение которых очень легко, прикрываясь якобы интересами больного. Растет число специалистов (кстати, считающихся хорошими), чей кругозор ограничен тем прибором, к которому они привязаны и который используется ими для изучения «облюбованного» ими органа. К примеру, ультразвуковые исследования органов брюшной полости проводятся одним специалистом, а сердечно-сосудистой системы — другим. Конечно, полное клиническое исследование больного должно включать в себя методы как непосредственного исследования, так и лабораторно-инструментальные.

Но если первыми врач обязан хорошо владеть лично, то лабораторные и инструментальные исследования в настоящее время выполняют другие лица. Современный врач не может в достаточной степени овладеть техникой «всех» лабораторных или инструментальных исследований. Его задача в этом отношении скромнее: уметь пользоваться результатами этих исследований и должным образом их интерпретировать. Диагностика при полиморбидности представляет значительные трудности еще и потому, что неизбежно возникает вопрос: какой путь избрать? Классический путь явно не подходит, так как предназначен для мононозологической формы патологии, и классический принцип

«симптом — синдром — болезнь» не срабатывает очень часто при наличии нескольких болезней, когда на клиническую характеристику симптомов оказывают влияние сразу несколько болезней. Чем же трудна диагностика при наличии нескольких болезней у пожилого пациента?

Прежде всего в этом плане следует назвать атипичное течение болезней. Для пожилых людей характерно изменение симптомов болезни, обычных для людей более молодого возраста. Врач, привыкший видеть только традиционный симптомокомплекс заболевания, в гериатрической практике неизбежно обречен на ошибку, поскольку у пожилых могут полностью отсутствовать характерные симптомы и на первое место выходят признаки, нехарактерные для данного заболевания или связанные с другим заболеванием.

Например, респираторная инфекция может проявляться декомпенсацией сердечной недостаточности, а желудочно-кишечное кровотечение, приводящее к слабости, падению АД, может симулировать острую сердечную или дыхательную недостаточность. Кроме того, применение пожилым больным препаратов по поводу какого-либо хронического заболевания из-за возрастных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарств может приводить к изменению клинических проявлений другого состояния. Так, например, гликозидная интоксикация и индуцированные ею нарушения сердечного ритма порой имитируют нарушения мозгового кровообращения. С другой стороны, ограниченная артритом или последствиями мозговых инсультов физическая активность нередко маскирует клинические симптомы дыхательной и сердечной недостаточности.

У пожилых больных отмечается тенденция к латентному течению болезни с минимальными клиническими проявлениями и медленно развивающейся клинической динамикой. Неяркая выраженность клинических проявлений, отсутствие острого дебюта болезни часто дезориентируют врача, приводят к ошибочному отказу от госпитализации, от интенсивных терапевтических мероприятий, а иногда — и от необходимого хирургического лечения. Небольшой субфебрилитет, невысокий лейкоцитоз и невыраженный болевой синдром часто становятся причиной отрицания таких серьезных заболеваний и состояний, как пневмония или «острый живот». Также у пожилых людей нередки случаи асимптомного течения острого инфаркта миокарда, перитонита, перфорации гастродуоденальных язв, инфекций, тиреотоксикоза. С возрастом увеличивается процент случаев безболевой ишемии миокарда: если в общей популяции безболевая ишемия при ишемической болезни сердца (ИБС) встречается в 2–4% случаев, то у пожилых людей — в 20–30% наблюдений.

У пожилых в соответствующих ситуациях гораздо чаще, чем в молодом возрасте, отмечаются нормальная температура тела и уровень лейкоцитов. Однако необходимо отличать бессимптомное течение заболевания от псевдобессимптомного, которое классифицируется таким образом или в связи с отсутствием возможности полноценно опросить и осмотреть больного, или из-за диагностических ошибок.

Постоянный рост количества пожилых людей и свойственная им полиморбидность способствуют тому, что врач далеко не всегда оказывается готовым к особенностям работы с этим контингентом больных. Трудности диагностики часто зависят от неспособности врача (особенно начинающего) учитывать общие тенденции развития и изменения патологии.

Многие наблюдения свидетельствуют о том, что по мере увеличения возраста больных диагностические трудности возрастают, увеличивается и количество ошибок.

У постели больных пожилого возраста врач должен забыть привычные полярные категории типа «здоровье — болезнь», которыми так удобно пользоваться при работе с более молодыми пациентами. Изменяются и привычные алгоритмы решения диагностических задач. Симптоматика острых заболеваний в старости нередко оказывается стертой, четкие критерии обострения хронических заболеваний обычно отсутствуют. Не случайно многие клиницисты подчеркивают возрастание диагностических трудностей и ошибок в старших возрастных группах. Изучению ошибок в диагностике внутренних болезней посвящена обширная литература.

Начиная с И.В. Давыдовского, традиционно различают две основные причины диагностических ошибок — объективные и субъективные. Последние хорошо изучены и освещены в литературе. Значительно меньше изучены объективные причины диагностических ошибок, особенно в гериатрии. Нами предпринята попытка с позиций собственного опыта и данных литературы систематизировать наиболее частые объективные причины диагностических трудностей и ошибок, свойственных именно гериатрии.

Под объективными диагностическими трудностями мы понимаем совокупность обстоятельств, мешающих получению и трактовке данных, необходимых для построения окончательной диагностической концепции. Пользуясь понятийным аппаратом теории сигналов, диагностические трудности можно определить как шумы или помехи в восприятии и оценке сигналов (признаков заболевания). Как уже отмечено выше, по мере увеличения возраста больных диагностические трудности возрастают, что увеличивает число ошибок. Анализ качества диагностики болезней органов пищеварения, проведенный на основе данных аутопсии, показал, что частота ошибочных диагнозов у больных старше 60 лет в 2 раза выше, чем у лиц более молодого возраста. Столь выраженная разница в частоте ошибочных диагнозов в различных возрастных группах, по-видимому, может служить одним из доказательств, свидетельствующим о преобладании в гериатрии объективных трудностей диагностики над субъективными.

Среди основных объективных причин диагностических трудностей и ошибок в гериатрии, на наш взгляд, прежде всего следует назвать две — особенности психики больного и особенности его соматического состояния. Особенности психики больного могут быть обусловлены как возрастными ее изменениями, так и изменениями личности, связанными с различными формами и фазами сосудистых, опухолевых поражений головного мозга, психическими заболеваниями. В ряде случаев измене-

ния психики опосредованы метаболическими нарушениями или медикаментозными воздействиями.

Старости весьма свойственны такие особенности психики, как экстра- и интравертность, своеобразный консерватизм, сужение круга интересов, снижение эмоционального резонанса, нарастание эгоцентризма и т. п. Стареет не только организм, стареет и перестраивается личность, формируется «индивидуальный тип старика». Ранее полагали, что около 11% лиц старческого возраста из общей популяции нуждаются в посторонней помощи в связи с состоянием психического здоровья. Согласно более поздним данным, примерно 25% лиц в возрасте 65 лет и старше страдают теми или иными изменениями психики, среди которых не менее трети составляют тяжелые формы заболевания.

И конечно же, необходимо учитывать особенности течения заболеваний у пожилых при полиморбидности. Нередко такие острые заболевания, как пневмония, патология органов брюшной полости и ряд других протекают со стертыми проявлениями или манифестируют различными неспецифическими симптомами (лихорадка, нарушения со стороны ЦНС, анемия и др.). В целях своевременной и правильной диагностики не следует забывать, что привычные локальные признаки органного поражения могут отсутствовать, а вышеуказанные клинико-лабораторные синдромы представляют основные проявления заболевания. Так, лихорадка у пожилых может быть одним из основных, а иногда единственным проявлением туберкулеза, в том числе и внелегочного, инфекционного эндокардита, абсцессов брюшной полости. Симптоматика со стороны ЦНС (заторможенность, неадекватность, спутанность сознания), традиционно расцениваемая у стариков как проявление сосудистого или атрофического процесса, нередко является клиническим дебютом пневмоний, в то время как физикальные симптомы легочного воспаления могут отсутствовать, особенно у обезвоженных больных. Неясные анемии в пожилом возрасте требуют исключения не только V_{12} -дефицитной анемии или скрытой кровопотери из желудочно-кишечного тракта, но и таких заболеваний как сепсис, пиелонефрит, туберкулез (анемии хронических заболеваний).

Не следует, однако, впадать в крайность, считая, что старение и старость фатально приводят к обеднению и снижению личности. Напротив, преимуществом старых нередко бывает мудрость, недаром слово «геронт» (старец) означает одновременно и «мудрец», «сенат» происходит от латинского «senax» (старик). Среди особенностей соматического состояния больного, затрудняющих диагностику, следует выделить: физическую дряхлость и наличие поздних стадий тяжелых заболеваний, нередко исключаящих возможность детального обследования; наличие так называемых «старческих недугов», атипичность клинической картины заболеваний, а также их множественность.

Еще Гален говорил: «Старость сама по себе не есть болезнь, но она не свободна от недугов». Но что есть недуг и что болезнь? И.В. Давыдовский сформулировал и обосновал концепцию об отсутствии жестких границ между собственно нозологическими формами («болезнями старости») и так называемыми недугами старости, по своей природе также «болезненными», но целиком обусловленными биологическими про-

цессами старения. Можно думать, что к таким состояниям недуга следует отнести некоторые переходные формы от нормы к патологии. Поставить диагноз «здоров» не менее, если не более трудно, чем распознать заболевание.

Высказываются мнения об относительности понятий «здоровый» и «больной», о гносеологической «незаметности» здоровья, а также о том, что уровень обследования в настоящее время стал столь высоким, что признать современного человека здоровым становится все труднее («здоровье здоровых»). С особенной остротой этот вопрос стоит при обследовании старших возрастных групп.

Так, формулы здоровья, понимаемого как «состояние физического, духовного и морального благосостояния, а не только отсутствия болезней или физических дефектов» (ВОЗ) или как «полная гармония внутреннего состояния человека с окружающей его средой», мало приемлемы в геронтологии. При наличии полиморбидности диагноз и дифференциальный диагноз становится значительно более сложным, что объясняется трудностью выбора ведущего симптома, трудностью признания одного из заболеваний основным, а других — сопутствующими или фоновыми. В ряде случаев приходится признавать основными (конкурирующими) два или даже несколько заболеваний. При этом клиницисты и патологоанатомы могут различно толковать одни и те же состояния болезней, что может приводить к расхождению диагнозов на чисто формальной основе.

Перечисленные особенности соматического состояния больного порождают диагностические трудности типа «врач — симптом»:

- отсутствие или маловыраженность симптомов обострения, осложнения хронического или развитие нового заболевания;
- одновременная или последовательная поликазуальная моносимптоматика;
- наличие длительно существующих труднообъяснимых симптомов и синдромов (увеличение СОЭ, анемия, систолические сердечные шумы);
- изменение симптоматики заболеваний в результате многолетнего лечения (лекарственный патоморфоз) и повышенная чувствительность организма к лекарствам);
- наличие гипотетических заболеваний в анамнезе;
- сложность дифференциальной диагностики кахексий различного происхождения (сердечная, раковая, малабсорбционная);
- низкие значения вероятности редких заболеваний.

Полагаем, что предотвращению или снижению числа диагностических ошибок в гериатрии могут способствовать следующие подходы. При собирании анамнеза необходимо установление с больными доброжелательных отношений. Диалог с больным — это то поисковое поле врача, на котором он нащупывает опорные точки для построения верной диагностической концепции и лечебной тактики. Расспрос, помимо того, что он позволяет ориентироваться в характере настоящего заболевания больного, дает в руки врача ряд других неоспоримых преимуществ. С его помощью мы познаем индивидуальные особенности больного, складывавшиеся в процессе всей предшествующей

его жизни, узнаем ряд как благоприятных, так и, что особенно важно, отрицательных влияний бытового, производственного и иного порядка, имевшихся в прошлом. С помощью расспроса выясняются, правда, далеко не в полной мере, некоторые наследственные особенности больного.

Поэтому-то хорошо собранный анамнез играет немаловажную роль в выяснении этиологии и патогенеза заболевания. Становится необходимо привязать историю заболевания пожилого человека к истории его жизни, и тогда возможно получить желаемый результат. Анамнестические сведения в гериатрии должны собираться не только при первом общении с больным, необходимо неоднократное возвращение к уточнению характера и спектра жалоб и деталей анамнеза при повторных осмотрах больного.

При этом необходимы тщательное наблюдение и анализ малейших изменений в течении заболевания, так как появление или рецидив каждого нового симптома или синдрома (например, желтухи), даже если он представляется логическим следствием развития установленного заболевания, может повлечь за собой переосмысление диагностической концепции, а нередко и повторение уже проведенного обследования.

Следует также взять за правило обязательность подробного анализа всей относящейся к больному медицинской документации (выписок из историй болезни, амбулаторной карты и т. п.). Часто некоторые аспекты анамнеза могут быть уточнены лишь с помощью бесед с близкими больного. Необходимо тщательнейшим образом изучать обстоятельства его жизни, так как обилие жалоб может быть обусловлено психологическим одиночеством, чувством незаслуженной обиды, желанием привлечь к себе внимание. В то же время отсутствие жалоб и отрицание болезни далеко не всегда указывает на действительное улучшение состояния и является своеобразным проявлением самоутверждения личности.

При оценке состояния больного, как при первом осмотре, так и при постоянном наблюдении, следует учитывать, что пороговая чувствительность к лекарственным препаратам у лиц старших возрастных групп снижена, и симптом, воспринимаемый врачом как проявление заболевания или «старческого недуга», является на самом деле результатом так называемого побочного действия лекарства. При нередких, особенно в гериатрии, ситуационных сложностях, когда больного нельзя доставить к аппарату, а аппарат — к больному, особое значение приобретает личное умение врача пользоваться физическими методами исследования, его наблюдательность, интуиция и навык работы именно с гериатрическим контингентом.

Наш опыт показывает, что хорошо поставленное диспансерное наблюдение с широким привлечением консультантов позволяет поддерживать качество диагностической и лечебной помощи на достаточно высоком уровне. Наиболее часто встречаемая патология (обычно сочетанная) — это хронические формы ишемической болезни сердца, хронические неспецифические заболевания легких и поздние стадии бессимптомно протекающих опухолевых заболеваний. Опыт подтверждает распространенную в гериатрии точку зрения, что любая незначительная отрицательная динамика

ка ЭКГ позволяет с большой вероятностью заподозрить развитие острых очаговых изменений миокарда.

В отношении малой вероятности редких заболеваний необходимо помнить, что они могут встречаться в пожилом возрасте (например, узелковый периартериит) или вообще быть более свойственными этому возрасту (болезнь Брилля). И все же наиболее подходящим для постановки диагноза у пожилых в условиях полиморбидности может считаться критерильный диагноз, при установлении которого симптомы взвешиваются и ранжируются.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что диагностическому процессу при полиморбидности свойственна определенная специфичность. Диагностическая тактика должна строиться на принципах полного обследования при появлении любого, даже мало выраженного симптома. Соевременное регулярное диспансерное обследование позволяет не только предупредить развитие и формирование новых составляющих полиморбидности, но и радикально продлить жизнь пожилого пациента, о чем свидетельствует опыт ведомственной медицины.

Диагностическая тактика при полиморбидности

Диагностика есть искусство балансирования вероятностями.

Уильям Ослер

Диагностика в широком ее понимании как наука о распознавании заболеваний может быть разделена на три крупных раздела: собственно диагностика — учение о методах исследования, число которых с каждым этапом развития медицинской науки возрастает; семиотика, или семиология — учение о значимости и происхождении отдельных симптомов, обнаруженных при исследовании больного, и их патогенетическом сочетании (синдромах); заключительный и, в сущности, наиболее трудный раздел — сложный комплекс «обдумывания» врачом диагноза, та цепь мыслительных процессов, которые врач обычно совершает для того, чтобы сделать заключение о характере патологических процессов, выявленных им с помощью диагностических приемов, использованных во время обследования больного. В основу диагностики при полиморбидности должны быть положены:

- отказ от тоталитарности принципа диагностического монизма (возможность выделения не только одного, но, в ряде случаев, и нескольких основных заболеваний);
- транссиндромальное и транснологическое мышление.

Диагностика и лечение болезней при полиморбидности представляет собой сложную и мало разработанную задачу. Это связано с тем, что распознавание болезней

долгое время прочно базировалось на так называемом «принципе диагностического монизма». Суть принципа заключается в постулировании положения, в соответствии с которым признавалось, что в конкретный момент у конкретного больного может быть конкретная болезнь и при этом — единственная.

Если при анализе клинической картины все или, по крайней мере, большинство основных симптомов или синдромов можно было «привязать» к какому-либо заболеванию, то наличие последнего считалось доказанным. Вплоть до самого последнего времени все болезни всеми специалистами изучались изолированно друг от друга, т.е. с позиций монопатологии. Это очень устраивает страховые компании ОМС, выстраивающие цепь событий типа «один больной — одна болезнь — один страховой случай» (в то же время компании ДМС, наоборот, абсолютно ничего не имеют против лечения полипатологии (улавливаете экономическую подоплеку проблемы ?!); ученых, пишущих монографии (как известно, монография — это книга, посвященная изложению какой-либо одной проблемы, в нашем случае — монопатологии); преподавателей, обучающих будущих медиков — подобно печально знаменитому девизу «разделяй и властвуй» широко используется методический прием «вычлений (одно заболевание из их множества) и излагай».

При этом от терапии продолжают отпочковываться все новые так называемые «узкие» специальности (вслед за давно отделившимися кардиологией, пульмонологией, гастроэнтерологией и др.) Возникают аритмология, свертология, тиреодология, диабетология и т.д. Уместно по этому поводу привести высказывание нашего крупнейшего патолога И.В.Давыдовского, отражающее его отношение к узким специальностям (на примере дерматологии): «Кожные болезни — суть фикция; это слезы, которыми плачут больные внутренние органы».

Возникает печальная по своей абсурдности ситуация — от терапии практически ничего уже не осталось: в большинстве больниц уже нет терапевтических отделений, среди НИИ нет институтов терапии — какая уж тут полиморбидность! Но если терапия как мать всех специальностей умрет, то кто же будет объединять и пестовать ее детей, этих разбежавшихся резвых узких специалистов? До определенного момента это «чистое» искусство или «чистая» наука в известной мере имели под собой основание (например, при эпидемиях, ранней детской смертности и т. д.).

В дальнейшем в развитых странах условия существования человека значительно улучшились, более высоким стал и уровень лечения болезней, в том числе и тех, которые ранее считались смертельными. Все это привело к тому, что наличие у больного нескольких или даже множественных болезней стало не исключением, а скорее правилом. Именно поэтому в последнее время проблеме одновременного протекания нескольких болезней у одного больного в медицине стали уделять большое внимание.

О множественности болезней в последнее время говорят и пишут все большее количество авторов медицинских изданий. Однако, как правило, все заканчивается констатацией факта ее наличия и не идет дальше. Все сводится лишь к терминологическим изыскам. Отсутствие единого термина порой просто сводит на нет все усилия.

Логистика формулировки диагноза

Должность врачей вскрывать коего лечили.

Матвей Яковлевич Мудров

Чаще всего трудности при оформлении диагноза возникают при наличии двух и более в качестве основных заболеваний, когда больной умирает не от одной, а от двух или даже нескольких болезней. Существует три разновидности таких комбинированных заболеваний: конкурирующие, сочетанные и фоновые. Все они представляют собой различные варианты основного заболевания.

Конкурирующие заболевания — совокупность заболеваний, каждое из которых само по себе в отдельности могло привести к смерти больного. Сочетанные заболевания — при изолированном течении такие болезни не вызывают летального исхода, но приводят к смерти, когда сочетаются у тяжелого больного. Фоновые заболевания — отягощают течение основного заболевания и (что особенно важно) при этом включаются в его патогенез. Значение фонового заболевания в патогенезе и течении основного заболевания иногда недооценивается не только клиницистами, но и патологоанатомами, что находит свое отражение в недостаточно четкой формулировке диагноза. Например, гипертоническая болезнь при инфаркте миокарда нередко ошибочно фигурирует в рубрике сопутствующих заболеваний, хотя на самом деле ее место — в рубрике основного заболевания, так как известно, что она включается в патогенез инфаркта и усугубляет общее состояние больного.

Эти же соображения относятся и к сахарному диабету при инфаркте миокарда. Хотя комбинированные заболевания в составе основного заболевания имеют юридически равные права, в медицинской статистике кодируется (шифруется) только то заболевание, которое выставлено на первое место. Поэтому врач нередко стоит перед дилеммой — чему же отдать предпочтение?

Вопрос выбора всегда труден, поэтому при его решении следует руководствоваться определенными критериями. Главный из них заключается в том, чтобы на первом месте стояло то заболевание, та нозологическая форма, которая имела наибольшую вероятность быть причиной смерти и сыграла ведущую роль в танатогенезе. Это банальная истина, но она должна быть взвешена и осмыслена как лечащим врачом, так и патологоанатомом.

Допустим, что у больного имеет место сочетание инсульта и инфаркта миокарда. Возникает вопрос: что поставить на первое место в диагнозе в зависимости от их роли в танатогенезе — либо отек головного мозга, либо сердечную недостаточность. Этот критерий, к сожалению, иногда не срабатывает, и тогда возникает необходимость иметь другие критерии, чтобы чему-то отдать предпочтение.

В частности, надо отдать приоритет той нозологической форме, которая более значима в социальном и санитарно-эпидемиологическом аспектах. Скажем, врач затрудня-

ется в решении вопроса о том, какое заболевание сыграло ведущую роль в танатогенезе: инфаркт миокарда или атипичная пневмония. Естественно, приоритет следует отдать атипичной пневмонии, потому что она более значима как в социальном, так и в санитарно-эпидемиологическом аспекте. Однако танатогенетический критерий все равно стоит на первом месте. Если же он по какой-либо причине не может быть применен, то надо отдавать предпочтение нозологической форме, которая соответствует профилю отделения или лечебно-профилактического учреждения.

Например, если больной при равновероятностной роли причины смерти умирает от инфаркта миокарда и инсульта в кардиологическом центре, то в данном лечебном учреждении ставят диагноз «инфаркт миокарда», а конкурирующим заболеванием будет признан инсульт. Если все вышеперечисленные критерии не дают искомого результата, то патологоанатомы вынуждены идти «на поводу» у клиницистов, поскольку те наблюдали больного, и отдавать предпочтение той нозологической форме, которую клиницисты поставили на первое место в клиническом диагнозе (разумеется, если у патологов нет других оснований поменять нозологии местами). Наконец, есть еще одно обстоятельство, продиктованное реалиями нашего времени: надо отдавать предпочтение той нозологической форме, диагностика и лечение которой потребовало больших экономических затрат.

Возникает вопрос: а сколько может быть конкурирующих или сочетанных заболеваний в составе комбинированного заболевания? Рассуждая формально, здесь не должно быть ограничений, их может быть действительно 3–4 и больше, но, по мнению патологов, клиницистам ни в коей мере не следует злоупотреблять конструированием сложных («многоэтажных») клинических диагнозов, в которых фигурируют несколько (4–6) основных заболеваний и хотя, например, у старого человека болезней обычно много, все же нельзя их все выставлять в рубрику основного заболевания. Это является отрицательной тенденцией, хотя понятие «полипатия» и имеет право на существование. Повторяем, что у каждого человека, особенно с возрастом, увеличивается число заболеваний, и они все играют определенную роль в отягощении основного заболевания.

Однако злоупотребление термином «полипатия» приводит к тому, что клиницисты и патологоанатомы уходят от каузального мышления и среди множества связей теряют главные, определяющие — причинно-следственные. Полипатию требуется по возможности сводить к монокаузальному или, в крайнем случае, к бикаузальному диагнозу. Все же другие обнаруженные нозологические единицы указываются в качестве сопутствующих заболеваний. Одним из критериев оценки правильности посмертного диагноза является соответствие клинического и патологоанатомического диагнозов, т.е. их расхождение или совпадение. Эти критерии зависят даже от профиля учреждения. Например, диагностика одного и того же заболевания может в одном случае расцениваться как расхождение, а в другом — как совпадение. Так, в больнице общего профиля, в случае, если клиницистами не распознана локализация инфаркта миокарда (диагностирован при жизни в передней стенке, а при аутопсии обнаружен в задне-диафрагмальном отделе), это не считается расхождением диагноза. В то же время аналогичная ситуация в карди-

оцентре или кардиологическом отделении будет расценена патологоанатомом как расхождение диагноза «по локализации». То же касается и онкологической патологии (рак левого или правого легкого). Таким образом, в зависимости от профиля больницы, даже если отмечено совпадение нозологических единиц, для расхождения диагнозов может иметь значение расхождение по локализации процесса. Бывают ситуации, связанные с запоздалой диагностикой. Например, на аутопсии клинический диагноз подтверждается, однако при анализе истории болезни выясняется, что на протяжении всей болезни — от момента поступления больного в стационар до момента смерти — об этом правильном диагнозе речь не шла, т.е. об истинном заболевании не думали и оно было определено, например, *ex consilio* в самый последний момент непосредственно перед смертью, либо даже посмертно. *De jure et de facto* в данной ситуации расхождения как будто нет, но по сути такие случаи также следовало бы расценивать как расхождение диагнозов, однако на сегодня патологоанатомы ограничиваются тем, что в клинико-анатомическом эпикризе высказывают особое мнение, формулируя его примерно так: «В данной ситуации можно констатировать фактическое расхождение, потому что в течение всей болезни ни разу не упоминалось заболевание или его осложнение, от которого больной умер, поэтому речь идет о поздней диагностике заболевания». Сходная ситуация наблюдается и в судебной практике: там также высказывается особое определение, которое не влияет на приговор. Формулировка окончательного диагноза:

- основное — обострение заболевания служит причиной обращения к врачу;
- иные основные — требуют коррекции ввиду имеющихся функциональных расстройств, но находятся в фазе ремиссии или нетяжелого обострения;
- прочие («сопутствующие», «фоновые») — не требуют какой-либо коррекции;
- осложнения основного заболевания;
- осложнения «прочих» заболеваний.

В заключение подчеркнем, что юридическую силу имеет только тот клинический диагноз, который вынесен на титульный лист истории болезни. Он дублируется еще в посмертном эпикризе, и иногда бывают разночтения в формулировке того и другого диагноза в указанных разделах истории болезни.

Глава 6. КОМОРБИДНОСТЬ

Не должно лечить и самой болезни, для которой части и названия не находим, не должно лечить и причину болезни, которая часто ни нам, ни больному, ни окружающим его неизвестны, а должно лечить самого больного, его состав, его органы, его силы.

*Матвей Яковлевич Мудров
(актовая речь «Слово о способе учить
и учиться медицине практической
или деятельному врачебному искусству
при постелях больных»)*

История изучения коморбидности

Все в организме связано. Ни одна функция, ни один орган, ни одна система не работает изолированно. Их непрерывная совместная деятельность поддерживает гомеостаз, обеспечивает слаженность происходящих процессов, защищает. Однако в реальной жизни идеальный с точки зрения природы организм ежесекундно сталкивается с множеством патологических агентов, под действием которых отдельные его составляющие выходят из строя, приводя к развитию заболевания. Случись оно, и сотни адаптационных и защитных механизмов запустят тысячи химических реакций и физиологических процессов, направленных на подавление, ограничение и полное устранение болезни, а также предупреждение ее осложнений.

Ничто не проходит бесследно. Нарушение работы одного, казалось бы, крошечного звена, несмотря на своевременное устранение дефекта, влечет за собой изменения в течении многих процессов, механизмов и функций. Это способствует появлению новых болезней, дебют которых может состояться спустя многие годы. Кроме того, столь бурный ответ организма на воздействие патологического агента возможен далеко не всегда. Его защитные силы утрачиваются с возрастом, а также угасают на фоне иммунодефицита, обусловленного широким спектром причин.

Отдельных болезней нет. Однако зачастую врачи профилактируют, диагностируют и лечат возникшее у пациента заболевание изолированно, уделяя недостаточно внимания перенесенным этим человеком болезням и его сопутствующей патологии. Практический процесс из года в год тянется своим чередом, идет, как будто болезнь у пациента одна, словно лечить нужно лишь ее. Медицина вынуждена становиться банальностью.

Так оставаться не может, а поэтому было бы правильнее рассматривать текущее заболевание и искать подходы к нему в совокупности с анализом перенесенных болезней, факторов риска и предикторов, имеющих у больного, а также с расчетом вероятности потенциально возможных осложнений.

Индивидуальный подход к больному диктует необходимость разностороннего изучения клиники основного, сопутствующих и перенесенных заболеваний, а также их комплексной диагностики и рационального лечения. Именно в этом и заключается озвученный в эпиграфе к нашей статье знаменитый принцип русских врачей, ставший достоянием мировой медицины и предметом многолетних дискуссий отечественных и зарубежных ученых и клиницистов. Однако еще задолго до Мудрова, Захарьина, Пирогова и Боткина, провозгласивших в России этот принцип ведения соматических больных, в Древнем Китае зародилась народная медицина, использовавшая комплексный подход к лечению человеческого организма, полную диагностику заболеваний вкупе с общим оздоровлением организма и единением его с природой. В Древней Греции великий мыслитель и врач Гиппократ писал: «Осмотр тела — целое дело: он требует знания, слуха, обоняния, осязания, языка, рассуждения». Он, наперекор своим противникам, был убежден в необходимости поиска глубоко спрятанной причины болезни, а не устранения лишь ее симптомов. Лекарям Древнего Египта, Вавилонии и Средней Азии также было известно о взаимосвязи одних болезней с другими.

Более четырех тысячелетий назад им была известна диагностика болезней по пульсу, измерение которого сегодня используется разве что в диагностике болезней сердца. Многие века назад поколения врачей пропагандировали целесообразность комплексного подхода в выявлении болезни и исцелении больного, однако современная медицина, отличающаяся обилием диагностических методик и разнообразием лечебных процедур, потребовала конкретизации. В связи с этим назрел вопрос — как всесторонне оценить больного, страдающего одновременно несколькими заболеваниями, с чего начать его обследование и на что в первую и последующие очереди направить лечение?

Многие годы этот вопрос оставался открытым, пока в 1970 году А. Feinstein — выдающийся американский врач, исследователь и эпидемиолог, оказавший значительное влияние на технику проведения клинических исследований, а особенно в области клинической эпидемиологии, не предложил понятие «коморбидность» (*лат. со — вместе, morbus — болезнь*). Он вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него. Явление коморбидности он продемонстрировал на примере соматических больных острой ревматической лихорадкой, обнаружив худший прогноз пациентов, страдающих одновременно несколькими заболеваниями.

В ближайшие годы после открытия коморбидности она была выделена в качестве отдельного научно-исследовательского направления. Широкое изучение сочета-

ния соматической и душевной патологии нашло место в психиатрии. I. Jensen (1975), J.H. Boyd и J.D. Burke (1984), W.C. Sanderson (1990), Ю.Л. Нуллер (1993), L. Robins (1994), А.Б. Смулевич (1997), С.Р. Cloninger (2002) и другие ведущие психиатры посвятили долгие годы выявлению ряда коморбидных состояний у больных с разнообразнейшими психическими расстройствами. Именно эти исследователи разработали первые модели коморбидности.

Одни из открытых моделей рассматривали коморбидность как наличие у человека в определенный период жизни более чем одного заболевания, а другие — как относительный риск человека с одним заболеванием приобрести другое расстройство. Эти ученые выделили транссиндромальную, транснозологическую и хронологическую коморбидность. Первые представляют собой сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой, а последний вид требует их временного совпадения.

Эта классификация во многом была не точна, но позволила понять, что коморбидность может быть связана с единой причиной или едиными механизмами патогенеза этих состояний, что иногда объясняется сходством их клинических проявлений, которое не позволяет точно дифференцировать нозологии. Проблемой влияния коморбидности на клиническое течение основного соматического заболевания, эффективность медикаментозной терапии, ближайший и отдаленный прогноз больных занимались талантливые клиницисты и ученые различных медицинских специальностей во многих странах мира. Среди них были М.Н. Kaplan (1974), М.Е. Charlson (1987), F.G. Schellevis (1993), Н.С. Kraemer (1995), М. van den Akker (1996), Т. Pincus (1996), А. Grimby (1997), S. Greenfield (1999), Л.Б. Лазебник (2000), М. Fortin (2004), А. Vanasse (2005) и С. Hudon (2005), А.Л. Верткин (2007), О.В. За-йратьянц (2008), G.E. Caughey (2008), Ф.И. Белялов (2009), Л.А. Лучихин (2010) и другие выдающиеся деятели науки.

Классификация коморбидности

Под влиянием этих клиницистов у термина «коморбидность» возникло множество неоднозначных синонимов, среди которых наиболее ярко выделяются «мультиморбидность», «мультифакториальные заболевания», «полипатия», «соболезненность», «двойной диагноз», «сочетанный диагноз», «плюрипатология» и т.д. Благодаря их работе в некоторой степени стали ясны причины коморбидности: анатомическая близость, единый патогенетический механизм, причинно-следственная связь и осложнение. Однако, несмотря на обилие определений и синонимов, единая классификация и общепринятая терминология коморбидности сегодня отсутствуют.

Некоторые авторы противопоставляют друг другу понятия коморбидности и полиморбидности, определяя первую как множественное наличие заболеваний, связанных доказанным единым патогенетическим механизмом, а вторую как наличие

множественных заболеваний, не связанных между собой доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами. Другие утверждают, что полиморбидность есть сочетание множества хронических или острых болезней и медицинских состояний у одного человека и не делают ударения на единство или разность их патогенеза. Однако принципиальное уточнение термину «коморбидность» дали Н.С. Kraemer и М. van den Akker, определив ее как сочетание у одного больного нескольких, именно хронических, заболеваний. Они же предложили первую классификацию коморбидности. Согласно их данным, факторами, влияющими на развитие коморбидности, могут являться хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экология и генетическая предрасположенность.

Причинная коморбидность вызвана параллельным поражением различных органов и систем, которое обусловлено единым патологическим агентом, например алкогольная висцеропатия у больных хронической алкогольной интоксикацией, патология, ассоциированная с курением или системное поражение при коллагенозах.

Осложненная коморбидность является результатом основного заболевания и обычно последовательно через некоторое время после его дестабилизации проявляется в виде поражения органов-мишеней. Примерами данного вида коморбидности являются хроническая почечная недостаточность вследствие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа или же развитие инфаркта головного мозга в результате осложненного гипертонического криза у больных гипертонической болезнью.

Ятрогенная коморбидность проявляется при вынужденном негативном воздействии врача на пациента, при условии заранее установленной опасности той или иной медицинской процедуры. Широко известен глюкокортикостероидный остеопороз у больных, длительное время получающих терапию системными гормонами, а также лекарственный гепатит в результате химиопрофилактики туберкулеза легких, назначенной по поводу выража туберкулиновых проб.

Неуточненная коморбидность предполагает наличие единых патогенетических механизмов развития заболеваний, составляющих данную комбинацию, но требует проведения ряда исследований, подтверждающих гипотезу исследователя или клинициста. Примерами этого вида коморбидности служат развитие эректильной дисфункции у пациентов с атеросклерозом и артериальной гипертензией, а также возникновение эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у «сосудистых» больных.

Примером так называемой «случайной» разновидности коморбидности, является комбинация приобретенного порока сердца и псориаза. Однако «случайность» и на первый взгляд алогичность данных комбинаций в скором времени может быть объяснена с клинических и научных позиций.

Роль патологической анатомии в уточнении коморбидности

Коморбидность как сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них, широко представлена среди пациентов, госпитализированных в терапевтические стационары. На этапе первичной медицинской помощи пациенты с наличием одновременно нескольких заболеваний являются скорее правилом, чем исключением. Согласно данным М. Fortin, основанным на анализе 980 историй болезни, взятых из ежедневной практики семейного врача, распространенность коморбидности составляет от 69% у больных молодого возраста (18–44 лет), до 93% среди лиц средних лет (45–64 лет) и до 98% — у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет). При этом число хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 — у стариков. В этой работе автор указывает, что основополагающие исследования медицинской документации, нацеленные на изучение распространенности коморбидности и выявления ее структуры, были проведены еще до 90-х годов прошлого века. Обращают на себя внимание источники получения информации, которыми пользовались исследователи и ученые, занимавшиеся проблемой коморбидности. Ими были истории болезни, амбулаторные карты пациентов и другая медицинская документация, имеющаяся у семейных врачей, в страховых компаниях и даже в архивах пансионатов для престарелых. Перечисленные методы получения медицинской информации в большинстве своем были основаны на клиническом опыте и квалификации клиницистов, ставивших больным клинически, инструментально и лабораторно подтвержденные диагнозы. Именно поэтому при своей безусловной компетентности они были весьма субъективны. Удивляет, что ни в одном из выполненных исследований коморбидности не был проведен анализ результатов патологоанатомических вскрытий умерших больных. Это очень важно. «Должность врачей вскрывать коего лечили», — сказал когда-то профессор Мудров. Аутопсия позволяет достоверно установить структуру коморбидности и непосредственную причину смерти каждого пациента независимо от его возраста, пола и гендерных характеристик. Статистические данные по коморбидной патологии, опирающиеся на данные секции, в значительной степени лишены субъективизма.

Профилактика и лечение хронических заболеваний обозначены Всемирной организацией здравоохранения как приоритетный проект второго десятилетия XXI века, направленный на улучшение качества жизни населения мира. Этим обусловлена повсеместная тенденция к проведению крупномасштабных эпидемиологических исследований в разных областях медицины, выполненных с применением серьезных статистических расчетов.

Анализ десятилетнего австралийского исследования пациентов с шестью распространенными хроническими болезнями продемонстрировал, что около половины пожилых пациентов с артритом имеют артериальную гипертензию, 20% — сердечно-сосудистые заболевания, а 14% — сахарный диабет 2-го типа. Более 60% пациентов с бронхиальной астмой указали на сопутствующий артрит, 20% — на сердечно-сосудистые заболевания и 16% — на сахарный диабет 2-го типа.

У пожилых пациентов с хронической почечной недостаточностью частота ИБС выше на 22%, а новых коронарных событий — в 3–4 раза выше по сравнению с пациентами без нарушения функции почек. При развитии терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, частота хронических форм ИБС составляет 24,8%, а инфаркта миокарда — 8,7%. Число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Коморбидность повышается с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше. В канадском исследовании, включавшем 483 больных ожирением, было установлено, что распространенность связанных с ожирением сопутствующих заболеваний была выше среди женщин, чем мужчин. Исследователи обнаружили, что около 75% пациентов с ожирением имели сопутствующие заболевания, которыми в большинстве случаев являлись дислипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа. Примечателен тот факт, что среди молодых пациентов с ожирением (от 18 до 29 лет) более двух хронических заболеваний имели 22% мужчин и 43% женщин. Четырнадцатилетнее исследование 883 больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, проведенное в Великобритании, показало, что данное заболевание связано с широким спектром соматической патологии.

В структуре коморбидности этих пациентов наиболее часто встречаются злокачественные новообразования, болезни опорно-двигательного аппарата, кожи и мочеполовой системы, а также геморрагические осложнения и другие аутоиммунные заболевания, риск развития которых в течение пяти лет от начала основного заболевания превышает рубеж в 5%. В исследовании, проведенное в США, было включено 196 больных раком гортани. В данной работе было показано, что выживаемость пациентов с различными стадиями рака гортани различается в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности. На первой стадии рака выживаемость составляет 17% при наличии коморбидности и 83% — при ее отсутствии, на второй 14 и 76%, на третьей 28 и 66%, а на четвертой 0 и 50%, соответственно. В целом выживаемость коморбидных больных раком гортани на 59% ниже выживаемости больных без коморбидности.

По нашим данным, основанным на материалах более трех тысяч патологоанатомических секций ($n=3239$) больных соматической патологией, поступивших в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания (средний возраст $67,8 \pm 11,6$ лет), частота коморбидности составляет 94,2%. Наиболее часто в работе врача встречаются комбинации из двух и трех нозологий, но в единичных случаях (до 2,7%) у одного пациента сочетаются до 6–8 болезней одновременно.

Как видно из последних работ, кроме терапевтов и врачей общей практики с проблемой коморбидности весьма часто сталкиваются и узкие специалисты. К сожалению, они крайне редко обращают внимание на сосуществование у одного больного целого спектра болезней и преимущественно занимаются лечением профильного заболевания. В существующей практике урологи, гинекологи, оториноларингологи, офтальмологи, хирурги и другие специалисты зачастую выносят в диагноз лишь «свое» заболевание, отдавая поиск сопутствующей патологии «на откуп» другим специалистам. Негласным правилом любого профильного отделения стала консультативная работа терапевта, взявшего на себя син-

дромальный анализ пациента, а также формирование диагностической и лечебной концепции, учитывающей потенциальные риски больного и его отдаленный прогноз.

Таким образом, влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний многогранно и индивидуально. Взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза значительно изменяет клиническую картину и течение основной нозологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшают качество жизни больного, ограничивают или затрудняют лечебно-диагностический процесс. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность летального исхода. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению койко-дней, инвалидизации, препятствует проведению реабилитации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств, способствует увеличению вероятности падений у пожилых больных. Однако в большинстве проведенных рандомизированных клинических исследований авторы включали пациентов с отдельной рафинированной патологией, делая коморбидность критерием исключения. Именно поэтому перечисленные исследования, посвященные оценке сочетания тех или иных отдельно взятых заболеваний, трудно отнести к работам, изучающим коморбидность в целом.

Отсутствие единого комплексного научного подхода к оценке коморбидности влечет за собой пробелы в клинической практике. Не может остаться незамеченным отсутствие коморбидности в систематике заболеваний, представленных в Международную классификацию болезней X (десятого) пересмотра (МКБ-10). Уже один этот факт дает основание к дальнейшему развитию общей классификации болезней. Несмотря на множество неразгаданных закономерностей коморбидности, несмотря на отсутствие ее единой терминологии и продолжающийся поиск новых комбинаций заболеваний, на основе имеющихся клинических и научных данных можно сделать вывод, что коморбидности присущ спектр несомненных свойств, характеризующих ее как неоднородное, часто встречающееся явление, которое увеличивает тяжесть состояния и ухудшает прогноз больных. Неоднородность же коморбидности обусловлена широким спектром вызывающих ее причин.

Примеры и механизмы коморбидности

Существует ряд правил формулировки клинического диагноза коморбидному больному, которые следует соблюдать практикующему врачу. Основным правилом является выделение в структуре диагноза основного и фоновых заболеваний, а также их осложнений и сопутствующей патологии. Если больной страдает многими болезнями, то одна из них — основная. Это та нозологическая форма, которая сама или вследствие осложнений вызывает первоочередную необходимость лечения в данное время в связи с наибольшей угрозой жизни и трудоспособности.

Основное заболевание само по себе или через осложнения может быть причиной летального исхода. Основным является заболевание, послужившее причиной обращения за медицинской помощью. По мере обследования основным становится диагноз наименее

прогностически благоприятного заболевания, при этом прочие болезни становятся сопутствующими. Основными могут быть несколько конкурирующих тяжелых заболеваний.

Конкурирующие заболевания — это имеющиеся одновременно у больного нозологические формы, взаимонезависимые по этиологии и патогенезу, но в равной мере отвечающие критериям основного заболевания.

Фоновое заболевание способствует возникновению или неблагоприятному течению основного заболевания, повышает его опасность, способствует развитию осложнений, требует безотлагательного лечения.

Все осложнения патогенетически связаны с основным заболеванием, они способствуют неблагоприятному исходу болезни, вызывая резкое ухудшение в состоянии больного. Именно они относятся к разряду осложненной коморбидности. В ряде случаев осложнения основного заболевания, связанные с ним общностью этиологических и патогенетических факторов, обозначают как сопряженные болезни. В этом случае их необходимо отнести к разряду причинной коморбидности. Осложнения перечисляются в порядке убывания прогностической или инвалидизирующей значимости. Остальные заболевания, имеющие место у пациента, перечисляются в порядке значимости.

Сопутствующее заболевание не связано этиологически и патогенетически с основным заболеванием и считается, что существенно не влияет на его течение.

Далее в соответствии с основными правилами формулировки диагноза будет рассмотрен ряд клинических примеров коморбидной патологии, состоящей из социально значимых заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования, цирроз печени, хроническая алкогольная интоксикация, никотин-ассоциированная патология, анемия).

Больная К., 79 лет

Доставлена бригадой СМП. Инвалид 1 группы. Пробыла в стационаре 4 койко-дня.

Повод для обращения за медицинской помощью (жалобы): слабость, одышка, усиливающаяся при движении, кашель со скудной мокротой. Диагноз направившего учреждения: внебольничная нижнедолевая левосторонняя пневмония. Терапия на догоспитальном этапе: sol. Analgini 50% — 2,0 в/м, оксигенотерапия.

Anamnesis morbi: ухудшение самочувствия отмечает около нескольких месяцев, когда стали беспокоить одышка, кашель. Острое ухудшение самочувствия 2 дня назад, когда усилилась одышка, слабость, появилось нарушение ориентации.

Anamnesis vitae: много лет страдает артериальной гипертензией, с максимальными цифрами АД 240/120 мм рт. ст., адаптирована к 150/80 мм рт. ст. Постоянно принимает индапамид, эналаприл, амлодипин. В 1978 и 1991 годах перенесла трепанации черепа по поводу опухоли головного мозга. Инфаркты и инсульты отрицает.

Status praesens: состояние средней тяжести. Пациентка в сознании, спокойна, ориентирована во времени. Больная избыточного питания. Кожные покровы бледные, обычной влажности. Температура тела 36,2° С. Отеки голеней. Варикозное расширение вен нижних конечностей.

стей. В легких дыхание жесткое, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах с обеих сторон, больше слева. ЧДД 19 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 150/80 мм рт ст. ЧСС 68 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Область почек безболезненна. Симптом Пастернацкого отрицательный.

Основное заболевание: Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз передней, задней стенок левого желудочка (I 25.8). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (I 25.1).

Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина миокарда 1,8 см, масса сердца 580 грамм) (I 11.9). Ожирение 3 степени (E 66.9). Сахарный диабет 2 типа, средней тяжести, осложненное течение (E 11.2).

Осложнения: Тромбоз ушка правого предсердия (I 51.3). Тромбоэмболия правой и левой легочной артерии (I 26.9). Хроническое общее венозное полнокровие (K 76.1). Левосторонний гидроторакс (100 мл) (J 94.8). Гидроперикард (100 мл) (I 31.3). Острые эрозии желудка (K 29.0). Отек легких (I 50.1) и головного мозга (G 93.6). ХПН, нефроангиосклероз (N 18.9), диабетическая нефропатия (N 08.3).

Сопутствующие заболевания: Атеросклероз аорты и ее ветвей (I 25.1). Хронический бронхит (J 42). Эмфизема (J 43.9). Камни желчного пузыря (K 80.2). Старые операции удаления менингиомы правого полушария головного мозга (1978 и 1991 год) (D 32.0).

Типовыми патологическими процессами, способствующими развитию тяжелой коморбидной сосудистой патологии в данном случае, были атеросклероз, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность.

Больной Ш., 64 года

Доставлен бригадой СМП. Инвалид 2 группы, пробыл в стационаре 16 койко-дней.

Повод для обращения за медицинской помощью (жалобы): повышение температуры тела до 39,8°С, периодический малопродуктивный кашель с отхождением слизисто-гнойной мокроты серо-желтоватого цвета, одышка, учащение приступов удушья. Диагноз направившего учреждения: внебольничная нижнедолевая правосторонняя пневмония, бронхиальная астма. Терапия на догоспитальном этапе: sol. Analgini 50% — 2,0 в/м, tab. Suprastini № 1 per os, оксигенотерапия.

Anamnesis morbi: много лет страдает ХОБЛ — хроническим обструктивным бронхитом. Неоднократно устанавливали диагноз бронхиальной астмы. Регулярно принимает ингаляционные глюкокортикостероиды и комбинацию длительно действующих β₂-агонистов с ипратропиума бромидом в форме дозированных аэрозольных ингаляторов. Неоднократно находился на стационарном лечении в связи с обострениями данного заболевания. Настоящее ухудшение развилось около 2 суток назад, когда появилась лихорадка, усилился кашель, выросла одышка, а характер мокроты стал гнойным. Многолетний стаж интенсивного курения. Наблюдается у терапевта и пульмонолога в поликлинике по месту жительства.

Anamnesis vitae: в 1966 году перенес травму правой почки. В 1969 году удалена правая почка по поводу апостематозного пиелонефрита. В 1997 году удалено левое легкое в связи с выявленной опухолью. Также в 1997 году перед операцией резекции легкого перенес курс

лучевой терапии. Многолетняя ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа. В 2008 году перенес инфаркт миокарда. Регулярно принимает ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, органические нитраты, антиагреганты, пероральные сахароснижающие препараты. Кроме того, страдает язвенной болезнью 12-перстной кишки, желчнокаменной болезнью, мочекаменной болезнью, доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Регулярно принимает ингибиторы протонной помпы, спазмолитики. Наследственный анамнез: у родителей симптомов хронической бронхообструкции не было, однако наследственностьотягощена по сосудистой патологии и сахарному диабету.

Status praesens: состояние тяжелое. Пациент контактен, адекватен, ориентирован. Больной избыточного питания. Кожные покровы чистые, обычной влажности. Грубый послеоперационный рубец на передней брюшной стенке. Тургор кожи снижен. Температура тела 39,4° С. Пастозность голеней. Умеренный диффузный теплый цианоз лица, туловища и конечностей. Набухание шейных вен. Лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка нормостенической формы. Видимых деформаций позвоночника и суставов нет. Межреберные промежутки расширены. Уменьшение в объеме левой половины грудной клетки, усиливающееся на вдохе, отставание ее в дыхании. Болезненности грудной клетки нет. Эластичность грудной клетки умеренно снижена. Голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон, больше слева. Одышка в большей степени экспираторного характера в покое до 26–28 в минуту. Редкий приступообразный кашель с отхождением слизисто-гнойной мокроты. Тупой перкуторный звук над всей поверхностью левого легкого. Справа — ясный легочный звук с притуплением над нижними отделами правого легкого. Экскурсия нижнего края правого легкого составляет 4 см. Изменений границ правого легкого нет. Слева дыхание не проводится. Справа дыхание жесткое, выслушиваются рассеянные сухие и свистящие хрипы, дискантовые хрипы при форсированном выдохе, уменьшающиеся после откашливания. Справа ниже угла лопатки фокус ослабленного везикулярного дыхания и звучных влажных хрипов. Бронхофония ослаблена с обеих сторон, больше слева. Область сердца визуально не изменена. АД 160/90 мм.рт.ст., ЧСС до 130 ударов в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный. Систолический шум над аортой. Дефицит пульса до 15 ударов в минуту. Усиленный разлитой верхушечный толчок в V межреберье на 2 см латеральнее левой срединно-ключичной линии. Усиленный сердечный толчок. Эпигастральная пульсация под мечевидным отростком, усиливающаяся на высоте глубокого вдоха. Патологической пульсации над проекцией магистральных сосудов нет. Изолированная патологическая пульсация слева от грудины на уровне III–IV ребер, не распространяющаяся в надчревную область. Расширение поперечника сердца за счет смещения правой границы его относительной тупости вправо на 1 см, а левой — на 2 см латеральнее левой срединно-ключичной линии. Уменьшение абсолютной тупости сердца. Язык бледно-розового цвета, влажный, обложен налетом. Живот увеличен в объеме за счет чрезмерного развития подкожной жировой клетчатки. Нижний край печени на 2 см выступает из-под края правой реберной дуги. Селезенка не увеличена. Живот мягкий, безболезненный. Почки не пальпируются. Область почек безболезненна. Симптом Пастернацкого отрицательный. Никтурия.

Заключительный диагноз:

Основные заболевания: *ХОБЛ, хронический гнойно-обструктивный бронхит, средне-тяжелое течение, обострение тяжелой степени (J 44.9). Состояние после пульмонэктомии слева по поводу опухоли (D 14.3), курса лучевой терапии (1997 г.), облитерация плевральной полости. ИБС, постинфарктный кардиосклероз (1998 г.) (I 25.2).*

Фоновое заболевание: *Сахарный диабет 2 типа, тяжелое осложненное течение, субкомпенсация (E 11.2). Ожирение 3 степени (E 66.9). Артериальная гипертензия 2 степени. Гипертоническая болезнь III стадии с поражением сердца (I 11.9). Атеросклероз аорты со стенозом ее устья, сосудов сердца (I 25.1), головного мозга, артериолонефросклероз (N 18.9).*

Осложнения: *Дыхательная недостаточность II степени (J 96.1). Буллезная эмфизема единственного правого легкого (J 43.9). Пневмосклероз (J 84.1). Отек головного мозга (G 93.6). Гипоксическая энцефалопатия с эпизодами неадекватного поведения (G 93.4). Хроническое легочное сердце (I 27). НК II-A (I 50.0). Хроническая аневризма передней стенки, межжелудочковой перегородки и верхушки левого желудочка сердца (I 25.3). Пароксизмаль-ная форма мерцательной аритмии (I 48). Рецидивирующая ТЭЛА (I 26.9) с развитием инфарктной пневмонии (J 18), интоксикация. Диабетическая нефропатия (N 08.3), хронический пиелонефрит единственной левой почки (N 11.8). ХПН, латентная стадия (N 18.9). Эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ (K 29.0).*

Сопутствующие заболевания: *Травма правой почки (1966 г.) (S 37.0). Нефрэктомия справа по поводу апостематозного пиелонефрита (1969 г.). Спаечная болезнь кишечника (K 56.5). Послеоперационная вентральная грыжа (K 43.0). ЖКБ (K 80.2), хронический калькулезный холецистит (K 81.0). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (N 40). МКБ, камень левой почки (N 20.0).*

Типовыми патологическими процессами, способствующими утяжелению коморбидного статуса в данном случае, были системное воспаление, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность и метаболические нарушения.

Больной К., 62 года

Доставлен бригадой СМП. Инвалид 2 группы, пробыл в стационаре 5 койко-дней.

Повод для обращения за медицинской помощью (жалобы): *нарушение сознания, заторможенность, увеличение живота в размерах. Диагноз направившего учреждения: цирроз печени, алкогольной этиологии, печеночная энцефалопатия, асцит. Терапия на догоспитальном этапе не проводилась.*

Anamnesis morbi: *длительное время злоупотреблял алкоголем, с 2010 года установлен диагноз цирроза печени, дважды стационарное лечение по поводу декомпенсации, нарастания асцита. Наблюдается у терапевта в городской поликлинике по месту жительства. В течение трех дней появилось нарушение уровня сознания по типу сопора, в связи с чем госпитализирован в стационар.*

Anamnesis vitae: *много лет страдает гипертонической болезнью, без регулярной терапии, в 2008 году перенес инфаркт миокарда.*

Status praesens: состояние тяжелое. Пациент заторможен. Достаточного питания. Кожные покровы бледные, обычной влажности. Отеки ног. Температура тела 36,4° С. Умеренный диффузный теплый цианоз лица, туловища и конечностей. Лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка нормостенической формы. Видимых деформаций позвоночника и суставов нет. Межреберные промежутки расширены. Одышки в покое нет. Область сердца визуально не изменена. АД 130/80 мм.рт.ст., ЧСС до 100 ударов в минуту, ритм неправильный. Дефицита пульса нет. Язык бледно-розового цвета, влажный, обложен налетом. Живот увеличен в объеме за счет свободной жидкости. Мочеиспускание затруднено, установлен мочевого катетер. Болезненности грудной клетки нет. Эластичность грудной клетки умеренно снижена. Голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон, больше слева. Усиленный разлитой верхушечный толчок в V межреберье на 2 см латеральнее левой срединно-ключичной линии. Усиленный сердечный толчок. Патологической пульсации над проекцией магистральных сосудов нет. Живот мягкий, безболезненный. Почки не пальпируются. Область почек безболезненна. Тупой перкуторный звук над всей поверхностью левого легкого. Справа — ясный легочный звук с притуплением над нижними отделами правого легкого. Эскурсия нижнего края правого легкого составляет 4 см. Изменений границ правого легкого нет. Расширение поперечника сердца за счет смещения правой границы его относительной тупости вправо на 1 см, а левой — на 2 см латеральнее левой срединно-ключичной линии. Дыхание жесткое, влажные хрипы в нижних отделах с обеих сторон, уменьшающиеся после откашливания. Бронхофония ослаблена с обеих сторон, больше слева. Тоны сердца приглушены, ритм правильный.

Основное заболевание: *Цирроз печени, класс «С» по Чайлд-Пью (К 70.3).*

Фоновое заболевание: *Алкогольная висцеропатия: алкогольная полинейроэнцефалопатия (G 62.1), алкогольный панкреатит (К 86.0), алкогольная кардиомиопатия (I 42.6). Сахарный диабет 2 типа, декомпенсация (E 11.2).*

Осложнения: *Портальная гипертензия (К 76.6). Асцит (R 18). Гепатоцеллюлярная недостаточность (К 70.4). Гепаторенальный синдром (К 76.7). Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение (К 92.2). Постгеморрагическая анемия (D 62). Печеночная энцефалопатия (G 92). Диабетическая нефропатия (N 08.3). Мерцательная аритмия (I 48).*

Сопутствующие заболевания: *ИБС: постинфарктный кардиосклероз (I 25.2). Атеросклероз аорты, коронарных и церебральных артерий (I 25.1). Гипертоническая болезнь III стадии с поражением сердца (I 11.9). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (N 40).*

Типовыми патологическими процессами, способствующими развитию тяжелой коморбидности, в представленном случае были интоксикация, метаболические нарушения, системное воспаление, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность.

Больной Л., 74 года

Доставлен бригадой СМП. Инвалид 2 группы, пробыл в стационаре 24 койко-дня.

Повод для обращения за медицинской помощью (жалобы): *боли умеренной интенсивности в эпигастральной области, тошнота, увеличение живота в размерах, учащенное*

сердцебиение, одышка в покое. Диагноз направившего учреждения: хронический калькулезный холецистит, обострение, хронический панкреатит, хронический гастродуоденит, полипы толстой кишки, b1 предстательной железы (2010 г.), комбинированное лечение, артериальная гипертензия 2 степени, гипертоническая болезнь I стадии, прободение язвы желудка с ушиванием (1959 г.) *Терапия на догоспитальном этапе: холод на живот (криопакеты), sol. No-spa 2,0 в/м.*

Anamnesis morbi: длительное время страдает хроническим панкреатитом, хроническим гастродуоденитом. Более 5 лет назад диагностирована ЖКБ: Хронический калькулезный холецистит. Эпизодов желтухи не было. Регулярно наблюдается у участкового терапевта.

Настоящее ухудшение развилось около недели, когда появились боли в эпигастральной области, увеличение живота.

Anamnesis vitae: многолетняя артериальная гипертензия, максимальный уровень 150/90 мм рт.ст., привычный уровень 120/80 мм рт.ст., без регулярной гипотензивной терапии. Многолетний сахарный диабет 2 типа, компенсированный диетой. В молодости перенес переломы ребер справа. 1959 год — ушивание перфоративной язвы желудка. 1971 год — резекция межпозвоночного диска. 2006 год — удаление меланомы кожи передней брюшной стенки. 2010 год — билатеральная орхиэктомия с курсами лучевой и гормональной терапии по поводу рака предстательной железы.

Status praesens: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Пациент адекватен, контактен, правильно ориентирован в месте, времени и собственной личности. Температура тела 36,8° С. Питание пониженное. Кожные покровы физиологической окраски и влажности, чистые. На коже правого плеча черный невус. Тургор кожи снижен. Послеоперационные рубцы передней брюшной стенки, поясничной области. Цианоз губ. Отеки стоп и голеней. Варикозное расширение вен голеней. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Видимых деформаций опорно-двигательного аппарата нет. Грудная клетка нормостенической формы, симметрично участвует в акте дыхания. Межреберные промежутки не расширены. Одышка в большей степени инспираторного характера в покое до 19–21 в 1 минуту. Область сердца визуально не изменена. ЧСС 96 в минуту, ритм правильный. АД 130/80 мм рт.ст. Язык бледно-розового цвета, чистый, подсушен. Живот симметричный, участвует в дыхании, вздут, увеличен за счет асцита. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча без патологических примесей. Дизурии нет. Грудная клетка при пальпации безболезненная, эластичность умеренно снижена. Голосовое дрожание усилено в нижних отделах правого легкого. Усиленный разлитой верхушечный толчок в V межреберье на 1 см латеральнее от левой срединно-ключичной линии. Сердечный толчок не определяется. Эпигастральная пульсация отсутствует. Патологической пульсации над проекцией магистральных сосудов нет. Живот напряжен, безболезненный при пальпации в эпигастральной области. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Печень не увеличена. Почки и мочевой пузырь не пальпируются. Область почек безболезненна. Притупление ясного легочного звука над нижними отделами правого легкого. Экскурсия нижнего края правого и левого легких составляет 5 см. Изменений топографических границ легких нет. Расширение левой границы относительной тупости сердца на 1 см

латеральнее от левой срединно-ключичной линии. Границы абсолютной тупости сердца не изменены. Нижний край печени не выступает из-под реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный. Ослабление везикулярного дыхания над нижними отделами правого легкого. Ниже угла правой лопатки выслушивается фокус влажных мелкопузырчатых хрипов, ослабевающих на вдохе. Бронхофония усилена над нижними отделами правого легкого. Тоны сердца приглушены, сердечный ритм правильный. Побочных шумов в сердце нет. Кишечные шумы ослабленные.

Основные заболевания: Рак предстательной железы (С 61), комбинированное лечение (лучевая, гормональная терапия, билатеральная орхиэктомия) (2010 г.) (У 84.2). ИБС: Постинфарктный кардиосклероз (I 25.2).

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, АГ III степени (I 11.9). Сахарный диабет II типа, средней тяжести, компенсация (E 11.2).

Осложнения: метастатическое поражение костей таза (С 79.5), позвоночника (С 79.5), брюшины (С 78.6), метастатический асцит (С 78.6). ТЭЛА (I 26.9). ХПН (N 18.9). Отек головного мозга (G 93.6).

Сопутствующая патология: Оперативное лечение по поводу меланомы передней брюшной стенки (2006 г.) (С 43.5). Состояние после оперативного лечения по поводу перфоративной язвы (1959 г.) (K 25.1). ЖКБ (K 80.2).

Типовыми патологическими процессами, способствующими формированию коморбидной патологии, в данном случае были паранеопластические процессы, метаболические нарушения, системное воспаление, гиперкоагуляция, атеросклероз, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность.

Больная О., 69 лет

Доставлена бригадой СМП. Пробыла в стационаре 12 койко-дней.

Повод для обращения за медицинской помощью (жалобы): повышение температуры тела до 38,0°С, боли в эпигастральной области, тошнота. Диагноз направившего учреждения: острый панкреатит, новообразование брюшной полости. Терапия на догоспитальном этапе: sol. Analgini 50% — 2,0 в/м.

Anamnesis morbi: Считает себя больной около 5 дней, когда стали нарастать вышеуказанные жалобы, в связи с чем была вызвана СМП. Около 8 лет страдает сахарным диабетом 2 типа, по поводу которого принимает пероральные сахароснижающие препараты.

Anamnesis vitae: Проживает одна. В поликлинику последние 5 лет не обращалась. Много лет назад выполнена диагностическая лапаротомия, причину не помнит. Кроме того, страдает многолетней гипертонической болезнью с максимальными цифрами АД 180/90 мм.рт.ст, без регулярной гипотензивной терапии.

Status praesens: состояние тяжелое. Пациентка контактна, адекватна, ориентирована. Больная избыточного питания. Кожные покровы чистые, обычной влажности. Грыжевое выпячивание передней брюшной стенки. Тургор кожи снижен. Температура тела 38,4°С. Пастозность голеней. Цианоза нет. Лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка гипер-

стенической формы. Видимых деформаций позвоночника и суставов нет. В легких перкуторно над всей поверхностью ясный легочный звук, аускультативно в нижних отделах справа выслушивается жесткое дыхание. Область сердца визуальнo не изменена. АД 150/90 мм.рт.ст., ЧСС до 100 ударов в минуту. Дефицита пульса нет. Язык бледно-розового цвета, сухой, обложен налетом. Живот увеличен в объеме за счет чрезмерного развития подкожной жировой клетчатки. Стул — частые запоры. Область почек визуальнo не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Учащенное мочеиспускание малыми порциями.

Основное заболевание: *Хроническая ишемия головного мозга, декомпенсация (I 67.2).*

Фоновое заболевание: *Сахарный диабет 2 типа, тяжелое течение (E 11.2). Ожирение III степени (E 66.9). Гипертоническая болезнь III стадии. АГ 3 степени (I 11.9).*

Осложнения: *Диабетический нефроангиосклероз (N 08.3). ХПН, терминальная стадия (N 18.9). Гемодиализ. Острые эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (K 92.2). Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение (K 92.2). Постгеморрагическая анемия, средней тяжести (D 62). Отек головного мозга (G 93.6).*

Сопутствующие заболевания: *Послеоперационная вентральная грыжа (K 43.0). ЖКБ (K 80.2). Хронический калькулезный холецистит (K 81.1). Жировой гепатоз (K 70.0).*

Типовыми патологическими процессами, приведшими к коморбидности, в данном случае были метаболические нарушения, системное воспаление, гиперкоагуляция, атеросклероз, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность.

Принципы диагностики и лечения коморбидности

Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения той или иной болезни. Данной категории больных необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологического статуса всех выявленных нозологических форм. При появлении каждого нового, в том числе маловыраженного симптома следует проводить исчерпывающее обследование с целью определения его причины. Также необходимо помнить, что коморбидность приводит к полипрагмазии, т.е. одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов, а поэтому снижает их комплаенс (приверженность к лечению). Кроме того, полипрагмазия, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов лекарственных препаратов.

Эти побочные эффекты не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку рассматриваются как проявление одного из факторов коморбидности и влекут за собой назначение еще большего количества лекарственных препаратов, замыкая «порочный круг».

Единовременное лечение нескольких болезней требует строгого учета сочетаемости препаратов и досконального соблюдения правил рациональной фармакотерапии, основанной на постулатах Е.М. Тареева «Каждое непоказанное лекарство противопоказано»

и Б.Е. Вотчала «Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще». Таким образом, значимость коморбидности не вызывает сомнений, но как же ее измерить у конкретного пациента, например у больной С., 73 лет, вызвавшей «Скорую медицинскую помощь» в связи с внезапно возникшей давящей болью за грудиной?

Из анамнеза известно, что много лет пациентка страдает ишемической болезнью сердца. Подобные болевые ощущения в груди у нее возникали и ранее, но всегда проходили через несколько минут после сублингвального приема органических нитратов. В данном случае прием трех таблеток нитроглицерина обезболивающего эффекта не дал. Из анамнеза известно, что больная дважды в течение последних десяти лет перенесла инфаркт миокарда, а также острое нарушение мозгового кровообращения с левосторонней гемиплегией более 15 лет назад. Кроме того, пациентка страдает гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией, миомой матки, желчнокаменной болезнью, остеопорозом и варикозной болезнью вен ног. Удалось выяснить, что больная регулярно принимает ряд гипотензивных препаратов, мочегонные и пероральные сахароснижающие средства, а также статины, антиагреганты и ноотропы. В прошлом больная перенесла холецистэктомию по поводу ЖКБ более 20 лет назад, а также экстракцию хрусталика по поводу катаракты правого глаза 4 года назад. Больная была госпитализирована в кардиореанимационное отделение многопрофильного стационара с диагнозом острого трансмурального инфаркта миокарда. В ходе обследования была выявлена умеренная азотемия, легкая гипохромная анемия, протеинурия и снижение фракции выброса левого желудочка.

Методы оценки коморбидности

В настоящее время существует 12 общепризнанных методов измерения коморбидности. Первыми способами оценки коморбидности стали система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) и индекс Kaplan-Feinstein, разработанные в 1968 и 1974 годах соответственно. Система CIRS, предложенная B.S. Linn, явилась революционным открытием, так как дала возможность практическим врачам оценивать количество и тяжесть хронических заболеваний в структуре коморбидного статуса их пациентов. Однако она не учитывала возраст больных и специфику болезней пожилого возраста, а поэтому спустя 23 года была пересмотрена M.D. Miller. Разновидность системы CIRS у пожилых больных получила название CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics). Правильное пользование системой CIRS подразумевает отдельную суммарную оценку состояния каждой из систем органов: «0» соответствует отсутствию заболеваний выделенной системы, «1» — легким отклонениям от нормы или перенесенным в прошлом заболеваниям, «2» — болезни, нуждающейся в назначении медикаментозной терапии, «3» — заболеванию, ставшему причиной инвалидности, а «4» — тяжелой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии. Система CIRS оценивает

Часть 2. Обилие болезней (полиморбидность)

коморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56. По мнению ее разработчиков, максимальные результаты не совместимы с жизнью больных. Пример оценки коморбидности представлен в *табл. 5*.

Таблица 5. ПРИМЕР ОЦЕНКИ КОМОРБИДНОСТИ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ CIRS

Заболевания пациентки С., 73 года	Баллы				
	0	1	2	3	4
Болезни сердца					X
Болезни сосудов (кровеносных и лимфатических)					X
Болезни крови (костного мозга, периферической крови)		X			
Болезни органов дыхательной системы	X				
Болезни органов чувств (глаз, носа, ушей, глотки)		X			
Болезни органов верхних отделов пищеварительной системы (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и желчного пузыря)			X		
Болезни органов нижних отделов пищеварительной системы (кишечника)	X				
Болезни печени	X				
Болезни почек			X		
Болезни органов мочеполовой системы		X			
Болезни органов опорно-двигательной системы (мышц, суставов, костей) и кожных покровов			X		
Болезни органов центральной и периферической нервной системы (головного мозга, спинного мозга)				X	
Болезни органов эндокринной системы и нарушения метаболизма (включая сахарный диабет и отравления)				X	
Психические нарушения	X				
Сумма баллов	23				

Таким образом, коморбидность больной С., 73 лет, может быть расценена, как средней тяжести (23 балла из 56), однако оценить прогноз пациентки не представляется возможным, из-за отсутствия интерпретации полученных результатов и их связи с рядом прогностических характеристик.

Индекс Kaplan-Feinstein был создан на основе изучения воздействия сопутствующих заболеваний на 5-летнюю выживаемость больных сахарным диабетом 2-го типа. В этой системе оценки коморбидности все имеющиеся заболевания и их осложнения в зависимости от выраженности органных поражений классифицируются на легкие, средние и тяжелые. При этом вывод о суммарной коморбидности делается на основе наиболее

декомпенсированной системы органов. Данный индекс дает суммарную, но менее подробную по сравнению с системой CIRS, оценку состояния каждой из систем органов: «0» — отсутствие болезни, «1» — легкое течение заболевания, «2» — заболевание средней тяжести, «3» — тяжелая болезнь. Индекс Kaplan-Feinstein оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 36. Пример оценки коморбидности представлен в *табл. 6*.

Таблица 6. ПРИМЕР ОЦЕНКИ КОМОРБИДНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ИНДЕКСА KAPLAN-FEINSTEIN

Заболевания пациентки С., 73 года	Баллы			
	0	1	2	3
Артериальная гипертензия			X	
Болезни сердца				X
Болезни сосудов				X
Болезни центральной и периферической нервной системы			X	
Болезни органов дыхательной системы	X			
Болезни почек		X		
Болезни печени	X			
Болезни пищеварительной системы		X		
Злокачественные новообразования	X			
Болезни опорно-двигательной системы			X	
Алкоголизм	X			
Разное			X	
Сумма баллов	16			

Таким образом, коморбидность больной С., 73 лет, может быть расценена как средней тяжести (16 баллов из 36), однако ее прогностическая значимость опять-таки не ясна ввиду отсутствия интерпретации общего балла, полученного по результатам суммирования заболеваний, имеющих у пациентки. Кроме того, очевидным недостатком этого способа оценки коморбидности является чрезмерная обобщенность нозологий и отсутствие в шкале большого количества болезней, которые, вероятно, следует отмечать в графе «разное», что уменьшает объективность и результативность этого метода.

Однако бесспорное преимущество индекса Kaplan-Feinstein перед системой CIRS заключается в возможности независимого анализа злокачественных новообразований и их тяжести.

Среди существующих сегодня систем оценки коморбидности наиболее распространены шкала ICED и индекс Charlson, предложенный для оценки отдаленного прогноза больных в 1987 году профессором Mary Charlson.

Часть 2. Обилие болезней (полиморбидность)

Данный индекс представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза летальности. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т.е. 50 лет — 1 балл, 60 лет — 2 балла) (табл. 7).

Таблица 7. ПРИМЕР ОЦЕНКИ КОМОРБИДНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ИНДЕКСА CHARLSON

Заболевания пациентки С., 73 года	Балл	
Инфаркт миокарда	1	X
Сердечная недостаточность	1	X
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1	X
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1	
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1	
Деменция	1	
Бронхиальная астма	1	
Хронические неспецифические заболевания легких	1	
Коллагенозы	1	
Язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки	1	
Цирроз печени без портальной гипертензии	1	
Сахарный диабет без конечно-органных поражений	1	
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2	X
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина > 3 мг %	2	X
Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2	X
Злокачественные опухоли без метастазов	2	
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2	
Лимфомы	2	
Цирроз печени с портальной гипертензией	3	
Злокачественные опухоли с метастазами	6	
Синдром приобретенного иммунодефицита	6	
Сумма баллов	9	

Таким образом, коморбидность больной С., 73 лет, согласно настоящей методике, соответствует легкой степени (9 баллов из 40). Основной отличительной особенностью и безоговорочным достоинством индекса Charlson является возможность оценки возраста

пациента и определения смертности больных, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах — 26%; при 3–4 баллах — 52%, а при сумме более 5 баллов — 85%.

К сожалению, представленная методика имеет некоторые недостатки — при расчете коморбидности не учитывается тяжесть многих болезней, а также отсутствует ряд прогностически важных заболеваний. Кроме того, сомнительно, что теоретически возможный прогноз пациента, страдающего бронхиальной астмой и хроническим лейкозом, сопоставим с прогнозом больного инфарктом миокарда и инфарктом головного мозга.

Некоторые из указанных недостатков индекса Charlson были исправлены R.A. Devo в 1992 году. В модифицированный индекс Charlson были добавлены хронические формы ишемической болезни сердца и стадии хронической сердечной недостаточности.

Индекс сосуществующих болезней ICED (Index of Co-Existent Disease) был первоначально разработан S. Greenfield для оценки коморбидности больных злокачественными новообразованиями, а в последующем нашел применение и у других категорий пациентов. Данный метод помогает в расчете продолжительности пребывания в стационаре и риска повторной госпитализации больного после проведенного хирургического вмешательства.

Для расчета коморбидности шкала ICED предлагает оценивать состояние пациента отдельно по двум компонентам: физиологическим и функциональным характеристикам. Первый компонент включает в себя 19 сопутствующих заболеваний, каждое из которых оценивается по 4-балльной шкале, где «0» — это отсутствие болезни, а «3» — ее тяжелая форма. Второй компонент оценивает влияние сопутствующих заболеваний на физическое состояние пациента. Он оценивает 11 физических функций по трехбалльной шкале, где «0» — это нормальная функция, а «2» — невозможность ее осуществления.

Проанализировав коморбидный статус больной С., 73 лет, с помощью наиболее востребованных международных шкал оценки коморбидности, мы получили принципиально различные результаты. Их неоднозначность и противоречивость в определенной степени затруднили наше суждение об истинной тяжести состояния больной и осложнили назначение рациональной фармакотерапии имеющихся у нее заболеваний. С подобными трудностями ежедневно сталкивается любой клиницист независимо от клинического опыта и осведомленности в области медицинской науки.

Более того, кроме разобранных в этой статье систем оценки коморбидности, в настоящее время существуют индексы GIC (Geriatric Index of Comorbidity, 2002), индекс FCI (Functional Comorbidity Index, 2005), и TIBI (Total Illness Burden Index, 2009), а также ряд шкал, позволяющих пациентам самостоятельно оценивать свою коморбидность. Анализ сопутствующей патологии пациента в том же клиническом случае с помощью этих индексов, несомненно, дал бы новые результаты, но при этом еще более запутал бы практического врача.

Как представляется авторам, основными препятствиями на пути внедрения систем оценки коморбидности в разносторонний лечебно-диагностический процесс является

их разрозненность и узкая направленность. Несмотря на разнообразие методов оценки коморбидности, вызывает беспокойство отсутствие единого общепринятого способа ее измерения, лишенного недостатков существующих методик. Отсутствие единого инструмента, созданного на основе колоссального международного опыта, а также методологии его использования не дает коморбидности «повернуться лицом» к практикующему врачу. При этом из-за разрозненности в подходах к анализу коморбидного статуса и отсутствия составляющих коморбидности в учебных программах медицинских вузов клиницисту неочевидно ее прогностическое влияние, что делает общедоступные системы оценки сопутствующей патологии неаргументированными, а поэтому и невостребованными.

Электронный документооборот: реалии практической медицины

Повсеместным внедрением информационных технологий уже никого не удивишь. Это необходимость современного мира. Сегодня трудно себе представить медицинское учреждение без компьютера и многой другой электронной аппаратуры. Однако успехи информатизации медицины пока не столь впечатляющи, как в других отраслях. К сожалению, только в 20% лечебно-профилактических учреждений в настоящее время существуют информационные системы, обеспечивающие эффективную деятельность медицинского персонала. В XXI веке этого явно недостаточно. В западной практике подобный показатель информатизации и «оцифровки» здравоохранения достигает 95%, что помогает европейским и американским клиницистам в своевременном получении данных о болезнях каждого пациента и делает доступной и элементарной возможность дистанционного проведения междисциплинарного консультирования больного врачами различных клиник. Эти очевидные преимущества медицинских информационных систем, посредством которых осуществляется ведение электронной медицинской документации, перед рутинной практикой второй половины XX века, включающей рукописное заполнение историй болезни, амбулаторных карт и других медицинских форм, способствовали разработке в РФ концепции модернизации здравоохранения. Согласно ей необходимо создание в стране информационно-аналитических систем (электронных библиотек, информационных сетей медицинских работников и экспертных систем), а также развитие технологий персонального мониторинга здоровья пациентов. Предполагается, что подобная практика была бы особенно востребована для отслеживания состояния здоровья отдельных категорий больных, в том числе сахарным диабетом и сосудистыми заболеваниями.

Однако доказанный и не вызывающий сегодня сомнений факт тяжелого коморбидного фона у большинства соматических больных делает значимость внедрения новых технологий в медицинскую практику еще более актуальной. Современная медицина немыслима без использования информационных технологий. Их применение позволяет повысить качество предоставления медицинских услуг — упростить запись на прием

к врачу, ведение медицинской карты, предоставления возможности получения высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи и решить множество вопросов, с которыми непосредственно сталкивается каждый. Основным элементом документооборота стационаров является медицинская карта больного, как краткий формализованный отчет о состоянии пациента в разных временных рамках. Современная история болезни — это отражение деятельности множества специалистов, протоколы большого количества проведенных исследований и анализов, многочисленные выписки из предыдущих мест амбулаторного и стационарного наблюдения больного, доступ к которым часто затруднен даже в пределах одного учреждения. Долгое время «бумажной» истории болезни не было альтернативы.

Физические ограничения такой формы стали тормозить ее применение и перестали отвечать целям и задачам современного практического здравоохранения. Введение же электронной истории болезни при множестве спорных аспектов, в том числе юридического характера, призвано выделить медицинскую проблему пациента ее основой. Важными преимуществами электронного документооборота являются отсутствие дублирования многих записей, повторения исследований, повышение объективности оценки состояния пациента, возможность использования полученных данных многими специалистами, упрощение получения информации о пациенте из компьютерного архива. Многократно повышаются диагностические возможности врача, складывается полноценная картина анамнеза больного, неопределимо удобство в отношении фиксации текущих наблюдений, позволяющих выстраивать диагностическую и лечебную концепцию. Кроме того, врач, не выходя из кабинета, сразу после проведения осмотра и каких-либо исследований, имеет возможность мгновенно ознакомиться с их результатами. Неоспоримо, что компьютеризация не ведет к непосредственному улучшению диагностики и лечения, но она открывает врачу возможности более эффективной и качественной работы, приводя к заветной цели опосредованно. Опыт последних лет показывает, что в лечебно-профилактических учреждениях, где информационные технологии уже внедрены, выше уровень преемственности между специалистами и диагностическими службами, а также лучше качество медицинского обслуживания больных. Сегодня открылась реальная перспектива повышения качества работы с пациентами за счет высвобождения значительной части рабочего времени, а информационные системы становятся неотъемлемой составляющей организации лечебно-диагностического процесса. Однако необходимы определенные требования к обеспечению бесперебойной работы этих систем, для чего предусмотрены специализированные службы их сопровождения и технической поддержки. При этом, как бы технически трудным и трудоемким не было поддержание работы инновационных методик, основным и непосредственным их участником — «краеугольным камнем» является врач, обладающий обширным опытом, высокой квалификацией и достаточной подготовкой для работы в новых условиях работы поликлиники или стационара.

Данная подготовка заключается в освоении информационных технологий посредством приобретения навыков и знаний основ работы с компьютером. В связи с этим

становится очевидной необходимость усовершенствования практического врача в сфере компьютеризации. Наиболее трудоемким процессом в современной медицине является сбор анамнеза. Многовековая практика показывает, что наиболее ценны данные, собранные непосредственно при беседе врача с пациентом, т.е. «у постели больного».

Однако изложение собранной информации и дальнейших результатов осмотра, ежедневных дневников, этапных и выписных эпикризов на бумаге вызывает негатив у абсолютного большинства врачей. Так называемая «бумажная работа» поглощает немалое количество времени и вызывает психологический дискомфорт. Нужно ли еще раз говорить о том, что драгоценное время, потраченное на осуществление бумагооборота, могло бы пойти на более важную, интеллектуальную и творческую работу с пациентом?

Больным местом информатизации в целом и в медицине в частности является отсутствие у пользователей современных технологий навыков быстрого, безошибочного и качественного набора текста с клавиатуры, что служит основным препятствием перехода на цифровые носители, вновь вызывая негативные эмоции. Поэтому врачи, привыкшие писать авторучкой, не вспоминая ежесекундно внешний вид той или иной буквы, как того требует ввод информации с клавиатуры, озадачены неотвратимой перспективой всеобщей информатизации. С целью определения уровня подготовки практических врачей в реформе в сфере здравоохранения, а в частности к возможности работы с электронной историей болезни, на базе одного из крупных стационаров СМП Москвы нами было проведено небольшое исследование.

Наш непосредственный интерес был сосредоточен на скорости заполнения медицинской документации, а именно — на установке времени, затраченного клиницистами на изложение на бумаге данных первичного осмотра пациента. В исследование вошли 50 врачей, которые были разделены на пять групп. Первую группу составили 10 молодых специалистов (средний возраст $23,3 \pm 1,2$ года) профессионально владеющих навыками набора с клавиатуры. Во вторую группу вошли 20 клиницистов, некоторое время назад отказавшиеся от заполнения медицинской документации вручную, однако не владеющие в совершенстве навыками печати.

Внутри данной группы в зависимости от возраста врачей были сформированы две равночисленные подгруппы. Средний возраст первой подгруппы составил $27,8 \pm 3,6$ лет, а второй — $39,7 \pm 4,1$ лет. Наконец, в третью группу было включено еще 20 врачей, традиционно заполняющих медицинскую документацию рукописно. Внутри третьей группы в зависимости от возраста врачей также были сформированы две равночисленные подгруппы. Средний возраст первой подгруппы составил $26,9 \pm 2,1$ лет, а второй — $45,7 \pm 3,9$ лет (табл. 8).

По данным отдела кадров, средний возраст клиницистов, работающих в данном стационаре, составляет 47 лет. При этом, по полученным авторами данным, приверженцами рукописного способа заполнения медицинской документации в основном являются врачи старше 40 лет, т.е. подавляющее большинство.

Таблица 8. ИССЛЕДУЕМЫЕ ГРУППЫ КЛИНИЦИСТОВ

Группа, количество участников	Характеристика группы	Средний возраст
«Группа 1» (n=10)	Профессиональный набор текста	23,3±1,2 года
«Группа 2а» (n=10)	Любительский набор текста	27,8±3,6 года
«Группа 2б» (n=10)	Любительский набор текста	39,7±4,1 года
«Группа 3а» (n=10)	Рукописный способ заполнения	26,9±2,1 года
«Группа 3б» (n=10)	Рукописный способ заполнения	45,7±3,9 года

С помощью обычного секундомера было определено среднее время, затраченное на написание первичного осмотра пациента. Необходимо отметить, что мы оценивали технику набора текста и рукописного способа заполнения истории болезни, не учитывая время, потраченное клиницистами на обдумывание и анализ полученной медицинской документации. Данные о временных затратах врачей представлены в *табл. 9*.

Таблица 9. СРЕДНЕЕ ВРЕМЯ НАПИСАНИЯ ПЕРВИЧНОГО ОСМОТРА ПАЦИЕНТА

Группа, количество участников	Среднее время одного участника	Среднее время группы
«Группа 1» (n=10)	375	3750
«Группа 2а» (n=10)	738	7380
«Группа 2б» (n=10)	1207	12070
«Группа 3а» (n=10)	1132	11320
«Группа 3б» (n=10)	963	9630

Как видно из представленных в таблице данных, наименьшее количество времени на написание первичного осмотра больного тратят врачи, профессионально владеющие навыками набора текста с клавиатуры, а наибольшее — врачи-«любители» старшей возрастной группы. При этом скорость их ручного письма значительно отличается от машинного набора текста. Таким образом, на изложение одного первичного осмотра технически «неподкованные» молодые клиницисты-«любители» тратят на 363 секунды (в 1,9 раз) больше, а врачи-«рукописцы» — на 757 секунд (в 3,1 раз) больше профессионалов.

В старшей возрастной группе данные менее утешительные. Время фиксации на бумаге результатов первичного осмотра опытным клиницистом-«любителем» составляет на 832 секунды (в 3,3 раза) дольше врача-«профессионала». В течение одного рабочего дня среднестатистический врач делает и записывает 1,73 первичных осмотра. Среднее количество первичных осмотров за пятидневную рабочую неделю составляет около 6,5, за месяц — около 39,8, а за год — примерно 477,5 первичных осмотров.

Данные о ежедневных, еженедельных, ежемесячных и ежегодных временных затратах одного врача во время оформления одного лишь первичного осмотра пациента представлены в *табл. 10*.

Таблица 10. ВРЕМЕННЫЕ ЗАТРАТЫ ОДНОГО ВРАЧА НА ОФОРМЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ОСМОТРА

Группа	Среднее время, затраченное одним врачом			
	В день	в неделю	в месяц	в год
«Группа 1»	649	3245	14927	179124
«Группа 2а»	1277	6385	29371	353452
«Группа 2б»	2088	10440	48024	576288
«Группа 3а»	1958	9790	45034	540408
«Группа 3б»	1666	8330	38318	459816

Из таблицы следует, что максимально большое количество времени в день на оформление первичных осмотров больных затрачивают либо молодые врачи, предпочитающие писать авторучкой, либо опытные врачи, на любительском уровне с помощью «двупальцевого» набора текста с клавиатуры, оформляющие данный медицинский документ. Общая информация о временных затратах неподготовленных клиницистов по сравнению с показателями врачей, владеющих методом «слепой печати», представлена ниже (*табл. 11*).

Таблица 11. РЕГУЛЯРНЫЕ ВРЕМЕННЫЕ ПОТЕРИ ОДНОГО ВРАЧА

Группа	Среднее время, затраченное одним врачом							
	в день		в неделю		в месяц		в год	
	сек.	мин.	сек.	мин.	сек.	мин.	сек.	мин.
«Группа 1»	649	10,5	3245	54	14927	249	179124	2985
«Группа 2а»	628	10	3140	52	14444	241	174328	2906
«Группа 2б»	1439	24	7195	120	33097	552	397164	6619
«Группа 3а»	1309	22	6545	109	30107	502	361284	6021
«Группа 3б»	1017	17	5085	85	23391	390	280692	4678
Средняя потеря	1098	18	5491	92	25260	421	303367	5056

Как следует из этой таблицы, за один рабочий день молодые врачи-«любители», не владеющие профессиональными навыками набора текста с клавиатуры, теряют около 10 минут (628 секунд), опытные врачи-«любители» — около 24 минут (1439 секунд), молодые врачи-«рукописцы» — примерно 22 минуты (1309 секунд), а опытные врачи-«рукописцы» — приблизительно 17 минут (1017 секунд).

За рабочую неделю временные потери составляют около 52, 120, 109 и 85 минут соответственно. За рабочий месяц потеря во времени составляет примерно 241 минуту (4 часа), 552 минуты (9 часов), 502 минуты (8 часов) и 390 минут (6,5 часов) соответственно. Более того, за рабочий год один врач теряет около 2906 минут (48 часов), 6619 минут (110 часов), 6021 минут (100 часов) и 4678 минут (78 часов) соответственно.

Таким образом, средняя временная потеря одного среднестатистического клинициста, не владеющего профессиональным навыком набора текста с клавиатуры, в день составляет 1098 секунд (18 минут), в неделю — 5491 секунду (92 минуты; 1,5 часа), в месяц — 25 260 секунд (421 минуту; 7 часов), а в год — 303 367 секунд (5056 минут; 84 часа).

После проведения нехитрых математических расчетов и экстраполировав полученные данные на весь врачебный штат отдельно взятого лечебно-профилактического учреждения (n=237), авторы получили результаты, представленные в *табл. 12*.

Таблица 12. РЕГУЛЯРНЫЕ ВРЕМЕННЫЕ ПОТЕРИ ВРАЧЕЙ ИССЛЕДУЕМОГО ЛПУ И СТРАНЫ В ЦЕЛОМ

Группа, количество участников	Среднее время, затраченное врачами на оформление первичного медицинского осмотра пациента							
	в день		в неделю		в месяц		в год	
	мин.	ч.	мин.	ч.	мин.	ч.	мин.	ч.
Врачи исследуемого ЛПУ (n=237)	4337	72	21804	363	99777	1663	1198272	~19971

Представленные в таблице данные потрясают своим размахом, так как временные потери от рутинной работы в разы превышают длительность рабочего дня, недели, месяца или года. При этом все безвозвратно ушедшие секунды недополучили больные люди, будь то соматически неотягощенные молодые пациентки гинеколога или тяжелые коморбидные больные с обилием предикторов грозных осложнений и высоким риском развития неблагоприятных событий, являющиеся повседневной практикой терапевта.

Резюмируя проведенное авторами исследование, можно заключить, что «слепой» метод машинописи аксиоматично необходим в практической деятельности врача. Помимо колоссальной экономии времени, владение этим профессиональным навыком позволяет снять эмоциональное напряжение врача, которое обычно сопровождает работу за компьютером при необходимости набора текста. Способ «слепой» печати уменьшает нагрузку на зрение, делая не нужным постоянный перевод взгляда с монитора на клавиатуру и обратно, уменьшает количество ошибок и делает работу клинициста более производительной и комфортной. Таким образом, обладать навыком «слепой» печати выгодно. Сегодня данной методике учат в школе, но и старшему поколению, не получившему подобного образования, в настоящее время доступно множество простых подручных средств обучения (курсы машинописи, клавиатурные тренажеры, электронные программы, книги), которые при наличии желания обучающегося делают эту задачу лег-

коразрешимой. Однако принцип, заложенный в основе всех этих методов, один — выработка мышечной памяти пальцев рук.

Предметом обучения пользователей компьютеров является не расположение букв и клавиш на клавиатуре, которое само по себе достаточно просто, а тренировка точных, выверенных и целенаправленных движений пальцев, которые необходимо соединить в подсознании с определенной буквой или знаком. Еще раз подчеркнем, что методика самообучения достаточно проста, необходимо лишь несколько минут в день на тренировку и желание сэкономить время и улучшить ежедневный рабочий процесс в скором будущем. Проведя краткий обзор существующих методик, авторами был выбран клавиатурный тренажер «VerseQ», как предназначенный для пользователей любого уровня, имитирующий виртуального преподавателя, обладающий приятным и ненавязчивым интерфейсом и тренирующий скорость и качество набора текста. Наш субъективный выбор не претендует на звание абсолютного, однако в существующих условиях труда врача и его плотном графике работы он оказался оптимальным. В продолжение данного исследования на базе того же столичного стационара авторами запланирован и инициирован пилотный проект обучения клиницистов методу «слепой» печати. Хочется надеяться, что данное организаторское решение поможет приобрести клиницистам столь нужный в профессиональной деятельности навык, а лечебно-профилактическому учреждению в целом улучшить качество своей работы.

«Специалист подобен флюсу — полнота его односторонняя», — писала когда-то группа авторов, скрывавшаяся под псевдонимом Козьмы Пруtkова, а потому сегодня назрел вопрос проведения обобщающего фундаментального исследования коморбидности, ее свойств и закономерностей, а также ассоциированных с ней явлений и феноменов — исследования у постели больного и у секционного стола. Итогом этой работы должно стать создание универсального инструмента, позволяющего практическому врачу беспрепятственно и необременительно оценивать структуру, тяжесть и возможные последствия коморбидности, проводить целенаправленное обследование больных и назначать им адекватное лечение.

Глава 7. НЕКОТОРЫЕ ЧАСТНЫЕ ВАРИАНТЫ КОМОРБИДНОСТИ

Артериальная гипертензия и атеросклероз

Наиболее распространенными заболеваниями в пожилом и старческом возрасте являются ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. Несмотря на этиологическое единство двух данных болезней, очень важным для понимания их развития является вопрос о взаимном влиянии гипертонических состояний на развитие и течение атеросклероза и атеросклероза на развитие и течение АГ. Влияние АГ на атеросклеротический процесс прослеживается особенно явно в экспериментальных условиях. К.Г. Волкова и В.С. Смоленский практически одновременно установили, что АГ в значительной мере способствует развитию и прогрессированию экспериментального атеросклероза у кроликов. При почечно-ишемической форме гипертонии липоидоз усиливается, становится более распространенным, правда, это прослеживается не всегда (в серии наблюдений В.С. Смоленского только в половине опытов).

Более выраженные изменения и липоидоз проявляются в условиях создания «коарктационной» модели гипертонии, т.е. при повышении артериального давления в аорте выше места искусственного сужения. Эти результаты убеждают в том, что само по себе повышение артериального давления усиливает липоидоз стенки артерий в местах повышения давления, т.е. играет роль сам прессорный гемо- (или гидро-) динамический фактор. Эти опыты на новом уровне подтверждают данные Н.Н. Аничкова, который получал резкое усиление холестеринового атеросклероза аорты в условиях повышения в ней давления посредством сдавливания особым пелотом, а также при периодическом подвешивании кроликов за задние лапы (стремясь этим усилить давление в грудной части аорты). Н.Н. Аничков настолько ясно констатировал значение этого фактора в развитии атеросклероза, что предложил «комбинационную» теорию атеросклероза, в которой выступало значение сочетания в патогенезе болезни двух факторов — холестеринового и механического (т.е. повышения артериального давления). В пользу стимулирующей роли повышения артериального давления говорят и патологоанатомические данные.

Они устанавливают, во-первых, что атеросклероз сильнее развивается по артериальному руслу в местах большего давления или трения крови — в углах отхождения артерий, изгибов их, сужения просвета; во-вторых, что атеросклероз при повышении артериального давления развивается даже в таких сосудистых областях, в которых он обычно не наблюдается; примером может служить атеросклероз легочной артерии, возникающий в условиях гипертонии малого круга различной природы; в-третьих, что атеросклероз по-

ражает у разных людей те артериальные области, которые испытывают по условиям работы большую механическую нагрузку — влияние более высокого артериального давления, примером чего служит атеросклероз периферических сосудов, чаще встречающийся у рабочих физического труда, атеросклероз мозговых сосудов, чаще наблюдающийся у математиков и бухгалтеров, атеросклероз в сосудах левой половины тела у левшей и т.п.; в-четвертых, наконец, как это подробно было изложено раньше, гипертоническая болезнь весьма часто сочетается с атеросклерозом, особенно коронарным, что может говорить об усиливающем атеросклероз влиянии повышения артериального давления (в то время как гипотония, т.е. длительное низкое артериальное давление наследственно-конституционального или нервно-эндокринного происхождения, исключительно редко сочетается с атеросклерозом, особенно коронарным).

Зависит ли усиливающее атеросклероз влияние гипертонии только от механического, гидродинамического действия или имеются и другие стороны этого влияния? Гидродинамическим воздействием можно объяснить усиление многих патогенетических звеньев атеросклероза: повышение сосудистой проницаемости, усиление фильтрации плазмы, а с ней вместе и взвешенных в ней липидов и липопротеинов, через сосудистые мембраны (интиму и эластическую оболочку), усиление повреждения липоидами этих мембран, так же как и межуточного вещества, разволокнение коллагеновых и эластических волокон, увеличение импрегнации кальцием, развитие интрамуральных геморрагий и тромбозов и т.п. Не исключается, однако, что гипертония создает и другие условия, дополнительно нарушающие трофику сосудистой стенки.

Одним из таких условий может быть спазм, resp., длительное сокращение, при артериальной гипертонии *vasa vasorum* стенок крупных артерий, в частности аорты, наподобие тех изменений, которые в свое время получал при впрыскивании адреналина З.Ф. Орловский (1905), воспроизводя некрозы стенки аорты с последующим склерозом типа Жозюэ.

С.С. Вайль (1939) много внимания уделял нарушениям функции *vasa vasorum* при гипертонии; возможно, что эти нарушения играют известную роль как фактор, усиливающий атеросклероз; здесь же можно указать на мнение Duguid о значении данного фактора в усиливающих атеросклероз влияниях внутрисклеральных кровоизлияний и тромбозов.

А.Л. Мясников считал очень значительной роль нарушений тонуса *vasa vasorum* при гипертонической болезни в плане развития или усиления атеросклеротического процесса: этот трофический фактор, возможно, имеет не меньшее значение, чем механический. Кроме того, представляется возможным считать, что тонус сосудистой стенки, ее мышечной оболочки повышен при гипертонии отнюдь не только на уровне мелких артерий, но также и крупных (как это вытекает из ангиографических исследований, показывающих функциональное сужение просвета сосуда при гипертонии даже на уровне магистральных сосудов); в подобных условиях приходится считаться со вторичным неблагоприятным влиянием указанных тонических сокращений крупных артериальных стенок на трофику их интимы. Гипертонические состояния могут способствовать раз-

витию атеросклероза и путем усиления влияния нервного механизма, лежащего в основе его патогенеза.

Речь идет не только об общих нейрогенных факторах, лежащих в основе этиологии как той, так и другой болезни, но и о вторичном влиянии возникающих при гипертонии нервных нарушений в виде расстройств мозгового кровообращения и питания тех отделов мозга, которые имеют отношение к метаболизму липидов и трофике сосудистой стенки (что и может способствовать развитию атеросклероза).

Если вслед за А.А. Остроумовым мы утверждаем, что неврозы способствуют атеросклерозу, то в это утверждение не следует вкладывать лишь гемодинамическое содержание (т.е. объяснять это влияние только механически). Следует считаться и с его трофическим содержанием (т.е. влиянием невроза на те отделы мозга, которые имеют отношение к метаболическим процессам при атеросклерозе). Возможно, что гиперхолестеринемия, которая наблюдается при гипертонической болезни, служит одним из проявлений центральных нарушений липидного обмена; она, в свою очередь, может являться одним из факторов, способствующих развитию атеросклероза при гипертонии.

Особенное же значение имеет симпато-адреналовая гиперфункция, свойственная гипертонической болезни. Именно она во многом определяет, как мы видели, склонность к развитию таких форм атеросклероза, как коронарная, с ее склонностью к практически наиболее важным для клиники проявлениям — грудной жабе и инфаркту миокарда. Наряду с влияниями, усиливающими атеросклероз, артериальная гипертония может в определенных условиях оказывать в небольшой степени и противоположное, тормозящее атеросклероз, действие. Такое влияние, по-видимому, имеет недостаточность почек, если она развивается при гипертонии.

Во всяком случае почечные формы гипертонии отнюдь не так часто сочетаются с атеросклерозом, как гипертоническая болезнь. Анализируя данные о частоте атеросклероза при почечной и «эссенциальной» гипертониях (Н.А. Ратнер, 1962), можно отметить существенную разницу в отношении частоты атеросклероза при этих двух формах артериальной гипертонии, и она не зависит от уровня артериального давления. Особенно следует указать на относительную редкость выраженного атеросклероза, особенно коронарного, при хронических гломерулонефритах и пиелонефритах, несмотря на характерное для них повышение артериального давления, в то время как эндокринные формы гипертонии (например, при феохромоцитоме) имеют склонность к сочетанию с атеросклерозом не меньшую, нежели гипертоническая болезнь. Создается также впечатление, что азотемические состояния тормозят свежие отложения липидов в сосудистой стенке (хотя механизм этого действия до конца не ясен). Наконец, после мозгового инсульта, вызванного гипертонией, нередко наблюдается снижение содержания в крови холестерина, что может также ослабить прогрессирование липоидоза.

Влияние атеросклероза на артериальную гипертонию можно видеть в разных направлениях. Прежде всего артериальная гипертония может быть вызвана некоторыми локализациями атеросклероза. Если некоторые локализации атеросклероза могут быть причиной гипертонических состояний (в таких случаях гипертония должна быть истол-

кована как вторичная, симптоматическая), то, разумеется, эти формы атеросклероза могут и усиливать развитие первичной «эссенциальной» гипертонии (т. е. гипертонической болезни).

Одной из таких локализационных форм атеросклероза является атеросклероз главных почечных артерий. Атеросклероз крупных почечных артерий (одно- или двусторонний) приводит к ишемии почечной ткани и развитию почечной гипертонии по типу Гольдблатта. Если он возникает уже в условиях гипертонической болезни, то, как мы видим, это нередко в клинической практике приводит к резкому усилению гипертонии, которая становится более стойкой и уже плохо поддающейся гипотензивной терапии. В том же направлении влияет и атеросклероз брюшной части аорты, если он располагается в устьях отходящих от нее почечных артерий.

Второй локализацией атеросклероза, способствующей развитию гипертонии, является синокаротидная зона. Уже говорилось, что при атеросклерозе сонных артерий может выключаться тот депрессорный рефлекторный прибор, который заложен в каротидном гломусе. В качестве примера можно привести наблюдение А.Л. Мясникова за больным 52 лет с кальцинозом у места отхождения внутренней сонной артерии от общего ствола, у которого на протяжении последнего года отмечались повторяющиеся по нескольку раз в день кратковременные подъемы артериального давления (как систолического, так и диастолического), а уровень артериального давления весьма значительно варьировал. На высоте резкого подъема давления иногда возникали ангинозные боли в сердце; электрокардиограмма показывала в эти периоды преходящие признаки коронарной недостаточности. Раньше артериальное давление было совершенно нормальным, болей не наблюдалось.

По мнению А.Л. Мясникова, в этом случае появление столь своеобразных подъемов артериального давления можно было поставить в связь с нарушением депрессорного прибора в результате развития обызвествленного атеросклеротического очага в стенке сонной артерии (боли же в сердце могли быть связаны с параллельным коронарным атеросклерозом; их появление провоцировалось подъемами артериального давления, создававшими нагрузку на левый желудочек). Возможно и развитие — или по крайней мере усиление — обычной, постоянной гипертонии при подобной локализации атеросклероза.

Известно, что при каротидном синдроме, как уже говорилось, в большинстве описанных случаев имеется выраженная склонность к повышению артериального давления: в одних случаях только в острые периоды развития этого синдрома, в других — в виде постоянного фона, на котором периодически возникает «синдром каротидного синуса». Следует учитывать и другой центральный механизм, а именно возникающую при атеросклерозе сонных артерий артериальную гипертонию длительного течения. Речь идет о тех ишемических нарушениях мозга, которые иногда возникают при каротидном атеросклерозе; как уже говорилось, ишемия мозговой ткани является одним из важных факторов возникновения нейрогенной гипертонии. Важная роль данного механизма может быть подчеркнута некоторыми случаями стойкой артериальной гиперто-

нии при атеросклерозе, тромбозе и аневризме сонных артерий, выявляемых ангиографическим методом.

Атеросклероз аорты может вызывать усиление или возникновение повышенного артериального давления двумя путями. С одной стороны, он, как и атеросклероз других магистральных артерий, нарушая эластические свойства артериальных стенок, приводит к повышению уровня систолического давления при некотором снижении диастолического, это влияние, конечно, может лишь «деформировать» уровень артериального давления, но к развитию гипертонической болезни имеет лишь косвенное отношение. С другой стороны, в аортальных стенках, так же как и во внутренней сонной артерии, заложены рецепторные приборы (связанные с аортальным нервом), и, согласно учению К. Гейманса, возникающее в этих условиях изменение физико-химических свойств мышечной оболочки может обуславливать ослабление физиологического депрессорного рефлексогенного аппарата и приводить к повышению как диастолического, так и систолического давления.

Lian подчеркивал значение атеросклероза аорты как патогенетического фактора артериальной гипертонии в пожилом и старческом возрасте. С его точки зрения, выраженное возрастное предрасположение и развитие гипертонии объясняются именно частотой и интенсивностью склероза аорты (и частично других крупных артерий) в этом возрасте. Если стать на эту точку зрения, значительная часть случаев «эссенциальной» гипертонии должна быть выделена как особая разновидность симптоматической (вторичной) гипертонии.

В некоторых статистиках зарубежных авторов наряду с нефрогенной, эссенциальной, злокачественной и другими видами артериальных гипертоний выделяется и так называемая склеротическая гипертония в только что изложенном понимании («аортально-склеротическая форма»). Из отечественных авторов, планомерно занимавшихся изучением так называемой склеротической гипертонии, следует в первую очередь назвать А.З. Цфасмана. Наконец, имеется еще одна важная локализация атеросклероза, которая может вызывать или усиливать артериальную гипертонию, это церебральная. Ишемия некоторых отделов мозга, по экспериментальным данным, может сопровождаться развитием гипертонии. Так, в ряде подобных опытов церебрально-ишемическая гипертония вызывалась наложением лигатур на артерии, питающие мозг.

Можно предположить, что эта экспериментальная гипертония является прототипом тех гипертонических состояний, которые развиваются при атеросклерозе мозговых артерий у человека. Одним из механизмов патогенеза такой гипертонии служит нарушение функции того отдела мозга, в котором заложены сосудодвигательные центры. Клиницистам известны больные, не страдавшие гипертонией, у которых сразу же после инсульта на почве атеросклеротического тромбоза или кровоизлияния в мозг резко повышается артериальное давление.

Довольно часто у больных, у которых до инсульта артериальное давление было либо нормальным, либо лишь умеренно повышенным, сразу вслед за мозговой катастрофой резко повышалось обычно на 1–2, иногда на 3–5 дней, а потом снижалось, иногда до

нормы. Даже если предположить, что это были больные гипертонической болезнью в ее неустойчивой и не зашедшей далеко форме (а инсульт считать проявлением атеросклероза), то нельзя не видеть в подобных примерах прессорного эффекта временного характера самого инсульта. Другим механизмом прессорного действия атеросклероза мозговых артерий, безусловно, надо считать длительное расстройство питания корковых и подкорковых отделов больших полушарий в результате их хронической ишемии; в этих условиях создается истощение корковой нейродинамики, что приводит к неврозу. Как уже говорилось, этот «атеросклеротический невроз», возможно, и лежит в основе учащения с возрастом гипертонической болезни. В этих случаях гипертоническая болезнь вызывается собственно не атеросклерозом, а возникающим на его почве расстройством высшей нервной деятельности (аналогично тому, как она развивается при невротических состояниях у молодых или на фоне климактерического невроза).

Если первого рода острые постинсультные формы подъема артериального давления можно связывать с нарушением функции подкорковых образований (имеющих отношение к сосудистому тону), то второго рода длительные формы гипертонии на почве атеросклеротической ишемии, вероятно, имеют корково-подкорковую основу. Следует указать, что после инсульта сплошь и рядом наблюдается не гипертензивная, а гипотензивная реакция. Часто артериальное давление понижается до нормы у больных, которые до мозгового инсульта длительно страдали высокой гипертонией. Поразительно, что иногда при этом прекращаются и церебральные ангиоспазмы и наступает значительное улучшение общего состояния. Некоторые больные, долгие годы страдавшие гипертонической болезнью, после гипертонического или атеросклеротического инсульта как бы освобождаются от своего недуга (если не считать остаточных явлений после перенесенной гемиплегии).

Таким образом, церебральный атеросклероз может приводить как к развитию или усилению гипертонического состояния, так и к прекращению или ослаблению бывшей у больного гипертонии. Это положение кажется парадоксальным, но оно точно соответствует клиническим фактам. Очевидно, в разных случаях действуют различные стороны патологического процесса, так что можно сослаться на связь между раздражением и торможением нервной ткани, а также на парадоксальные нервные реакции (как это разработано И.П. Павловым, Н.И. Введенским и А.А. Ухтомским). Далее можно считать, что та или иная реакция со стороны вазомоторного аппарата зависит от силы и точки приложения (топики) раздражения, в данном случае инсульта. Затем может иметь значение время: в остром периоде возникает преимущественно состояние чрезмерной ирритации вегетативных, в том числе и вазомоторных реакций, в затяжной, поздней — угнетение, ослабление их. Имеется и другой фактор при атеросклерозе, который может препятствовать развитию гипертонического состояния. Это слабость сократительной функции сердца, развивающаяся при инфаркте миокарда.

Хорошо известно резкое снижение артериального давления даже у гипертоников сразу же вслед за возникновением инфаркта миокарда, равно как и постепенное ослабление гипертонии по мере развития сердечной недостаточности на фоне выраженного

атеросклероза коронарных артерий. Можно представить себе, что раннее вовлечение в атеросклеротический процесс коронарных артерий может создавать условия, не позволяющие сохранять высокий уровень артериального давления.

Мы часто видим больных кардиосклерозом (особенно перенесших в прошлом инфаркт миокарда, тем более повторный), у которых имевшая место в прошлом артериальная гипертония сменилась нормо- или даже гипотензией, причем на многие месяцы и годы. А.Л. Мясников считал, что, говоря о взаимных влияниях атеросклероза и артериальной гипертонии, нельзя сделать прямолинейный вывод о том, что гипертония всегда усиливает атеросклероз, как и нельзя утверждать того же при атеросклерозе в отношении гипертонии. Нельзя также категорически утверждать, что атеросклероз всегда ослабляет гипертонию, как нельзя утверждать того же о гипертонии в отношении атеросклероза. Один и тот же процесс может влиять на другой процесс и в том и в другом направлении в зависимости от формы, стадии, локализации изменений.

Прежде всего нужно осветить вопрос о последовательности развития гипертонической болезни и атеросклероза у тех больных, у которых они сочетаются. Согласно распространенному мнению, гипертония возникает раньше, чем атеросклероз. Может быть, как раз в этом и состоит сущность связи между гипертонической болезнью и атеросклерозом? Ведь артериальная гипертония, как это было видно из приведенных данных, несомненно, способствует развитию атеросклероза. Можно представить себе, что у тех людей, у которых возникла артериальная гипертония (в том числе и гипертоническая болезнь), в дальнейшем раньше и интенсивнее будет развиваться атеросклероз, а у лиц с нормальным артериальным давлением развитие атеросклероза отодвинется на более поздний возрастной период и вообще будет менее выражено в отношении темпа и интенсивности. Такое суждение, несомненно, отвечает врачебным впечатлениям и потому легко принимается. Оно оставляет за обоими заболеваниями самостоятельное значение: гипертония рассматривается только как один из предрасполагающих факторов атеросклероза наряду с другими, такими как сахарный диабет, ожирение, гиперстеническая конституция и т. п., или даже как один из факторов этиологии (если допустить, что гипертония индуцирует развитие атеросклероза). В монографиях Schettler и Schroeder гипертония рассматривается как заболевание, предрасполагающее к атеросклерозу.

С этой точки зрения понятно, что возможно развитие атеросклероза без всякого соучастия гипертонии (как и без соучастия, положим, сахарного диабета), как понятно и течение гипертонии без атеросклероза на протяжении того или иного, иногда длительного, срока. Изложенная точка зрения наталкивается, однако, на некоторые противоречия, а именно: при выяснении у больных последовательности возникновения признаков гипертонии и атеросклероза получается более сложная картина. Оказывается, что указание на повышение артериального давления в прошлом у больных коронарным атеросклерозом далеко не всегда оказывается более ранним, нежели указание на первые приступы стенокардии или первый инфаркт миокарда; в значительном числе случаев анамнестически сначала возникают симптомы коронарного атеросклероза еще при нормальном АД и только позже, судя по анамнестическим данным, а иногда и по материалам врачеб-

ных заключений, развивается артериальная гипертония. По данным, полученным при анализе группы больных коронарным атеросклерозом в сочетании с гипертонической болезнью, последовательность появления гипертонии и признаков коронарного атеросклероза характеризуется следующим образом.

Указания на гипертонию предшествовали появлению симптомов коронарного атеросклероза из 43% случаев сочетания гипертонии и атеросклероза; в 21,5% случаев первыми признаками болезни были коронарные, артериальное же давление в период появления этих признаков и до того было нормальным и повышалось лишь позже; в 15,5% случаев последовательность в появлении гипертонии или коронарного атеросклероза нельзя было установить, так как раньше, до коронарных инцидентов, больные не подвергались врачебным осмотрам или у них не измерялось артериальное давление и т. п. Наконец, 20% больных утверждали, что обе болезни появились одновременно (т.е. период развития признаков коронарного атеросклероза — стенокардия напряжения, инфаркт миокарда — совпал с развитием гипертонии, которой раньше, судя по исследованиям у этих больных артериального давления в недавнем прошлом, не было). Конечно, подобные данные не всегда являются достаточно достоверными, поскольку они в значительной части получаются путем опроса больных, но зато весьма демонстративны истории болезни тех больных, которые на протяжении более или менее длительного срока повторно наблюдались в клинических (или поликлинических) условиях и у которых можно было вполне реально проследить изучаемую последовательность развития того и другого синдрома.

Так, у больного К., 48 лет, инженера, директора крупного завода, почти каждый год пользовавшегося санаторным лечением в связи с переутомлением, при нормальном артериальном давлении вдруг после психоэмоционального напряжения в связи с условиями работы впервые разразился тяжелый приступ грудной жабы с последующим развитием очага некроза миокарда и соответствующими электрокардиографическими и общеклиническими проявлениями. Рентгенологически были констатированы явления атеросклероза аорты (кальциноз). В восстановительный период отмечено небольшое повышение артериального давления, с чем больной и был выписан для продолжения лечения в загородный кардиологический санаторий. Через год он вновь поступил в клинику с высокой гипертонией — до 220 мм систолическое и 130 мм рт.ст. диастолическое (периодически приступы грудной жабы у него повторялись); гипертония поддавалась лечению депрессином. В этом случае, таким образом, в течение одного года мы имели возможность наблюдать больного с нормальным артериальным давлением, у которого появились коронарные инциденты на почве атеросклероза и лишь позже гипертония.

Подобные примеры можно было бы умножить, но в этом едва ли имеется надобность. Начало АГ может не предшествовать проявлениям атеросклероза (по крайней мере атеросклероза коронарных артерий), а следовать за ним.

У профессора И., 56 лет, на протяжении десятилетия наблюдались приступы грудной жабы при ходьбе; первые 4 года этого периода артериальное давление было, как правило, нормальным, затем при электрокардиографическом исследовании выявилась блокада ножки

пучка Гиса и экстрасистолия на фоне коронарной недостаточности, а вскоре повышение артериального давления, постепенно достигшее высокого уровня; к моменту осмотра наряду с атеросклеротическим кардиосклерозом (без признаков недостаточности сердца) были констатированы высокая гипертензия, а также начальные симптомы артериосклероза почек.

Приведенные данные говорят против представления о гипертензии как о болезненном процессе, лишь усиливающим атеросклероз. Эти данные, конечно, не отрицают такого ее влияния, но говорят о чем-то большем, а именно о внутренней связи между обоими заболеваниями, о возникновении их в частом сочетании как двух проявлений каких-то общих патологических тенденций организма. Вместе с тем эти данные говорят о том, что гипертензию нельзя рассматривать как состояние «пресклероза» по Huchard. Другими словами, нельзя утверждать, что она представляет собой раннюю, функциональную стадию атеросклероза, тем более что почти в половине всех случаев атеросклероза она отсутствует (по крайней мере на протяжении той части жизни больного, в течение которой он подвергался исследованию артериального давления).

Конечно, в обычной врачебной практике часто кажется весьма вероятным, что сначала возникает гипертензия, а позже «присоединяется» атеросклероз. В такой связи атеросклероз рассматривается как «осложнение» гипертенгической болезни, приуроченное к ее более поздней, III стадии. Но, как было сказано, у некоторых больных первыми проявлениями служат бесспорные симптомы атеросклероза без одновременной АГ в настоящем и в прошлом; они появлялись позже, поэтому признаки атеросклероза не могут служить критериями для суждения о поздней, III стадии гипертенгической болезни. Во многих случаях приходится формулировать диагноз не в том порядке, который охотно усвоили врачи: «гипертенгическая болезнь такой-то стадии, атеросклероз такой-то стадии» и т.д., а в обратном: «атеросклероз такой-то локализации и стадии, гипертензия» и т.д., причем обычно возникают сомнения в отношении характера гипертензии в данных условиях: является ли она «гипертенгической болезнью» или же симптоматической гипертензией — результатом атеросклероза почечных сосудов, каротидной и аортальной зон, мозговых артерий. Нередко АГ, появившаяся на фоне атеросклероза, носит обычный для гипертенгической болезни характер: возникает в связи с психоэмоциональными напряжениями, имеет динамичное, обратимое, поддающееся гипотензивной и нейротропной терапии течение и т.п.

Конечно, ее можно трактовать как «атеросклеротическую гипертензию», но такая оценка для многих случаев звучала бы натяжкой (ведь от того, что гипертензия, притом абсолютно сходная по своей этиологии и течению с гипертенгической болезнью, появилась позже начальных проявлений атеросклероза, она не теряет право на интерпретацию ее как гипертенгической болезни!). При сопоставлении сроков развития АГ и атеросклероза у одного и того же больного необходимо иметь в виду большую разницу в возможности их ранней диагностики. При гипертенгической болезни основным ее диагностическим критерием служит уровень АД. Известно, что в последнее время его стали измерять в обязательном порядке в кабинетах доврачебного осмотра, как правило, измеряют в больницах у всех больных, да и в поликлиниках. Следовательно, в настоящее время

гипертоническая болезнь гораздо раньше и чаще может быть диагностирована, чем это было, скажем, 20 лет назад.

Критериями возникновения атеросклероза являются нарушение липидного обмена, определение которых возможно в кабинетах доврачебного контроля в городе Москве, однако в регионах по-прежнему остаются жалобы на приступы грудной жабы, перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, перемежающуюся хромоту, появление аритмий и т.п., т.е. синдромы, обычно развивающиеся уже при выраженном атеросклерозе (хотя иногда и совпадающие с его ранним, но бурным развитием). Эти синдромы при атеросклерозе скорее соответствуют таким синдромам при гипертонии, как кризы. «Немое» течение атеросклероза диагностировать трудно. Электрокардиографические и биохимические исследования производятся редко, обычно уже при появлении явных признаков атеросклероза, во всяком случае, они не играют той роли в ранней диагностике атеросклероза, как измерение артериального давления в диагностике гипертонии.

Допустим в порядке обсуждения, что атеросклероз и гипертоническая болезнь у соответствующих больных начинаются в один и тот же период жизни, под влиянием одних и тех же этиологических факторов. Ясно, что первый, начальный, обратимый, неустойчивый период их развития легко может быть обнаружен при измерении артериального давления, в то время как клинические симптомы атеросклероза (нарушения коронарного кровообращения или иные проявления) выступают на сцену значительно позже. В самый ранний период одновременно с наклонностью к АГ лабораторные и инструментальные исследования (липиды крови, ЭКГ и др.) могут показать также отклонения, которые можно было бы интерпретировать как признаки начинающегося атеросклероза.

Отсюда следует, что выяснение вопроса, какой болезненный синдром у больного проявился в клиническом течении раньше, еще отнюдь не решает вопроса о том, возник ли этот болезненный процесс у больного раньше другого в действительности. При атеросклерозе, скрыто протекающем на протяжении многих лет, вполне понятно, что АГ может быть обнаружена, если она возникла при атеросклерозе, не только позже, но и значительно раньше, чем появятся типичные признаки атеросклероза.

Как указывалось, липоидоз артерий наблюдается уже в молодом возрасте. Весьма заметная наклонность к липоидным изменениям в интиме аорты отмечена особенно в период полового созревания у подростков мужского пола.

С каждым десятилетием жизни эти изменения становятся более частыми и более выраженными. Даже если не рассматривать юношеский липоидоз как типичный атеросклероз, даже если отрицать прямую связь между ними, а считать его проявлением переходящих нарушений липидного обмена (наряду с гиперхолестеринемией), все же приходится заключить, что так рано — уже в молодом возрасте — создаются предпосылки к развитию атеросклероза в будущем, по крайней мере некоторые из них. Но значительная часть патологов к тому же склонна видеть в липоидозе интимы первые проявления (еще нестойкие, обратимые) атеросклероза как болезни, вернее, как грань между физиологическими и патологическими процессами метаболизма.

По этому поводу А.Л. Мясников восклицал в свое время: «Не кажется ли весьма поучительным с точки зрения обсуждения проблемы, что и юношеская гипертония, т.е. склонность к временным, еще обратимым гипертензивным реакциям, также должна быть интерпретирована с этой же точки зрения?»

Параллель между липоидозом и гипертензивными реакциями в юношеском возрасте как бы сближает эти явления. Словом, истинное начало атеросклероза уходит в прошлое больных не менее глубоко, чем начало гипертонии. Итак, мы вправе заключить, что в случаях сочетания гипертонической болезни и атеросклероза истинное начало обоих заболеваний может быть приурочено к одному периоду времени, но развитие каждого из них может иметь различный темп и разную интенсивность, чем и объясняются как случаи одновременного «начала», так и случаи более раннего «начала» АГ или более раннего «начала» атеросклероза. В действительности это могут быть не более как варианты развития двух клинико-анатомических синдромов, воспринимаемые нами как болезни. Следовательно, не отрицая усиливающего атеросклероз значения повышения артериального давления, мы не должны судить о гипертонии как о состоянии, предшествующем атеросклерозу или являющемся его стадией, поскольку истинный возраст атеросклероза при этом может быть не только равен возрасту гипертонии, но и старше его.

К изложенному надо добавить, что АГ, даже в ее поздних стадиях, может встречаться без атеросклероза. Она может длительное время протекать без клинических его симптомов. Иногда на аутопсии умершего больного, страдавшего гипертонической болезнью (и погибшего от случайной причины), не находят морфологических изменений, которые принято обозначать атеросклерозом. С патологоанатомической стороны гораздо более типичным для гипертонической болезни является не атеросклероз крупных сосудов, а артериолосклероз. Существуют страны, в которых отмечено более значительное распространение АГ, атеросклероз же распространен там слабее (правда, не всегда в этих наблюдениях ясно, насколько речь идет о гипертонической болезни, а не, скажем, о нефрогенной гипертонии и т.п., как это уже отмечалось), высшей нервной деятельности и подкорковой регуляции.

Далее, выступает звено вегетативной нервной системы с избыточным раздражением преимущественно симпатического ее отдела. Затем участвует гормональная часть этого аппарата — реакция со стороны мозгового слоя надпочечников и других отделов хромаффинной системы, продуцирующая катехоламины.

Как АГ, так и атеросклероз протекают под знаком чрезмерной симпатoadреналовой активности. На этом кончается общая часть патогенеза данных болезней. Далее выступают различные пути их развития. Так, при гипертонической болезни вслед за симпатoadреналовым звеном проявляется роль почечного гуморального фактора. Возможно, что он теснейшим образом связан с корково-надпочечниковой функцией, по крайней мере в более поздних стадиях (альдостерон и другие стероидные гормоны). При атеросклерозе вслед за симпатoadреналовым звеном выступает роль печени как ведущего органа метаболизма липидов. Возможно, что она тесно связана с эндокринными железами. Особенное значение придается функциональному состоянию щитовидной железы.

Так создаются периферические звенья патогенеза, определяющие в одних случаях преимущественное развитие болезни в направлении АГ, в других — в направлении атеросклероза. Во многих случаях оба эти механизма действуют одновременно, один — в большей, другой — в меньшей степени. В зависимости от того, какой из них выступает раньше и выражен сильнее, создается преобладание АГ или атеросклероза. Таким образом, клинико-анатомическая картина гипертонической болезни в одних случаях и атеросклероза в других определяется, согласно этой точке зрения, включением в общую цепь патогенеза разных уровней (или, по крайней мере, включением их в различной степени): преобладание стероидно-ренинового фактора приводит к гипертонии, преобладание липидного — к атеросклерозу.

Второй вопрос касается причины подобного различия в направлении патологического процесса в одних случаях в сторону нарушений почечно-надпочечниковых функций и повышения АД, в других — в сторону нарушений липидного метаболизма и липоидоза интимы артерий. Возможно, что при этом решающую роль играют некоторые экзогенные влияния. Так, предшествующие болезни поражения почек разной этиологии способствуют развитию гипертонического синдрома (и, как было сказано, тормозят развитие атеросклероза). Избыточное одностороннее питание продуктами, содержащими животный жир и холестерин, способствует расстройству метаболизма липидов (в частности, в печени) и направляет патологический процесс в сторону развития атеросклероза. В том же направлении действуют и другие факторы, предрасполагающие к атеросклерозу. Нельзя не признать, что представления кортико-висцеральной патологии, несмотря на уже большую их давность, до сих пор так и не получили конкретизации, и нам все еще неясно, почему при, казалось бы, сходных первичных нейрогенных состояниях возникают различные поражения внутренних органов с соответствующими клинико-анатомическими картинами. Вообще мы до сих пор далеки от понимания вопроса о том, почему одни и те же первичные патологические процессы приводят к совершенно разным последующим изменениям в организме.

Можно сослаться на весьма полиморфную картину аутоиммунных заболеваний, ранее называемых коллагенозами, включая и ревматизм. Даже одно и то же инфекционное заболевание у одних больных поражает одни органы, у других — другие (например, туберкулез). Следовательно, гипотеза о единстве этиологии атеросклероза и гипертонической болезни не может оспариваться из-за несходства многих проявлений этих заболеваний как в морфологическом, так и в клиническом отношении: медицина знает другие заболевания, которые могут проявляться у разных больных еще более несходными клинико-анатомическими синдромами, которые легко было бы считать проявлениями разных болезней, если бы их не связывало единство этиологии. Представление о нозологической общности гипертонической болезни и атеросклероза имеет авторитетных сторонников среди наших патологов и клиницистов.

Так, И.В. Давыдовский писал: «И атеросклероз, и гипертоническая болезнь во всех бесчисленных вариантах своего клинического и анатомического течения должны быть отнесены нами к одной и той же группе ангионеврозов, этого почти чисто челове-

ского и численно самого важного страдания, возникающего, несомненно, в процессе специфической и весьма напряженной нервной деятельности *homo sapiens*». Е.М. Тареев считал, что взаимосвязь гипертонической болезни и атеросклероза «не исчерпывается наиболее распространенным представлением о том, что атеросклероз является следствием гипертонии или что при одновременном заболевании атеросклерозом и гипертонической болезнью дело идет лишь о случайном совпадении двух распространенных болезней». Изложенное выше позволяет сделать следующее заключение.

- Гипертоническая болезнь и атеросклероз начинаются в более раннем возрастном периоде, чем обычно считают, притом обе формы примерно в одно время. Более молодой возраст больных гипертонической болезнью по сравнению с атеросклерозом объясняется большей доступностью клинического диагноза гипертонии (по измерению АД).
- С возрастом частота гипертонической болезни и атеросклероза (по крайней мере коронарного) повышается более или менее параллельно, хотя в более поздний возрастной период частота атеросклероза «обгоняет» частоту гипертонии (что можно объяснить понижением сократительной функции миокарда).
- Резко выражены половые различия между больными гипертонической болезнью и больными атеросклерозом: гипертонией мужчины и женщины заболевают одинаково часто, атеросклероз встречается у мужчин в 2–3 раза чаще, нежели у женщин. Эта разница в значительной мере объясняется «защитным» в отношении развития липоидоза действием женских половых гормонов; у женщин в постклимактерическом периоде она сглаживается. Значительное учащение атеросклероза в постклимактерическом периоде совпадает с увеличенной частотой в этом периоде и гипертонии.
- Обе формы значительно чаще встречаются у людей, занятых более напряженным в нервном отношении профессиональным трудом (данный фактор стирает при атеросклерозе различия в половом предрасположении).
- В этиологии обеих форм ведущее значение имеет психоэмоциональное перенапряжение, свойственное человеку в условиях современного урбанистического уклада жизни и сложной в нервном отношении профессиональной деятельности;
- Гипертоническая болезнь и атеросклероз — весьма близкие по своему происхождению заболевания (они представляют собой варианты развития одного и того же — по своей этиологии — болезненного процесса).
- Клинико-анатомически обе болезни имеют много общих проявлений, но выделяются как самостоятельные болезненные состояния. Оба болезненных процесса влияют друг на друга как в смысле стимуляции, так и торможения.
- В патогенезе гипертонической болезни и атеросклероза имеются общие начальные звенья (первичные нарушения со стороны регулирующих сосудистый тонус и сосудистую трофику нервных приборов) и различные последующие звенья (при гипертонии — быстрое вовлечение в патологический процесс почек и надпочечников

с выделением прессорных продуктов, при атеросклерозе — печени и щитовидной железы с нарушением метаболизма липидов).

- Частота сочетания атеросклероза и гипертонической болезни и их общность происхождения должны учитываться в профилактике и лечении данных болезненных форм.

Сочетание пороков сердца и ИБС

Одновременное наличие поражения клапанного аппарата сердца (вследствие разных причин) и разнообразных форм ИБС нередко встречается у пожилых пациентов. Однако часто проявления одного заболевания или его осложнений расцениваются как симптомы другой нозологии и о возможности сочетания тех или других заболеваний забывают, особенно в случаях доминирующей симптоматики одной нозологии над другой. Это приводит к большому количеству диагностических ошибок и, соответственно, к неадекватной терапии.

Врачу постоянно приходится иметь дело с лицами, у которых аускультативная картина заставляет исключать клапанное поражение, и решение вопроса о том, есть порок сердца или звуковая симптоматика имеет другое происхождение, остается частой проблемой в широкой клинической практике. Универсальным методом в диагностике как клапанного поражения сердца, так и преходящей ишемии миокарда является в настоящее время эхокардиография. Тем не менее клинически заподозрить наличие порока сердца в сочетании с эпизодами ишемии миокарда чрезвычайно важно.

Гемодинамически значимый аортальный стеноз является одной из наиболее частых форм порока сердца, требующих хирургической коррекции у пожилых больных. Тяжело протекающий аортальный клапанный стеноз характеризуется одинаковыми проявлениями как у пожилых, так и у молодых больных, такими как стенокардия напряжения, головокружение или эпизоды потери сознания, застойная сердечная недостаточность (классическая триада). Однако нередко эти симптомы трактуются как проявления ИБС или неврологической патологии. А.В. Виноградов отмечал, что прогноз инфаркта миокарда у больных со стенозом устья аорты можно ставить лишь при наличии динамических изменений ЭКГ и повышении содержания трансаминаз в сыворотке крови. Типичная клиническая картина наблюдается реже, чем у молодых, вследствие более «сидячего» образа жизни у пожилых. После появления клинических симптомов продолжительность жизни больных аортальным стенозом редко превышает 5 лет: около 5 лет — после возникновения стенокардии, примерно 3 года после появления обмороков, 1,5–2 года — после появления признаков сердечной недостаточности. Системная артериальная гипертензия, редко встречаемая у молодых с тяжелым аортальным стенозом, является характерной для пожилых. При аускультации определяется систолический шум изгнания в сочетании с ослаблением или исчезновением II тона сердца.

Эхокардиографическое подтверждение кальциноза створок аортального клапана, уменьшение амплитуды их раскрытия является фактически универсальным при наличии гипертрофии левого желудочка. Проведение доплер-эхокардиографии позволяет вычислить градиент давления на уровне аортального клапана и площадь аортального отверстия и, таким образом, можно существенно оценить тяжесть аортальной клапанной обструкции. Доказательством гипертрофии левого желудочка также могут служить ЭКГ-методы, однако «нормальная» ЭКГ не исключает наличия аортального стеноза. Проведение катетеризации сердца и коронарной ангиографии оправданно именно из-за частого сочетания аортального стеноза и ИБС. Абсолютным показанием к оперативному лечению является возникновение клинических симптомов аортального стеноза. Медикаментозное лечение не только почти всегда неэффективно, но может быть даже опасным.

Вазодилататоры и диуретики следует назначать только по строгим показаниям и очень осторожно, а сердечные гликозиды — только при увеличении левого желудочка или при фибрилляции предсердий, однако последняя не характерна для изолированного («чистого») аортального порока. Протезирование аортального клапана может проводиться с оправданным риском даже у больных с дисфункцией левого желудочка, так как улучшает не только выживаемость, но и качество жизни этих больных (продолжительность жизни увеличивается на 10–15 лет). У больных с высоким риском наркоза и протезирования клапана методом выбора является проведение катетерной баллонной вальвулопластики. Однако баллонная вальвулопластика аортального клапана в отличие от его протезирования не влияет на прогноз заболевания.

Аортальная недостаточность возникает вследствие поражения клапана и/или корня аорты. Причиной «чистой», т.е. изолированной аортальной недостаточности является идиопатическое расширение аорты, расширение аорты при артериальной гипертензии, синдром Марфана, сифилитический аортит, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит. «Чистая» аортальная недостаточность отмечается примерно у 30% больных. Если имеется сопутствующий стеноз устья аорты — причиной является поражение клапана (до 60% случаев): ревматизм, инфекционный эндокардит, травмы грудной клетки, «склеротическое» повреждение. Аортальная регургитация вследствие различных причин, в том числе и системной артериальной гипертензии, обычно диагностируется в процессе клинического обследования. При аускультации выслушивается ранний диастолический шум с *punctum maximum* в точке Боткина. Лучше выслушивать его в положении больного сидя с наклоном вперед во время задержки дыхания на выдохе. Продолжительность диастолического шума коррелирует со степенью недостаточности. Эхокардиография и доплер-эхокардиография помогают в оценке тяжести нарушений гемодинамики. У больных без клинических проявлений недостаточности кровообращения прогноз благоприятный. После возникновения стенокардии напряжения средняя продолжительность жизни около 4 лет, а после появления признаков недостаточности кровообращения — примерно 2

года. Хирургическое лечение лучше проводить до появления клинических признаков недостаточности кровообращения.

Результаты протезирования аортального клапана при аортальной регургитации хуже, чем при аортальном стенозе, что может быть частично объяснено уменьшением функции левого желудочка. Как и при митральной недостаточности, при аортальной недостаточности возможно проведение и медикаментозного лечения (в отличие от одноименных клапанных стенозов): терапия вазодилататорами и дигиталисом помогает контролировать застойную сердечную недостаточность.

В отличие от митрального стеноза причины возникновения митральной недостаточности чрезвычайно многообразны. Повреждение любого отдела левой половины сердца (левое предсердие или левый желудочек, митральное кольцо, створки митрального клапана, хорды и папиллярные мышцы) может привести к возникновению митральной недостаточности. Этиологическими факторами митральной недостаточности могут быть ревматизм, инфекционный эндокардит, системная красная волчанка и другие диффузные заболевания соединительной ткани, травма сердца, разрыв хорд (спонтанный — «первичный» или вследствие каких-либо заболеваний), ишемия или инфаркт папиллярных мышц, дилатация левого желудочка, кальцификация митрального клапанного кольца, и наконец, одной из самых частых причин митральной недостаточности является пролапс митрального клапана.

Трудности при постановке диагноза митральной недостаточности обусловлены тем, что основной аускультативный признак — систолический шум на верхушке сердца — наблюдается в большом числе случаев как при органических заболеваниях сердца (при которых нет структурных изменений створок митрального клапана), так и у здоровых лиц. С помощью доплер-эхокардиографии митральная регургитация, даже минимально выраженная, выявляется достаточно четко. Пролапс может быть бессимптомным у некоторых пожилых больных и диагностироваться на основании данных аускультации (выслушивание систолического щелчка — «клика»), т.е. дополнительного систолического тона и/или позднего систолического шума. Однако у другой части пациентов отмечаются интенсивные боли в грудной клетке, которые из-за частой ассоциации с неспецифическими изменениями реполяризации на ЭКГ нередко ошибочно трактуются как ангинозные, и, следовательно, таким больным ставится диагноз стенокардии. В противоположность молодым пролапс у пожилых пациентов может приводить к тяжелой митральной регургитации и вызывать выраженную застойную сердечную недостаточность. Наличие пролапса митрального клапана лучше всего выявляется с помощью эхокардиографии. Следует отметить, что признаки пролапса в М-режиме неспецифичны — нередко наблюдается гипердиагностика пролапса. Поэтому используется двухмерный режим эхокардиографии. «Большим критерием» пролапса митрального клапана считается выраженное смещение вверх обеих створок в 4-камерной проекции, а «малым критерием» — умеренное смещение вверх обеих или только задней створки митрального клапана.

При некоторых заболеваниях сердца вследствие расширения полостей левого желудочка и левого предсердия развивается относительная недостаточность митрального клапана — так называемая митрализация. При этом клапанный аппарат сердца остается неизменным. Подобное явление может наблюдаться при гипертонической болезни, аневризме левого желудочка, миокардите тяжелого течения, «тиреотоксическом сердце» и др. Систолический шум при относительной недостаточности митрального клапана имеет дующий характер (не грубого тембра по сравнению с клапанным поражением) и занимает только часть систолы.

Митральная недостаточность может быть осложнением инфекционного эндокардита или рубцовых изменений хордального аппарата, и чаще вторичная застойная сердечная недостаточность развивается у пожилых мужчин. Среди других причин митральной регургитации у пожилых необходимо особо выделить кальцификацию митрального кольца и дисфункцию или разрыв папиллярных мышц вследствие ИБС. Систолический шум достаточной интенсивности на верхушке сердца может наблюдаться у больных ИБС иногда только во время приступа стенокардии или при развитии острого инфаркта миокарда, чаще задне-базальной локализации. Однако при остром инфаркте миокарда систолический шум может быть обусловлен и разрывом межжелудочковой перегородки. Существенную помощь в дифференциальной диагностике оказывает доплер-эхокардиография.

Большие трудности в оценке аускультативной картины встречаются в случаях необычной локализации систолического шума на верхушке сердца при стенозе устья аорты. Необходимо выявлять другие симптомы аортального порока. Тембр шума при стенозе устья аорты — грубый, обычно шум определяется и во втором межреберье справа от грудины, проводится в яремную ямку и на сонные артерии (лучше справа). Диагноз митральной регургитации обычно ставится в процессе клинического обследования, а эхокардиография помогает выявить ее причину. С помощью доплер-эхокардиографии можно количественно оценить степень тяжести митральной регургитации и охарактеризовать состояние систолической функции левого желудочка.

При появлении признаков дисфункции левого желудочка, например, при увеличении конечно-систолического размера больше 5 см и уменьшении разницы между конечно-диастолическим и конечно-систолическим размером менее 25%, особенно если эти изменения прогрессируют при повторном исследовании, показана хирургическая коррекция митральной недостаточности. Летальность при комбинированном (симультанном) оперативном лечении пожилых больных (протезирование митрального клапана и аорто-коронарное шунтирование или протезирование митрального и аортального клапанов и аорто-коронарное шунтирование) составляет свыше 50% на 80–90-й день после операции, наиболее вероятно вследствие нарастающей дисфункции левого желудочка. В отличие от митрального стеноза при митральной недостаточности возможно проведение более или менее эффективного медикаментозного лечения. Уменьшение регургитации и длительное клиническое улучшение может наблю-

даться после назначения вазодилататоров артериолярного или смешанного типов, в частности, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

При возникновении фибрилляции предсердий оправданно применение сердечных гликозидов. У лиц пожилого возраста аускультативная картина митрального стеноза имеет некоторые особенности: тоны сердца менее звучные, настоящее усиление 1-го тона отмечается лишь в 1/3 случаев, диастолический шум более короткий. Редкое по сравнению с лицами молодого возраста выявление пресистолического шума объясняется снижением сократительной функции предсердий, а также выпадением активной систолы предсердий при развитии их фибрилляции или мерцания, тем более при тахикардии. Важно помнить, что у больных атеросклеротическим кардиосклерозом при развитии мерцательной аритмии (в отличие от митрального стеноза) увеличения левого предсердия не наблюдается. Встречаются и так называемые афонические («немые») формы митрального стеноза. В этих случаях отсутствует типичная «митральная мелодия», в частности диастолический шум. Обычно это наблюдается у больных с тяжелой сердечной недостаточностью, тахисистолической формой мерцательной аритмии, сопутствующей трикуспидальной недостаточностью. Улучшение состояния больного может создать условия для выявления типичных аускультативных признаков. Однако если афоничность порока обусловлена выраженными морфологическими изменениями клапанного аппарата сердца (обызвествление створок, отсутствие их подвижности, обширные сращения), то уменьшение признаков сердечной недостаточности не ведет к появлению (усилению) типичного диастолического шума.

Классическая «митральная мелодия» у таких больных трансформируется следующим образом: тон открытия митрального клапана выслушивается непостоянно или вообще исчезает; протодиастолический шум становится мягким, высокочастотным и низкоамплитудным, иногда исчезает полностью, хлопающий 1-й тон также может отсутствовать, иногда появляется высокочастотный систолический шум. Эти случаи с полным основанием можно отнести к так называемым «систолическим вариантам» митрального стеноза (Л.М. Фитилева, 1968). Опыт кардиохирургов свидетельствует, что подобные ситуации у больных, подвергающихся оперативному лечению, встречаются нередко. Эхокардиография — основной метод инструментальной диагностики митрального стеноза.

К признакам митрального стеноза относятся: параллельное движение створок митрального клапана, снижение скорости диастолического прикрытия передней створки и уменьшение амплитуды ее раскрытия, утолщение и кальциноз створок. Следствием митрального стеноза являются увеличение левого предсердия, увеличение и гипертрофия правого желудочка. Также с помощью эхокардиографии можно выявить признаки легочной гипертензии. В двухмерном режиме можно измерить размеры митрального отверстия, а с помощью доплеровского исследования — вычислить градиент давления на уровне митрального клапана.

При сочетании эхокардиографии с нагрузочными тестами можно выявить преходящие нарушения локальной сократимости миокарда, которые свидетельствуют об

эпизодах ишемии миокарда. Лечение — оперативное. При наличии противопоказаний к проведению митральной комиссуротомии или протезированию клапана операцией выбора становится катетерная баллонная митральная вальвулопластика.

Медикаментозная терапия является симптоматической. Показано применение β -блокаторов, сердечных гликозидов (особенно при развитии мерцания предсердий), аспирин в малых дозах для профилактики тромбоэмболий, а также лечение сердечной недостаточности.

ИБС при хронических обструктивных заболеваниях легких

Еще одним примером сочетанного протекания нескольких нозологических форм является ИБС и ХОБЛ. Рост данной бинарной патологии в современных условиях вполне закономерен: возрастающий темп жизни, увеличение частоты стрессорных ситуаций, неблагоприятная экологическая обстановка, достигающая в ряде регионов степени «экоцида». Так как полиморбидность является одной из характерных черт современной клиники внутренних болезней, а ишемическая болезнь сердца и хронические обструктивные заболевания легких остаются наиболее распространенными заболеваниями в зрелом и более старших возрастных группах населения развитых стран, сочетание этих болезней взаимоотношает друг друга, что в результате приводит к ранней инвалидизации и смерти. Среди ХОБЛ ведущее место принадлежит хроническому бронхиту, а из них у 25% больных выявляются обструктивные нарушения вентиляции.

Значительное место в структуре ИБС у лиц старших возрастных групп занимает безболевого ишемия миокарда. Протекая бессимптомно, болезнь не вызывает опасений у пациента за состояние своего здоровья. Нередко о наличии данного заболевания у больного мы узнаем, либо когда развивается сердечная недостаточность, либо по результатам аутопсии. Распространенность безболевого ишемии среди пожилых больных хроническими обструктивными заболеваниями легких велика и встречается у 60–80%. Гипоксия, развивающаяся при ХОБЛ, утяжеляет течение бронхолегочного заболевания, и, являясь стрессорным агентом, вынуждает все основные системы органов функционировать в усиленном режиме. При исчерпании компенсаторных возможностей систем включаются патологические механизмы, приводящие к прогрессированию заболевания. Гипоксия провоцирует спазмы коронарных артерий и способствует прогрессированию дистрофии миокарда и развитию фиброзированию миокарда, которые могут способствовать развитию инфаркта миокарда, присоединению сердечной недостаточности, и часто у данной группы больных эти заболевания протекают бессимптомно.

Поэтому раннее выявление и своевременное лечение безболевого ишемии миокарда так важны. Также актуален вопрос поиска некоторых патогенетических звеньев развития ишемических изменений, выявляемых при холтеровском мониторинге

ЭКГ у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, что важно для назначения адекватного дифференцированного лечения безболевой ишемии. Раннее и адекватное лечение поможет предупредить развитие таких грозных осложнений, которые могут развиваться при прогрессировании данной сочетанной патологии, как инфаркт миокарда, который может закончиться фатальными осложнениями, и как сердечная недостаточность.

Лечение больных ИБС в сочетании с ХОБЛ проводится в основном по тем же правилам, что и лечение больных ИБС без хронических обструктивных заболеваний легких, однако, учитывая наличие хронической гипоксии у данной группы больных, необходимо выделить группы препаратов, которые были бы способны приостановить процессы прогрессирования болезней и развития осложнений за счет уменьшения степени гипоксии и гипоксемии. Терапия больных ИБС в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями легких должна быть ранней, комплексной, рациональной и требовать индивидуального подхода, т.е. учета возможного влияния антиангинальных препаратов на бронхиальную проходимость и легочную гемодинамику. Применение β -блокаторов может оказывать нежелательные эффекты на вентиляционную функцию легких и спровоцировать возникновение бронхиальной обструкции.

Нитраты, влияя на процессы центральной регуляции сосудистого тонуса и деятельности сердца, способствуют освобождению катехоламинов в головном мозге и сердце, что приводит к центральному угнетению симпатического и вазомоторного тонуса, а также непрямоу симпатомиметическому действию на миокард. Угнетение вазоконстрикторных рефлексов на уровне коронарных сосудов способствует купированию болевого приступа при стенокардии. Антиангинальное действие нитратов обусловлено также влиянием на обмен электролитов и энергетику сердца, в частности на соотношение окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов, а также активность НАД-зависимых дегидрогеназ. Под влиянием нитратов увеличивается ретроградный коронарный кровоток вследствие расширения и увеличения функционирующих коллатералей. Непрямое симпатомиметическое действие и аккумуляция цАМФ приводит к увеличению сократимости миокарда. Являясь периферическим вазодилататором преимущественно венозного типа, нитраты расслабляют гладкие мышцы сосудов, уменьшают периферическое сопротивление.

Уменьшением конечно-диастолического давления в левом желудочке и соответственно размеров сердца достигается улучшение кровообращения в субэндокардиальной зоне миокарда. При этом уменьшается потребность миокарда в кислороде и расход энергии левым желудочком. Снижается также среднее давление заклинивания в капиллярах легких, а также давление в легочной артерии. В то же время нитраты уменьшают доставку кислорода к сердцу путем открытия артерио-венозных легочных шунтов. Это вызывает замедление газообмена и способствует гемодинамической перегрузке правого желудочка при его компенсации.

Обращают на себя внимание такие негативные свойства нитроглицерина и изосорбида динитрата, как способность снижать насыщение гемоглобина кислородом, напряжение его в крови и уменьшение оксигенации тканей. В связи с этим ряд авторов считают, что нитраты у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких следует применять лишь в случаях сформировавшегося легочного сердца. Подчеркивается перспективность использования препаратов из группы антагонистов кальция у больных ИБС в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями легких. У больных ИБС без выраженного атеросклеротического поражения артерий действие антагонистов кальция как периферических вазодилататоров способствует улучшению показателей гемодинамики, сократимости миокарда. Антагонисты кальция не ухудшают бронхиальную проходимость, они вызывают вазодилатацию в малом круге кровообращения, улучшают процессы диастолического расслабления миокарда левого и правого желудочков. Антагонисты кальция потенцируют действие бронходилататора сальбутамола. Применение антагонистов кальция в виде однократного или курсового приема приводит к улучшению показателей жизненной емкости легких, минутной вентиляции, а также к снижению давления в легочной артерии у этой группы больных.

Таким образом, применение антагонистов кальция способно значительно улучшить оксигенацию, ведет к нормализации гемодинамики в малом круге кровообращения. Доказана также роль антагонистов кальция в процессах дегрануляции тучных клеток в результате воздействия патологических факторов.

В эксперименте было показано, что гипоксическая вазоконстрикция является кальцийзависимым процессом и может быть ингибирована антагонистами кальция. Антагонисты кальция защищают миокард при высокой активности симпатической нервной системы, способствуя снижению расхода энергии на сокращение миокарда, уменьшают постнагрузку и, замедляя входящий кальциевый ток в клетках синусового и атриовентрикулярного узлов, урежают ЧСС и уменьшают скорость атриовентрикулярного проведения, обладают выраженным действием на коронарный кровоток, отчетливо влияя на тонус коронарных сосудов и потому особенно эффективны при возникновении эпизодов ишемии миокарда. Таким образом, сочетание ИБС с хроническими обструктивными заболеваниями легких, как проявление полиморбидности, является прогностически неблагоприятным вследствие взаимного утяжеления течения друг друга на патогенетическом уровне.

Известно, что 1/3 умерших от инфаркта миокарда страдали ХОБЛ, и наоборот, половина больных ХОБЛ погибает от инфаркта миокарда. Известно также, что АГ отмечается у 53,3%, сахарный диабет — у 9,3%, лекарственная и бытовая аллергия — у 18,8%, табакокурение — у 81,4%, профвредности — у 13,3%. Более часто встречается задняя локализация инфаркта, обусловленная большой поражаемостью задней стенки сердца при легочной гипертензии (Г.В. Жуков, 1989), однако некоторые исследователи отмечают более частую поражаемость передних отделов сердца. Ангинозный вариант начала инфаркта миокарда отмечен у 60,9%, астматический — у 11,3%, ан-

гиноидный (неангинальные прекардиальные боли) — у 12,3%, абдоминальный — у 4,9%, аритмический — у 3,7%, цереброваскулярный — у 2,5%, безболевого — у 1,2%. У таких больных отмечается особый вариант прединфарктного состояния — обострение ХОБЛ, усиление кашля, приступ удушья, появление гнойной мокроты, субфебрилитет, одышка, кардиалгии в течение 1–3 недель (24,3% больных). Обострение ХОБЛ является одним из факторов риска обострения ИБС, причем промежуточным звеном может являться инфекционно-аллергический миокардит. У таких больных отсутствует типичный феномен «ножниц» — гиперлейкоцитоз и СОЭ, которые сохраняются увеличенными в течение 2–3 недель. В программу лечения включаются антибиотики, антагонисты кальция (снижающие давление в легочной артерии и уменьшающие бронхоспазм), нитраты (изосорбида ди- или мононитрат), спреи в виде ультразвуковых ингаляций. Показана оксигенотерапия, антикоагулянты, антиагреганты, хромогликат натрия. Противопоказаны метилксантины.

Атеросклероз и заболевания органов пищеварения

К гастроэнтерологическим заболеваниям, нередко встречающимся в сочетании с атеросклерозом у лиц пожилого и старческого возраста, в первую очередь относятся язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), абдоминальный ишемический синдром, дисфагия пищевода, желчнокаменная болезнь, гастриты. При сочетании заболеваний органов пищеварения и ИБС их взаимоотношения могут быть различными: нейтральными, отягощающими, протекторными. Как правило, у больных старших возрастных групп ИБС является результатом атеросклеротического поражения коронарных артерий, являющегося, по сути, частным проявлением общего атеросклеротического поражения. Наиболее частой формой ИБС у пожилых больных является стабильная стенокардия, в качестве эквивалентов которой нередко выступают признаки острой левожелудочковой недостаточности. С возрастом увеличивается частота атипичных проявлений недостаточности коронарного кровообращения и, в частности, гастралгических.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки довольно часто в пожилом и старческом возрасте сочетается с ИБС. По данным разных авторов, данное сочетание встречается в 5–10% случаев. Различают следующие варианты течения в пожилом и старческом возрасте:

- «старая» язва, возникающая в молодом возрасте и длительно существующая;
- «поздняя» язва, впервые возникшая в пожилом и старческом возрасте;
- «старческая» язва, обусловлена, как правило: имеющимся нарушением кровообращения, развивающаяся без предшествующего анамнеза.

Встречающаяся у больных с сочетанием ИБС и язвенной болезни стенокардия, возникающая после приема пищи, получила название «постпрандиальная» стенокардия,

имеет место примерно в 20% случаев («брюшная жаба» старых авторов). Связь стенокардии с приемом пищи у некоторых пациентов описана Геберденом более 200 лет назад. Исследованиями последних лет доказано, что стенокардия отмечается у больных, имеющих те или иные изменения морфофункционального состояния слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, проявляющиеся в виде дуоденита. У данной категории больных отмечалась патологическая постпрандиальная гемодинамическая реакция в виде снижения сердечного выброса и увеличения периферического сопротивления, а также снижение объема работы, выполняемой после приема пищи.

Ухудшение течения ИБС наиболее часто возникает при таких синдромах язвенной болезни и заболеваниях желчнокаменной болезнью, как упорные боли в животе, многократная рвота, а также язвенное кровотечение. Эти синдромы и осложнения могут сопровождаться ухудшением течения стенокардии, появлением абдоминально-кардиального синдрома, и даже развитием инфаркта миокарда. У больных с заболеваниями органов пищеварения при сочетании с ИБС давящие боли в груди, возникающие по мере усиления болей в животе, не проходящие после купирования болей в животе (абдоминально-кардиальный синдром), могут отражать развитие инфаркта миокарда, усиление коронарной недостаточности, а также могут являться отражением дистрофических изменений некоронарогенной природы. Разнообразные боли в области сердца при заболевании органов пищеварения отмечаются у 15–20% больных и получили название абдоминально-кардиального синдрома (АКС) и расцениваются как рефлекторная стенокардия.

Однако нередко причиной АКС могут являться дистрофические процессы в миокарде либо иррадиация болей из органов пищеварения. Очевидно, что в ряде случаев неоднозначная трактовка этиологии АКС у пожилых лиц может явиться причиной ошибочного диагноза ИБС. У больных с АКС боли в области сердца, как правило, носят тупой, ноющий, колющий характер, не зависящий от физической нагрузки, возникают, как правило, на фоне основного заболевания, сопровождающего развитие диспептических расстройств, не купирующихся приемом нитратов. АКС почти всегда сопровождается вегетативными нарушениями, которые проявляются в эмоциональной лабильности, вегетативных кризах. Одышка развивается при АКС не часто и обычно носит субъективный характер. Одной из основных причин АКС у больных старших возрастных групп, как правило, является эрозивно-язвенное поражение пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь. Особый интерес представляет сочетание АКС и поражений желчновыделительной системы у пожилых пациентов. Наибольшее распространение в старшей возрастной категории имеет хронический некалькулезный холецистит и желчнокаменная болезнь.

Провоцируемые боли носят название холецистокардиальный синдром, известный со времен С.П. Боткина и иногда называемый его именем. Однако, по мнению многих авторов, всего лишь в 1% случаев холецистита у пожилых пациентов отмечается рефлекторная стенокардия. Гораздо чаще болевой синдром в области сердца носит неврогенный характер или зависит от дистрофических изменений миокарда. Инте-

ресно, что у детей, страдающих желчнокаменной болезнью, холецистокоронарный синдром не наблюдается (нет атеросклероза коронарных артерий!). У большей части больных преобладают явления кардиалгии. Преобладают лица женского пола с невротическими расстройствами. Боли локализуются в области верхушки сердца, носят ноющий, тупой, кратковременный колющий или режущий характер (продолжительность может быть часами и даже днями), боли не связаны с физическими усилиями, не снимаются нитроглицерином.

Установлено, что у больных пожилого возраста при сочетании ИБС и поражения желчновыделительной системы преобладает гипокинетический тип желчевыделения, в основе которого лежит снижение тонуса желчного пузыря и нарушение его сократительной способности, что приводит к увеличению количества остаточной желчи в пузыре после сокращения, т.е. развитию желчезастойного синдрома (гипотонической билиарной дискинезии). У больных сочетание патологии желчевыводящей системы и ИБС требует длительного применения нитратов или антагонистов кальция. Применение этих препаратов приводит к понижению тонуса желчного пузыря и желчевыводящих путей, уменьшает сократительную способность желчных путей, которая способствует развитию желчезастойного синдрома и может приводить к развитию воспалительного процесса в билиарной системе и ускорению камнеобразования.

Частота сочетания ИБС и диафрагмальной грыжи в пожилом и старческом возрасте составляет более 40%. Причинами возникновения диафрагмальной грыжи в пожилом и старческом возрасте являются изменение мышечно-связочного аппарата, образующего пищеводное отверстие диафрагмы, частое натуживание (при запорах), способствующее повышению внутрибрюшного давления.

Очень часто диафрагмальная грыжа в пожилом возрасте проявляется болями в эпигастрии или за грудиной, что нередко принимается за стенокардию, особенно в отсутствие изжоги и отрыжки. Иногда боли появляются или усиливаются в клиностатическом положении после еды. Нередко у пациентов старших возрастных групп первым симптомом диафрагмальной грыжи может явиться анемизация вследствие скрытых кровопотерь, обусловленных диафрагмальной грыжей. Диагноз базируется на данных рентгенологического и эндоскопического обследования. Для выявления грыжи пищеводного отверстия диафрагмы в амбулаторных условиях может быть использована диагностическая проба с нифедипином. Известно, что нифедипин обладает выраженным спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру (т.е. снижает тонус нижнепищеводного сфинктера), что при сочетанной патологии (ИБС и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) может приводить к развитию болевого синдрома.

Среди разнообразной полиорганной патологии у людей пожилого и старческого возрастов нередкими являются различные варианты сочетаний ишемической болезни сердца (ИБС) и патологии гепатобилиарной системы. Эти варианты «дуэтов» могут проявляться следующим образом:

- ИБС и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) с клиническими признаками калькулезного холецистита и без них;

- ИБС: постинфарктный кардиосклероз с явлениями недостаточности кровообращения II–III стадии и «застойной печенью»;
- ИБС: острый инфаркт миокарда левого желудочка с резким падением сердечного выброса, артериального давления с развитием кардиогенного шока, аритмогенного коллапса, что приводит к ишемии гепатоцитов, некрозу и даже инфаркту печени, а в некоторых случаях — к печеночной энцефалопатии;
- ИБС: острый инфаркт правого желудочка приводит к венозному застою в печени с переполнением кровью центральных вен, центральной части долек;
- ИБС: постинфарктный кардиосклероз с длительной хронической застойной сердечной недостаточностью (ЗСН), что приводит к формированию кардиального цирроза печени (псевдоцирроз);
- ИБС: постинфарктный кардиосклероз с ЗСН у больных хроническим алкоголизмом являются причинами развития цирроза печени смешанного генеза (кардиального и алкогольного).

Сочетание ИБС и ЖКБ является довольно частым у лиц пожилого и старческого возраста, преимущественно у женщин. Как правило, в этих случаях речь идет о значительных нарушениях липидного обмена, являющихся одним из ведущих и общих факторов риска в развитии как ИБС, так и ЖКБ.

Нередко больные госпитализируются с обострением хронической ИБС и указанием в анамнезе на холецистэктомию по поводу калькулезного холецистита с развитием механической желтухи или без нее. Известны сложные клинические ситуации, при которых типичная стенокардия коронарогенного генеза сочетается с рефлекторной стенокардией в связи с обострением хронического холецистита.

В ряде случаев ведущим клиническим симптомом является приступ печеночной колики, вслед за которым возникают боли в области сердца или за грудиной, нередко с характерной иррадиацией в левую руку, левую лопатку, в челюсть, которые уменьшаются или купируются нитроглицерином. Наш опыт свидетельствует о значительных трудностях дифференциальной диагностики ведущего заболевания — ИБС в форме не только стенокардии, но и появления очаговой дистрофии миокарда с нарушениями ритма и проводимости, документированных электрокардиографически (ЭКГ), в сочетании с калькулезным холециститом в фазе обострения. В этих наблюдениях приходится решать проблему о генезе ангинозного статуса, изменений миокарда не только в плане диагностики и утверждения положения о сложном механизме развития этой патологии, но и о лечебной тактике, включая вопрос о хирургическом вмешательстве, в том числе о холецистэктомии.

В ряде случаев у больных ИБС, стенокардией при ультразвуковом обследовании обнаруживаются множественные конкременты в желчном пузыре или желчных путях. Однако клинических признаков желчнокаменной болезни в этих наблюдениях не отмечалось. Вместе с тем, несмотря на ведущую роль ИБС, проявляющуюся стабильной и нестабильной стенокардией, отрицать роль рефлексогенной зоны в области желчного пузыря достаточно трудно.

Синдром «застойной печени» нередко имеет место у больных ИБС пожилого и старческого возраста, страдающих постинфарктным кардиосклерозом с формированием хронической аневризмы или без нее и с явлениями недостаточности кровообращения II–III ст. В этой клинической ситуации печень поражается вследствие острого или хронического повышения центрального венозного давления и снижения сердечного выброса. При этом наблюдаются явления застоя и даже некроза в печени. Следует отметить, что потребность печени в кислороде может быть до некоторой степени сопоставима с потребностью в нем мозга и сердца. Гипоксия существенно нарушает функцию печеночной клетки. Явления застоя в печени возникают вследствие правожелудочковой недостаточности, а также при повышении давления в правом предсердии. С.Д. Подымова (1993) отмечает, что «зависимость кровенаполнения печени от функционального состояния правых камер сердца определяется топографическими взаимоотношениями между правым предсердием и печеночными венами». Известно, что печень считается первым депо крови на пути к сердцу при застойной сердечной недостаточности, «манометром правого предсердия». Повышение центрального венозного давления оказывает влияние на печеночные вены, затрудняя отток крови к центральной части дольки печени. Возникает портальная гипертензия, которая является причиной гипоксии печеночных клеток. При этом возможно развитие атрофии и некроза гепатоцитов.

Застойная печень, как правило, хорошо пальпируется, отмечается ее болезненность. При надавливании ладонью на печень отмечается усиление набухания шейных вен — гепатоюгулярный рефлекс (симптом Плеша). Если при этом проводить измерение центрального или периферического венозного давления методом З.А. Вальдмана, можно зарегистрировать подъем венозного давления более чем на 20–30 мм водного столба. В ряде наблюдений отмечается положительный венный пульс.

При остро развившейся недостаточности кровообращения нередко появление сильных болей в правом подреберье в связи с растяжением глассоновой капсулы, что заставляет проводить дифференциальную диагностику с холециститом. Важным симптомом застойной печени является изменчивость ее размеров. Это, как правило, связано с эффективностью медикаментозной терапии сердечными гликозидами, диуретиками, периферическими вазодилататорами. С помощью физических и биохимических исследований нередко выявляется желтуха, иногда сочетающаяся с цианозом. Билирубинемия может достигать 34,2–51,3 ммоль/л и более и в основном за счет конъюгированной фракции билирубина.

Повышение уровня билирубина связано с нарушением экскреции, регургитации и захвата билирубина печенью. В наблюдениях А.А. Крылова, О.Г. Соринсон (1982) отмечались билирубинемические кризы с повышением уровня билирубина до 71,1–167,6 ммоль/л за счет прямой (конъюгированной) фракции. В этих наблюдениях кризы были обусловлены усилением правосердечной недостаточности. В основе таких осложнений лежит прогрессирующее ухудшение внутриклеточного кровообращения, нарастающая гипоксия печени, некрозы гепатоцитов, нарушение выведения желчи

по внутриспеченочным желчным протокам. Последнее обусловлено увеличением внутрисосудистого давления в синусоидах печени.

Редко наблюдается гемолитическая желтуха. В основе данного синдрома лежит развитие инфаркта легкого, селезенки или почек у больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом с недостаточностью кровообращения II–III ст. Часто этому способствует наличие у больных пожилого и старческого возраста фибрилляции предсердий, являющейся существенным фактором риска тромбоэмболических осложнений в бассейнах легочной, почечной, селезеночной артерий. В зоне геморрагического инфаркта образуется депо гемоглобина, гемосидерина, из которого возникает избыток билирубина. Последний не связывается измененными клетками печени, что приводит к гипербилирубинемии за счет непрямой фракции. Иногда удается выявить гиперферментемию, гипоальбуминемию, снижение МНО, холестаза. Последний приводит к учащению холелитиаза в этой группе больных ИБС, II–III ст. пожилого и старческого возраста.

Развитие у больных ИБС пожилого и старческого возраста острого инфаркта миокарда (ОИМ) левого желудочка с резким падением артериального давления, сердечного выброса вплоть до одного из самых тяжелых осложнений ОИМ — кардиогенного шока, аритмогенного коллапса приводит как к функциональным, так и морфологическим нарушениям печени. В этих случаях предлагается использовать термин «ишемический гепатит» для характеристики описанных изменений печени. В основе поражения печени при кардиогенном шоке, коллапсе лежит падение перфузионного давления в печени, что особенно существенно выражено у больных пожилого и старческого возраста, у которых исходно еще до развития ОИМ имеется изменение ферментных функций печени. В центральной части долек печени значительно падает насыщение гепатоцитов кислородом, что ведет к развитию некроза и даже инфаркта печени. В работах Б.И. Воробьева, Л.И. Котельницкой (1976) описано поражение печени при ОИМ, осложненном застойной сердечной недостаточностью (ЗСН).

Клинически можно наблюдать развитие желтухи, гиперферментемии и, наконец, печеночной энцефалопатии. Все эти тяжелые изменения в гепатоцитах особенно выражены при развитии повторных ОИМ у больных пожилого и старческого возраста, у которых статистически достоверно чаще развивается симптоматика кардиогенного шока, чем у лиц среднего, зрелого возраста.

Довольно редкое осложнение ИБС — острый инфаркт миокарда правого желудочка, как правило, приводит к повышению центрального венозного давления. Это проявляется острым набуханием печени, что приводит к растяжению глассоновой капсулы. Последнее нередко вызывает возникновение сильных болей и болезненности при пальпации увеличенной печени. Отмечается набухание шейных вен, положительный венный пульс, симптом Пleshа. Клинически, помимо ангинозных болей, которые у лиц пожилого и старческого возраста не всегда четко выражены, отмечается тахикардия, различные варианты нарушения функции проводимости, автоматизма и возбудимости. В диагностике этой редкой локализации ОИМ помогает регистрация дополнительных правых грудных ЭКГ-отведений, а также ЭхоКГ с измерением размеров правого желудочка и

правого предсердия. При этом выявляются зоны парадоксальной пульсации стенки правого желудочка или гипокинезии ее, а также признаки трикуспидальной регургитации.

У больных пожилого и старческого возраста развитие ОИМ правого желудочка вызывает особенно резкое замедление кровотока и переполнение кровью центральных вен, центральной части печеночных долек. Происходит не только атрофия и некроз гепатоцитов, но и коллапс и конденсация эндоплазматической сети. Морфологически выявляется увеличенная, полнокровная печень темно-красного цвета с расширенными центральными венами и синусоидами в виде «кровяных озер». Прогноз ОИМ правого желудочка у больных пожилого и старческого возраста весьма неблагоприятный. Это связано с быстрым прогрессированием дилатации правого желудочка и правого предсердия, развитием относительной недостаточности трехстворчатого клапана, набуханием печени с нередким формированием синдрома печеночной недостаточности, энцефалопатии.

Наличие длительной хронической застойной сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС, крупноочаговым постинфарктным кардиосклерозом (с формированием хронической аневризмы сердца и без нее), как правило, приводит к развитию кардиального цирроза печени. В анамнезе у таких больных имеются указания на повторные ОИМ или на крупноочаговый инфаркт миокарда. В течение ряда лет постепенно прогрессирует одышка, появляются отеки нижних конечностей, асцит, гидроторакс. Печень увеличена, плотной консистенции, малочувствительна или совсем безболезненна. Она достигает иногда больших размеров (гепатомегалия).

Иногда пальпируется край селезенки. Согласно данным ЭКГ, выявляются обширные рубцовые изменения в миокарде левого желудочка, нарушения функции проводимости (блокады: атриовентрикулярные 1–3-й степеней, неполные и полная, ветвей пучка Гиса), возбудимости, автоматизма; мерцательная аритмия постоянной формы или синдром слабости синусового узла (СССУ). У ряда больных установлен искусственный водитель ритма.

С помощью ЭхоКГ выявляется большая площадь поражения миокарда, регургитация, митральная и трикуспидальная; признаки хронической аневризмы и внутрисердечного тромбоза. Ультразвуковое исследование печени выявляет признаки портальной гипертензии, расширение нижней полой вены. Биохимические исследования демонстрируют гипербилирубинемия небольших степеней, гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, снижение активности холинэстеразы, повышение активности АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы. Морфологически выявляется «мускатный» цирроз печени с ярко выраженной перестройкой архитектоники структур печени, пласты фиброзной ткани и узлы регенерации. Все эти тяжелые функциональные и морфологические нарушения печени могут привести к печеночной недостаточности и коме.

У больных ИБС пожилого и старческого возрастов развитие цирроза печени нередко имеет смешанный генез: кардиальный и алкогольный, или кардиальный и постнекротический (после перенесенного вирусного гепатита). В этих наблюдениях решающую роль в дифференциальной диагностике патологии печени играют данные анамнеза, в кото-

рых можно найти указания не только на боли в области сердца, перенесенный ИМ, но и злоупотребление алкоголем или перенесенный ранее гепатит с желтухой или без нее. В отдельных случаях диагностике постнекротического гепатита может косвенно помочь обнаружение австралийского антигена в крови. Таким образом, сочетание различных форм ИБС (стенокардия, ОИМ, постинфарктный кардиосклероз) с поражением гепатобилиарной системы является довольно частым вариантом полиорганной патологии у больных пожилого и старческого возраста. Дифференциальная диагностика этих сочетаний, а также рациональная терапия данной патологии может быть оптимизирована только на основе объективной оценки жалоб, данных анамнеза, тщательного физического, лабораторного, а также ЭКГ- и ЭхоКГ-исследований в динамике.

Течение ИБС при сочетании со злокачественными новообразованиями

Достаточно часто отмечается сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) со злокачественными новообразованиями, такими как рак легкого, рак желудка, гемобластозы, рак предстательной железы, рак молочных желез, опухоли челюстно-лицевой области и т.д. По данным разных авторов, диапазон частоты встречаемости сочетания ИБС и злокачественных опухолей очень велик и колеблется в пределах от 30 до 95%. По-видимому, этот статистический размах можно объяснить отсутствием учета возрастного фактора. Можно предположить, что с увеличением возраста увеличивается и частота сочетания данных нозологий.

Необходимо также отметить, что сочетание злокачественных новообразований с ИБС встречается почти в 2 раза чаще, чем диагностируется при жизни. Поэтому очевидна актуальность своевременной прижизненной диагностики сочетания ИБС со злокачественными опухолями. И в данной клинической ситуации равно важно как заподозрить наличие злокачественного новообразования у пациента с ИБС, так и вовремя распознать ИБС у онкологического больного. Наиболее распространенным механизмом в генезе стенокардии у онкологических больных является висцеро-коронарный рефлюкс, который может обуславливать нарушение коронарного кровообращения и при некоторых других заболеваниях внутренних органов. Стенокардия у данной группы больных развивается на фоне атеросклеротически измененных коронарных артерий, т.е. в условиях гипоксии миокарда. Опухолевый процесс на фоне ИБС с помощью так называемой «метаболической ловушки» может вызывать еще большее несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и других метаболитах и их доставкой по коронарному руслу вследствие известных нарушений гемостаза, приводящих к гиперкоагуляции, ослаблению антикоагулянтной активности крови. Последнее сопровождается нарушением микроциркуляции, также способствующим развитию и прогрессированию ишемии миокарда. В патогенезе стенокардии у больных данной группы не исключено участие и таких факторов, как гиперфибриногенемия, анемия, гипогликемия и т.д.

Между тем лишь у половины больных ИБС при поражении опухолевым процессом, например, органов пищеварения, отмечаются явления желудочно-кишечного дискомфорта и боли в животе. Ошибки в диагностике обусловлены неправильной интерпретацией температурной реакции и лабораторных показателей. Это указывает на необходимость обследования не только сердечно-сосудистой системы, но и проведения онкопоиска у больных старших возрастных групп. Рассмотрим подробнее некоторые клинические варианты течения ИБС у онкологических больных в виде: особенностей болевого синдрома, частого наличия «эквивалентов» стенокардии, разнообразных нарушений ритма и проводимости сердца. Характерно, что наряду с типичной клинической картиной ангинозных (или, как теперь говорят, «ангинальных») болей существует и значительное количество атипичных форм. Показано, что не во всех случаях ишемии миокарда сопровождается ангинозными болями с типичной локализацией и иррадиацией. Стало известно, что не все эпизоды ишемии миокарда субъективно ощущаются больными. Описан так называемый «атипичный болевой синдром» при стенокардии. С широким использованием коронароангиографии стало известно, что не во всех случаях при наличии стенокардии и инструментальных признаков ишемии миокарда наблюдается спазм или стеноз крупных коронарных артерий. Это состояние называют «микрососудистой» стенокардией или «синдромом Х». Нередко у онкологических больных вместо стенокардии отмечаются ее «эквиваленты»: одышка, приступы удушья, а эпизоды ишемии миокарда манифестируют нарушениями сердечного ритма и проводимости.

Клиническая картина ИБС у больных раком легкого отличается: частым наличием атипичного болевого синдрома, немой ишемией миокарда; преобладанием приступов удушья с бронхоспазмом; разнообразными нарушениями сердечного ритма и проводимости нередко присоединением тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА); сочетанием легочно-сердечной недостаточности.

Клиническая картина ИБС у больных раком желудка характеризуется: наличием атипичного болевого синдрома с упорными интенсивными кардиалгиями; часто сопутствующей анемией. Выше уже упоминалось о необходимости онконастороженности у лиц старших возрастных групп и, соответственно, проведения онкопоиска.

Для диагностики же ИБС у онкологических больных тщательного расспроса и предельно подробного анамнеза часто бывает недостаточно. Все методы параклинического обследования в основном сводятся к выявлению эпизодов ишемии миокарда, так как именно наличие преходящей ишемии миокарда при возможном сочетании с признаками постинфарктного кардиосклероза, нарушениями сердечного ритма и проводимости определяет прогноз больного. Классификация методов выявления ишемии миокарда может быть построена на основе концепции «ишемического каскада».

Уже через несколько секунд после окклюзии коронарного сосуда начинают наблюдаться нарушения движения стенки желудочков, сначала в фазе диастолы, а затем и систолы. На 15–20 секунде ишемии проявляются нарушения гемодинамики, первоначально отмечается изменение давления в полостях сердца. Одновременно с этим в

миокарде происходит накопление продуктов анаэробного метаболизма. Примерно на 20-й секунде ишемии отмечаются диагностически значимые изменения ЭКГ. Такая последовательность событий во время ишемии миокарда прослежена как в экспериментальных работах, так и в исследованиях последствий коронарной ангиопластики, во время которой происходит временное тотальное закрытие просвета артерии. Ценность всех методов диагностики повышается при использовании их в процессе нагрузочных проб, когда возрастает потребность миокарда в кислороде и других метаболитах.

В геронтологической клинике наиболее оптимально применение нагрузочных тестов (кистевая изометрическая нагрузка) в сочетании с эхокардиографией, сцинтиграфией миокарда с таллием-201, а также ЭКГ-нагрузочных тестов, суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. Для медикаментозного лечения ИБС в сочетании со злокачественными новообразованиями используются традиционные антиангинальные препараты: нитраты, антагонисты кальция, β -блокаторы как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях, в зависимости от клинической ситуации. Контроль эффективности подобранной терапии целесообразно осуществлять с помощью тех методов, которые выявили эпизоды ишемии миокарда.

При наличии постинфарктного кардиосклероза, явлений недостаточности кровообращения, артериальной гипертензии показано применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл, эналаприл и т.д.). Вопрос о целесообразности назначения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии решается индивидуально в зависимости от соотношения полезных и побочных эффектов. Очевидно, что ИБС увеличивает риск оперативного лечения онкологических больных. Абсолютным противопоказанием для хирургического лечения является острый инфаркт миокарда.

При стабильной клинико-электрокардиографической картине возможно выполнение радикальных операций с учетом необходимой предоперационной подготовки и проведения комплексных мероприятий по профилактике осложнений в послеоперационном периоде.

Первично-множественная неоплазия как особый вариант коморбидности

Гастроэнтеролог должен быть прежде всего онкологом.

(Медицинская аксиома)

Первично-множественная неоплазия (ПМН) представляет собой, пожалуй, наиболее зловещий вариант полиморбидности. Под первично-множественностью злокачественных опухолей понимают возникновение у одного и того же больного, независимо друг от друга, двух и более опухолей. Различают одновременное (синхронное) возникновение (и выявление) множественных опухолей или их последовательное

(метахронное) развитие и обнаружение. Как промежуточные выделяют также синхронно-метахронный и метахронно-синхронный варианты.

Большинство авторов предлагают считать синхронными новообразования, выявленные одновременно или с интервалом не более 6 месяцев. Однако понятия синхронного и метахронного рака в известной мере являются условными, поскольку установить истинное начало развития каждой из опухолей практически невозможно. Поэтому обычно речь идет не о времени возникновения, а о сроках диагностики множественных опухолей. В связи с этим некоторые авторы ужесточают требования к критериям диагностики синхронных опухолей, предлагая относить к ним новообразования, не только выявленные одновременно или в сроки до 6 месяцев, но и расположенные на расстоянии не менее двух или даже четырех сантиметров друг от друга, в противном случае новообразования рассматриваются как одна опухоль.

Проблема ПМН вызывает все более возрастающий интерес со стороны клиницистов и организаторов здравоохранения, что связано с повсеместным увеличением количества онкологических больных, в том числе с первичной множественной локализацией опухолей. Так, доля больных с ПМН среди больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в 2004 году составила 2,7% против 1,1% в 1994 году. Частота встречаемости множественных опухолей при ряде локализаций значительно выше, достигая 10–13%. В среднем у одного из 110 онкологических больных развивается новая, независимая от выявленной ранее злокачественной опухоли.

Доля синхронно диагностированных новообразований от общего числа ПМН достигает 33,6%. Рост заболеваемости полинеоплазиями объясняется совершенствованием диагностики и улучшением статистического учета, но и рядом других факторов, в частности, постарением населения, неблагоприятной экологической ситуацией, достигающей в ряде регионов степени «экоцида». Показатели онкологической заболеваемости городского населения, как правило, выше (4,2) сельского (3,3 на 100 000 населения).

Возрастной и гендерный анализ проблемы полинеоплазий показывает, что у мужчин пик заболеваемости приходится на 65-летний, а у женщин — на 55-летний возраст. Средний возраст больных с ПМН составляет 55,6–58,2 лет. Две опухоли при ПМН диагностируются у 84,0–100% больных, три — у 9,9–16,0%, четыре — у 1,6%, пять и более — у 0,09%. Считают, что первично-множественные злокачественные опухоли чаще всего поражают те органы, в которых возникает большинство солитарных опухолей, а именно: молочные железы, желудочно-кишечный тракт, кожа, женские репродуктивные органы.

По данным аутопсий, в целом при полинеоплазиях чаще всего поражаются толстая кишка, желудок и предстательная железа, реже — молочные железы, пищевод, матка, почки, легкие, мочевого пузыря и т.д. Первично-множественные злокачественные новообразования в 68% случаев характеризуются одинаковой гистологической структурой, а в 85,7% случаев — это рак. Клиническая картина первично-мно-

жественных синхронных злокачественных новообразований складывается из суммы симптомов каждой первичной опухоли, сходных с проявлениями солитарных опухолей соответствующего вида и локализации.

Однако в ряде случаев общие тяжелые проявления могут не соответствовать умеренно выраженным местным признакам сравнительно небольшого опухолевого поражения. Среди других особенностей и отличий следует назвать быстрое метастазирование и отсутствие улучшения общего состояния после проведенного радикального лечения по поводу какой-либо опухоли, ошибочно принятую, как это выясняется в последующем, за солитарную.

Часть 3

ВРАЧЕВАНИЕ ПОЖИЛЫХ

Спешите делать добро.

ФЕДОР ПЕТРОВИЧ ГАЗ

Глава 8. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Лекарственные препараты, назначенные людям без учета особенностей гериатрической фармакотерапии, могут причинить гораздо больший вред, чем сама болезнь, для лечения которой их применяют.

Курт Фурберг

Невозможно вылечить все болезни сразу. Надо выделить ту, которая представляет наибольшую угрозу состоянию здоровья или качеству жизни и определиться с приоритетными направлениями лечения.

Авторы

Обучение приемам самосохранения

Берегите себя...

*Современное пожелание
при прощании*

Это выражение очень точно применимо к образу жизни пожилого человека, прежде всего в быту. Необходимо приучить своего подопечного к самоконтролю в поведении дома и на улице, выбору одежды и обуви, контролю питания и приема лекарственных препаратов, самогигиене. По нашим наблюдениям, именно эти причины являются наиболее частыми в генезе «внезапных» ухудшений состояния или даже непоправимых исходов. Поэтому весьма важным представляются занятия с пожилыми людьми, особенно одиночками, по укреплению их духа, веры в жизненные силы, укреплению жизненной стойкости и веры в себя, нужности прежде всего себе.

Необходимо научить человека жить медленно и внимательно, постоянно тренируя память и внимание к себе. Очень важно научить самоконтролю и самоиронии, особенно к своей слабости, лени, безразличию. Нельзя позволить человеку опуститься, потерять контроль над собой, позволить поглотить себя безразличию и апатии. Наиболее частой причиной инвалидизации и преждевременной смерти пожилых людей являются падения на улице или даже дома в привычной обстановке. Причины их — головокружения и неустойчивость при ходьбе, обусловленные вертебро-базилярной недостаточностью,

а также просто мышечная слабость. Последствия — перелом лучевой кости в типичном месте (перелом Коллиса), перелом шейки бедра, перелом тазовых костей, перелом позвоночника, травмы лицевого черепа и головного мозга.

Профилактика падений состоит в обучении больного последовательности движений при вставании — медленно, помогая себе руками, придерживаясь за плотно стоящие предметы мебели, замедляя движения и медленно поворачивая туловище.

Необходимо обучить ходьбе мелкими шажками, ношению обуви без каблуков, плотно фиксированной на стопе и обязательно обхватывающей пяточную кость. Плохо видящим, в том числе и при ослаблении ночного зрения, обязательное ношение очков, причем первое требование после просыпания — обязательное надевание очков. Помещение, где находится пожилой человек, должно иметь достаточное освещение, в том числе и в темное время суток (удобно расположенный выключатель).

Важно научить избегать передвижения по скользкой поверхности в домашних помещениях и на улице. Если можно рекомендовать не выходить на улицу в скользкую погоду, не забывать надевать соответствующую обувь, то сложнее предостеречь от падения в ванной комнате или на кухне. Важно также заставить сохранить привычку к чистой опрятной одежде, в том числе и нательному белью, употреблению в пищу непросроченных продуктов. Требования гигиены к чистоте помещения не вызывают сомнений, весьма важен свежий воздух в помещениях и чистое постельное белье. Важно, чтобы пожилой человек продолжал тренировать память и много читал, причем не только периодику, но и художественные произведения. Телевизор в больших количествах не способствует сохранению интеллекта.

Весьма важным является регулярный прием лекарств, назначенных врачом. Пусть это превратится в торжественный ритуал — прием по часам, в расписанном заранее порядке, запиванием свежей водой и отметкой в ежедневнике. Порядок приема должен быть записан крупными буквами рукой самого больного, а лекарства одного наименования должны находиться во всех привычных местах и карманах, так как пожилой человек может просто забыть, куда он их положил. При лечении пожилых неизбежно одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов, при этом избыточность лечения, обусловленная благими целями, констатируется у 80% больных. Назначение избыточного лечения или полипрагмазия очень часто провоцирует развитие ятрогенной патологии. Риск лекарственной ятрогении начинает проявляться, если больной получает 3 лекарства. При использовании 4–6 препаратов он возрастает в десять раз. Максимальный риск осложнений наблюдается, если применено более 10 лекарств одновременно. Правда, если у больного срабатывает инстинкт самосохранения, он, не ставя в известность врача, самостоятельно интуитивно отказывается от приема части лекарств или же, как поступает большинство малоимущих пенсионеров, начинают копить больничные таблетки «на черный день» (так называемый во врачебной среде «феномен тумбочки»).

Клинико-эпидемиологические исследования показывают, что в пожилом возрасте на одного больного приходится несколько заболеваний, в связи с чем они получают больше

лекарственных средств по сравнению с больными молодого и среднего возраста. В ряде случаев лекарственные средства сами могут стать причиной развития болезни.

При длительном медикаментозном лечении необходим периодический пересмотр схемы фармакотерапии с целью сокращения перечня препаратов. При проведении лекарственной терапии для пожилых и старых людей особенно важен фактор полной уверенности в лечебных свойствах препаратов, а также знание влияния их на организм при длительном применении. Побочное действие лекарственных средств на лиц, перешедших пенсионный рубеж, и особенно людей старческого возраста, нередко носит непредсказуемый характер. В связи с этим в задачи клинической фармакологии входит оценка показаний к фармакотерапии не только новых, еще мало изученных средств, но и достаточно испытанных, особенно с учетом их применения в комплексе и в течение многих месяцев и лет. Неоправданное назначение лекарственных средств в гериатрической практике обусловлено не только недостаточной осведомленностью в плане фармакологического воздействия на организм старого человека, но и незнанием физиологических возрастных норм.

Вредна не только гиподиагностика (нераспознавание имеющихся заболеваний, патологических процессов), но и гипердиагностика (неправильное восприятие возрастных норм, данных функциональных исследований и клинических анализов, трактовка их как симптомов заболевания) и в связи с этим нерациональное применение медикаментозной терапии. В этой связи уместно напомнить о некоторых особенностях гериатрической фармакологии:

- высокая вероятность и малая учитываемость системных эффектов препаратов в условиях полиморбидности (наличия у одного пациента более 4–5 заболеваний в различных фазах и стадиях развития);
- особенности фармакодинамики (повышенная или сниженная, ускоренная или отсроченная реакция);
- особенности фармакокинетики (замедление всасывания, распределения, метаболизма и экскреции, снижение скорости трансформации) лекарственного препарата при естественных инволютивных процессах в организме или в результате длительно протекающего хронического заболевания;
- часто встречающиеся фармакомании — биологическое или психологическое привыкание (вариант «приверженности») пациента к препарату;
- затруднения оценки эффективности лекарственной терапии из-за изменившейся клинической картины заболеваний (невыраженности или отсутствия симптомов) и психики пожилых людей (забывчивость необходимости выполнений назначений врача, привычка к самолечению, критическое восприятие нового назначения, необъективная самооценка состояния и т.д.).

Таким образом, приступая к назначению лекарств пожилому больному, врач обязан взвешенно поразмыслить, используя старую врачебную истину: *Curo, non nocere!* (*Лечи, не навреди!*)

Особенности фармакокинетики у пожилых

Много консультантов чрезвычайно вредно для пожилого больного — каждый назначит несколько лекарственных препаратов, и, как результат, полипрагмазия.

Виктор Степанович Мякотных

Назначая пожилому больному новый лекарственный препарат, необходимо посмотреть, какой из ранее назначенных следует отменить.

Дэвид Лоуренс

У людей пожилого и старческого возраста изменяется реакция организма на лекарственные средства в результате физиологического старения органов и наличия сочтенных заболеваний, поэтому увеличивается частота побочных реакций на препараты. Этот факт особенно важен, так как около половины потребляемых препаратов приходится на людей старших возрастных групп. Пожилым больным наиболее часто назначают лекарственные препараты внутрь.

Всасывание в желудочно-кишечном тракте при старении отличается уменьшением всасывающей поверхности, ослаблением моторики, замедлением эвакуации, сниженной секреторной активностью, уменьшением кровотока в мезентериальных сосудах, приводящими к замедлению всасывания. Принято считать, что всасывание лекарственных средств, назначаемых внутрь, с возрастом уменьшается. Снижение кислотообразования в пожилом и старческом возрасте на всасывание лекарственных средств непосредственно не влияет, так как процесс абсорбции происходит главным образом в тонкой кишке. В то же время выработка и активность большинства ферментов зависят от соляной кислоты. Изменение внутрижелудочной рН может нарушать растворимость и ионизацию лекарственных средств в желудке и рН-зависимую абсорбцию, что будет влиять на полноту всасывания. Ахлоргидрия может вызывать повышенную абсорбцию нестойких по отношению к кислоте лекарственных средств (пенициллины).

Снижение усвоения железа обусловлено не только уменьшением всасывания в желудочно-кишечном тракте, но и изменением депонирующих функций некоторых органов, в первую очередь печени. Наибольшее значение имеют ослабление моторики кишечника и замедление эвакуаторной способности желудка у пожилых людей. Это приводит к замедлению всасывания лекарственных средств, при этом увеличивается и время развития терапевтического действия. Вместе с тем запоры у пожилых с гипомоторикой кишечника могут способствовать увеличению полноты всасывания лекарственных средств вследствие длительного пребывания препаратов в ЖКТ. В результате возможны усиление и пролонгирование терапевтического действия лекарственных средств, что в сочетании с замедлением их элиминации требует коррекции доз и режимов назначения. При подкожном и внутримышечном введении лекарственных средств

у пожилых также замедляется всасывание в кровь лекарственных средств вследствие снижения сердечного выброса, замедления кровотока и изменения проницаемости стенок сосудов.

Всасывание трансдермальных лекарственных форм (контактные кожные пластыри, трансдермальные терапевтические системы) нарушается вследствие физиологического старения кожи. Возрастные изменения кожи начинаются уже с 40 лет, а в возрасте 60 лет заметно истощаются все слои кожи вследствие атрофии и дегенеративных процессов. Уменьшается также количество сосудов и проницаемость сосудистых стенок; нарушения микроциркуляции проявляются в виде стаза, микротромбозов, запустевания капилляров.

Нарушение процесса распределения лекарств в организме связано с возрастом и старением. Это проявляется гистологическими изменениями в тканях в виде уменьшения клеточного состава, гипертрофии и нарушения структурной архитектоники тканей. У пожилых людей наблюдается снижение массы тела, уменьшение общей и внутриклеточной жидкости, а также мышечной ткани и замещение ее жировой.

Перечисленные возрастные изменения организма сопровождаются увеличением объема распределения для липофильных веществ и уменьшением для водорастворимых веществ у пожилых. Нарушение распределения лекарств может быть следствием циркуляторных изменений. Сердечный выброс уменьшается на 1% в год в течение всей жизни. С возрастом наблюдается снижение регионарного кровотока и перфузии тканей. На распределение лекарств существенное влияние оказывает степень связывания с белками плазмы. С возрастом уровень плазменных белков, прежде всего альбумина, уменьшается. У лиц старше 70 лет концентрация альбумина снижается на 15%. С возрастом происходит изменение объема распределения многих лекарств (гипотетический объем жидкости, в котором лекарство может распределяться в концентрации, равной концентрации в плазме). У пожилых он равен в среднем 18,4 л, у молодых лиц — 29,1 л. У пожилых больных скорость и степень распределения лекарственных средств могут нарушаться как вследствие снижения клеточной массы и нарушения тканевой архитектоники, так и в результате уменьшения массы тела и изменения его состава, а также из-за циркуляторных расстройств. Возрастными изменениями, способствующими изменению объема распределения, являются замена метаболически активных тканей на жировую, уменьшение количества воды в организме, изменение тканевой проницаемости и др. Уменьшение мышечной массы и количества воды приводит к уменьшению объема распределения гидрофильных лекарственных средств и увеличению их концентрации в плазме крови и тканях. Возрастает опасность передозировки и лекарственной интоксикации. Это относится к аминогликозидным антибиотикам, сердечным гликозидам, гидрофильным β -адреноблокаторам, H_2 -блокаторам. Увеличение количества жировой ткани в пожилом возрасте способствует увеличению объема распределения и уменьшению концентрации липофильных препаратов в тканях, что сопровождается замедлением начала и увеличением длительности действия.

Это касается тетрациклинов, бензодиазепинов и барбитуратов. Важным аспектом распределения препарата является его связывание с белком, так как только несвязанный препарат может диффундировать в ткани или выводиться из организма. Старение организма сопровождается уменьшением содержания альбуминов в плазме крови в среднем на 10–15%. Гипоальбуминемия приводит к уменьшению связанной фракции препарата и увеличению концентрации свободной фракции, что повышает эффективность лекарственного средства, увеличивает возможность передозировки, появления токсических и побочных реакций.

Концентрация многих препаратов в плазме у больных пожилого возраста существенно возрастает, иногда достигая токсического уровня, особенно у препаратов с небольшой терапевтической широтой. Это имеет значение для лекарственных средств, преимущественно кислот, обладающих высокой степенью связывания с белками плазмы (более 80%): β -адреноблокаторов, сульфаниламидов, салицилатов, сердечных гликозидов (дигоксин, дигитоксин), бензодиазепиновых транквилизаторов, антикоагулянтов непрямого действия, противодиабетических средств, наркотических анальгетиков, противосудорожных препаратов. В то же время у пожилых наблюдается тенденция к увеличению концентрации α_1 -кислого гликопротеина, связывающего лекарственные средства, преимущественно основания, что, наоборот, может замедлять фармакологическое действие.

Помимо чисто фармакокинетических процессов, распределение лекарственных средств у пожилых изменяют также циркуляторные нарушения: снижение сердечного выброса, замедление кровотока и перераспределение регионального кровотока, изменение тканевой проницаемости.

Компенсаторно возрастает симпатический тонус для улучшения кровоснабжения сердца, головного мозга. При этом страдает периферический, почечный и печеночный кровотоки. Отсюда снижение печеночного кровотока ведет к уменьшению метаболического клиренса лекарственных средств, скорость метаболизма которых определяется кровотоком.

Лекарственный метаболизм у пожилых

У лиц пожилого и старческого возраста биотрансформация лекарственных средств замедлена вследствие атрофии паренхимы печени и уменьшения количества активных гепатоцитов, снижения активности микросомальных ферментов и извращения метаболизма. Масса печени в возрасте старше 65 лет снижается на 25%, а печеночный кровоток — почти на 35–45% по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Эти существенные изменения приводят к увеличению биодоступности лекарственных средств и повышению концентрации в плазме. Вследствие снижения печеночного клиренса изменяется период полувыведения для препаратов как с быстрым, так и с медленным метаболизмом. Эти изменения имеют наибольшее практическое значение

для психотропных препаратов, наркотических анальгетиков, β -адреноблокаторов, антикоагулянтов, антиаритмических препаратов, нестероидных противовоспалительных средств.

Более значительно нарушается I фаза печеночного метаболизма — несинтетические реакции (окисление, гидролиз), осуществляемые системой микросомальных ферментов цитохрома P450 (для β -блокаторов, антагонистов кальция, теофиллина). Для II фазы печеночного метаболизма — синтетических реакций (конъюгации) — нарушения менее существенны, преимущественно изменяется активность глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы (для нестероидных противовоспалительных средств, бензодиазепинов).

Нарушения метаболизма могут сопровождаться образованием атипичных метаболитов лекарственных средств (например, парацетамола, спиронолактона), порой более токсичных. Кроме того, пожилые больные более чувствительны к повреждающему действию лекарственных средств (парацетамола и других нестероидных противовоспалительных средств) на печень.

Отдельные лекарственные препараты способны стимулировать или угнетать метаболизм других лекарственных средств в старческом организме. Так, длительный (более 2 недель) прием барбитуратов, галоперидола, аминазина, амитриптилина, диазепама — индукторов печеночного метаболизма снижает эффективность непрямых антикоагулянтов, создавая условия для их использования в повышенных дозах. При отмене средств, ускоряющих метаболизм, требуется обязательное снижение доз антикоагулянтов во избежание геморрагических осложнений. Эта закономерность справедлива для рифампицина, амидопирина, бутадiona. При одновременном назначении антикоагулянтов и снотворных средств наименьшее влияние на печеночный метаболизм оказывает нитразепам.

Длительный прием индукторов метаболизма может вызвать ускорение биотрансформации фолиевой и аскорбиновой кислот, витаминов B₆ и D, приводя к развитию макроцитоза, мегалобластической анемии, гиперхолестеринемии у лиц старческого возраста. С возрастом снижается интенсивность не только системного, но и пресистемного метаболизма: при этом наблюдается повышение биодоступности лекарства с высоким эффектом «первичного прохождения», обусловленное снижением метаболизма при первом пассаже, т.е. того процесса, во время которого препарат после приема внутрь метаболизируется в печени, еще не достигнув системного кровообращения. Поэтому при лечении пожилых больных назначать дозу препарата необходимо с учетом этой элиминации, происходящей до поступления лекарства в системный кровоток. Высокой интенсивностью метаболизма первого пассажа обладают такие препараты, как лабеталол, пропранолол, лидокаин, нитраты. Снижение обезвреживающей функции печени в пожилом возрасте способствует накоплению в организме введенных препаратов и продуктов их метаболизма. Все это облегчает возникновение лекарственной интоксикации у людей пожилого возраста.

Изменяется выведение препаратов вследствие уменьшения почечного кровотока, массы почек и числа функционирующих клубочков. С возрастом наблюдаются атрофия почечной паренхимы кортикального слоя, уменьшение числа активных нефронов (к 65 годам их число снижается на 30%), компенсаторная гипертрофия медуллярного слоя и сосудистые нарушения вследствие атеросклероза почечных артерий. В результате нарушается функциональная способность почек: снижается скорость клубочковой фильтрации, замедляется почечный кровоток, увеличивается фильтрационная фракция, уменьшается канальцевая секреция и повышается реабсорбция. В результате снижается почечный клиренс лекарств, экскретирующихся в неизмененном виде. Расчет поддерживающей дозы с учетом возраста может быть произведен по следующей формуле:

$$\frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес} \times 0,7 \times \text{обычная доза для взрослых}}{\text{Поддерживающая доза} = 1660}$$

Лица старших возрастов нуждаются в меньшем количестве лекарств, в связи со снижением массы тела и угрозы кумуляции. При назначении трудно расщепляющихся или медленно выделяющихся препаратов врачу необходимо быть особенно осторожным. В пожилом и старческом возрасте наблюдается учащение потенцирующего действия и побочных эффектов лекарств. Предельно внимательным должен быть врач при назначении препаратов, способных вызывать нарушения водно-электролитного баланса (ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа, кортикостероиды, сердечные гликозиды, диуретические средства, слабительные).

Чрезмерно энергичное снижение артериального давления (даже до «нормальных» цифр) часто не менее опасно, чем длительно существующая артериальная гипертензия. Под влиянием различных лекарств доселе скрыто протекавшие заболевания могут стать манифестными (известны «стероидный туберкулез», развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы после приема анаболических гормонов и резкое обострение глаукомы под влиянием атропина и т.д.).

Здесь же следует напомнить и о том, что лечение у пожилых больных рекомендуется прекращать плавно, либо путем постепенного снижения доз, либо путем уречения числа приемов препарата. По-прежнему сохраняют свое значение принципы рациональной фармакотерапии по Д.Р. Лоуренсу, в соответствии с которыми прежде чем назначить пожилому больному какое либо лекарство, врач должен задать себе следующие вопросы:

- Есть ли необходимость вмешиваться в течение болезни назначением лекарственных средств?
- Какого изменения состояния пациента врач надеется достигнуть?
- Возможно ли достичь желаемого результата при помощи планируемого к назначению лекарственного препарата?

- Каковы побочные эффекты данного лекарственного препарата и могут ли они повредить больному?
- Превосходит ли возможность предполагаемого улучшения вероятность ущерба и опасность возникновения побочного действия лекарственного средства?
- Какой должна быть схема медикаментозного лечения (лекарственные формы, оптимальные дозы, интервалы между введениями) в зависимости от функционального состояния организма (почек и печени)?
- Возможно и целесообразно ли применение данного препарата в сочетании с ранее назначенными лекарственными и нелекарственными формами?

Следует сказать несколько слов и об особенностях хирургического лечения гериатрических больных, у которых с возрастом нарастает число диагностических ошибок. Так, по данным Р.М. Нурмухамедова, различные осложнения язвенной болезни у пожилых не распознаются на догоспитальном этапе в 37,1% случаев, в приемном отделении — в 20,4% и дежурными хирургами — в 11,6%. За последние годы операбельность плановых больных старших возрастных групп возросла более чем в 2 раза. В то же время при urgentных операциях того же уровня сложности летальность увеличилась в 3,6 раза. Еще более удручают данные, приводимые С. Делбой: у лиц старше 70 лет риск оперативного вмешательства возрастает при плановых операциях в 4 раза, при экстренных — в 8 раз. Поэтому следует придавать большое значение своевременному отбору больных, подлежащих хирургическому лечению (тщательное предоперационное обследование, выявление сопутствующих заболеваний, рациональная предоперационная подготовка). Нередки наблюдения, когда престарелым больным делают весьма сложные операции, включая торакальные. Поэтому при решении вопроса о показаниях или противопоказаниях к оперативному лечению терапевт-консультант должен исходить в первую очередь не из паспортных данных пациента, а из его общего состояния, состояния резервных возможностей его организма и степени отягощенности полиморбидного статуса.

Взаимодействие лекарств в организме

Влияние лекарственных препаратов на организм имеет существенные особенности в старческом возрасте. При ухудшении условий доставки лекарств тканям число специфических рецепторов уменьшается, но их чувствительность к лекарственным воздействиям увеличивается и извращается.

Этим объясняются разнонаправленность и трудности прогнозирования ответа старческого организма на лекарственные средства. Извращенным реакциям на препараты способствуют сниженная физическая активность, меньшее потребление пищи и воды, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение кровоснабжения тканей и относительное преобладание возбудительных процессов нерв-

ной системы старых людей. Препараты, действующие на ЦНС, могут давать неожиданно более сильные эффекты при обычных концентрациях в крови, а седативные и снотворные лекарственные средства действуют более длительно. У пожилых они чаще угнетают функцию дыхания, могут вызвать летаргию и кому.

Так, барбитураты часто вызывают спутанность сознания или парадоксальное возбуждение, задержку мочеиспускания. Противосудорожный эффект барбитуратов менее выражен. У пожилых повышается чувствительность к нейролептикам, транквилизаторам и антидепрессантам, которые могут давать длительный седативный эффект со спутанностью сознания, экстрапирамидными симптомами, ортостатической гипотензией и задержкой мочеиспускания.

Изменения сердечно-сосудистой системы у пожилых людей приводят к повышению чувствительности к вазодилаторам, гипотензивным средствам и диуретикам. К развитию ортостатических реакций предрасполагают снижение сердечного выброса и эластичности сосудов, уменьшение чувствительности β -адренорецепторов миокарда к стимулирующему действию катехоламинов, нарушение барорецепторной регуляции в ответ на гипотензию.

Применение нитратов и новокаинамида сопровождается большим, чем у лиц среднего возраста, снижением АД и возможным ухудшением мозгового кровообращения. Вместе с тем на организм людей старческого возраста слабее действуют адреналин, эфедрин и другие симпатомиметики. Атропин и платифиллин слабее влияют на частоту сердечных сокращений и оказывают меньшее спазмолитическое действие. Гипотензивное действие β -блокаторов снижено, а число побочных эффектов при их применении увеличивается. Отмечено возрастание чувствительности к антикоагулянтам. Лица старческого возраста имеют повышенную резистентность к гормональным средствам.

Совокупность рассмотренных гериатрических особенностей фармакокинетики и фармакодинамики приводит к значительному возрастанию опасности токсических и побочных реакций при применении лекарств.

Неблагоприятные последствия лечения

Лечение не должно быть опаснее болезни.

Евгений Михайлович Тареев

Неослабевающее внимание общества к проблеме качества оказания медицинской помощи привело к признанию факта широкого распространения в практике здравоохранения всех стран различных неблагоприятных последствий лечения (НПЛ). Они наблюдаются по меньшей мере у 16% больных многопрофильных стационаров, могут возникать иногда по не зависящим от медицинского персонала причинам, но значительно чаще — вследствие так называемого (или пресловутого?) «человеческого фак-

тора» (имеются в виду различные ошибки и немотивированные или необоснованные отступления от принятых стандартов лечения).

Не случайно 57-я Всемирная ассамблея здоровья в 2004 году провозгласила приоритетной задачей ВОЗ — принятие радикальных мер по обеспечению максимально возможной безопасности лечения. С этой целью была вновь создана общественная организация — Всемирный альянс в защиту безопасности пациентов. В состав Альянса вошли министры здравоохранения, профессионалы здравоохранения (эксперты по безопасности лечения, представители медицинских сообществ) и интересующиеся данной проблемой общественные деятели. Наиболее активно работа Альянса ведется в США, Англии и Австралии, развиваясь в следующих направлениях:

- создание системы выявления и учета неблагоприятных последствий лечения;
- включение информации о проблеме в систему обучения врачей;
- разработка понятийной базы и таксономии;
- создание условий для активной позиции пациентов;
- работа по возведению проблемы безопасности лечения в ранг глобальных приоритетов.

Понимание проблемы НПЛ и путей ее решения в разных странах существенно различается. Для описания различных видов НПЛ в международной практике используется термин — «иатрогенезис» (ятрогения). В настоящее время в широком смысле трактуется как любое НПЛ, вызванное врачом и другими медицинскими работниками, которое развилось при лечении или при проведении профилактических, диагностических или косметологических медицинских мероприятий. При этом самостоятельные действия пациента и воздействия немедицинского характера не являются ятрогенией. Патологические процессы, развившиеся вследствие запоздалой или не оказанной медицинской помощи, не являются ятрогенными. Структурная классификация ятрогений включает следующие виды (В.В. Некачалов, 1998):

1. Медикаментозные
2. Инструментально-диагностические
3. Хирургические
4. Наркото-анестезиологические
5. Связанные с неисправностью технических средств
6. Трансфузионно-инфузионные
7. Септические
8. Лучевые
9. Интенсивной терапии и реанимации
10. Профилактических мероприятий
11. Информационные
12. Прочие (включая косметологические и др.).

Особый вопрос — анализ результатов вскрытий при ятрогенных осложнениях. Это объясняется как ошибочной тенденцией воспринимать сам термин «ятрогения» как

синоним врачебной ошибки (что в корне неверно и препятствует разработке мер профилактики ятрогений), так и отсутствием четких общепринятых правил оформления диагноза при выявлении патологических процессов, возникших в результате медицинских мероприятий.

В соответствии с требованиями МКБ-10, любой патологический процесс, возникший в результате любого медицинского мероприятия (правильно проведенного или с дефектами, медикаментозной терапии или диагностической, лечебной манипуляции, хирургической операции и т.д.) является ятрогенией.

Патологоанатомам вменены в обязанность диагностика ятрогении, определение ее роли в танатогенезе, вынесение заключения о качестве ее прижизненной диагностики. В то же время патологоанатом не имеет права быть судьей и не может квалифицировать ятрогению в юридическом аспекте или решать вопрос о наличии врачебной ошибки. Подобные вопросы находятся в компетенции клинично-экспертной комиссии лечебного учреждения, в ряде случаев — с привлечением экспертов и юристов. Среди неблагоприятных последствий лечения (НПЛ) особое значение имеют побочные лекарственные эффекты. Побочные эффекты лекарственных препаратов разделяются на:

1. Побочные эффекты, связанные с фармакологической активностью (основное побочное действие)
2. Токсические (передозировка)
3. Вторичные эффекты (нарушение иммунобиологических свойств)
4. Аллергические реакции
5. Синдром отмены (синдром рикошета, эффект отдачи)
6. Развитие толерантности (резистентности).

Побочными действиями препаратов считаются любые вредные или нежелательные воздействия, вызванные лекарством, принимаемым в соответствии с инструкцией в своей обычной дозировке. Пожилые люди составляют группу риска в отношении побочного действия препаратов. С одной стороны, это связано с тем, что пожилые принимают больше лекарств по сравнению с молодыми пациентами. К этому необходимо добавить тот факт, что у пожилых возникают изменения фармакокинетики и фармакодинамики, а также потеря резервной емкости и ухудшение гомеостатического контроля, что делает их более чувствительными к побочным действиям лекарств. В одном общественном исследовании было показано, что превалирование побочных действий было 18% у тех, кто принимает менее 6 препаратов и 80% у принимающих более 6 препаратов.

Побочные действия лекарств в пожилом возрасте добавляют проблем к уже имеющейся полиморбидности и часто приводят к отказам больных от лечения. Около 10–20% пациентов, доставленных в гериатрическую клинику, страдают от побочных эффектов, и в 5–12% этих случаев они являются основной причиной госпитализации. В данном контексте наиболее частой причиной является прием диуретиков всех типов, психотропных, препаратов наперстянки, нестероидных противовоспалительных препаратов и лекарств для лечения паркинсонизма.

Одной из основных причин побочного действия препаратов у пожилых является то, что доктора могут забывать, что любой симптом у пожилого человека может быть связан с применением лекарств или усилен медикаментозной терапией. Другая причина заключается в том, что в общем случае поставить диагноз побочного действия препаратов сложно и особенно сложно у пожилых.

Диагностика строится на дотошном расспросе пациента о принимаемых лекарствах, выявлении временной связи между появлением симптома и приемом медикамента и улучшением при прекращении приема или снижении дозы препарата.

Большинство врачей испытывают непреодолимые трудности при сборе анамнеза о предшествующем приеме препаратов одинокими пожилыми людьми. Наилучшим способом убедиться в правильности полученной информации является визит к больному домой, чтобы посмотреть на имеющиеся там препараты. В соответствии с общим правилом пожилым пациентам следует взять все принимаемые им лекарства с собой при госпитализации.

Побочное действие препаратов у пожилых пациентов обычно развивается спустя 1–2 недели от начала лечения или увеличения дозы. Однако имеются исключения из этого правила, такие как гипокалиемия в результате приема диуретиков, поздняя дискинезия вследствие длительного приема антипсихотических препаратов и острая лейкемия в результате приема алкилирующих цитотоксических препаратов, принимаемых несколькими годами ранее.

Тяжелые побочные действия препаратов встречаются у пожилых в 9 из 10 случаев, происходящих в результате хорошо известных фармакологических действий препаратов и редко в результате взаимодействия препаратов.

Аллергические реакции, часто возникающие на фоне приема антимикробных препаратов (производные ампициллина, сульфонамиды), редко вызывают терапевтические проблемы у пожилых. Однако аллергические проявления могут вызвать диагностические сложности в таких случаях проявления основного заболевания, как повышение температуры (лекарственная лихорадка). Тяжелые последствия могут быть вызваны и быстрым прекращением приема некоторых препаратов (бензодиазепины, β -блокаторы) у пожилых. Возобновление приема препарата является мощным диагностическим средством при подозрении на побочное действие.

Однако в результате таких экспериментов могут произойти тяжелые и даже фатальные реакции, поэтому возобновление приема препарата по этическим причинам следует оставить экспертам.

Гериатрическая практика часто осложняется неспецифической симптоматологией заболеваний в пожилом возрасте. Пациент или его семья такие симптомы, как усталость, потеря веса, легкомысленность, недержание мочи, спутанность сознания нередко связывают с возрастными изменениями. Однако все эти симптомы могут быть медикаментозно индуцированными.

Другим фактором, осложняющим гериатрическую практику, является недостаток внимания прогрессирующую симптоматику родственниками и лечащим врачом таких

явлений, как депрессия, деменция и паркинсонизм, возникновение и усиление которых также нередко является результатом приема лекарств. Пожилой и старческий возраст характеризует высокая степень риска развития побочных реакций в результате лекарственной терапии и приводит к развитию различных синдромов. У лиц старше 60 лет в 1,5 раза, в возрасте 70–79 лет — в 7 раз выше, чем у лиц 20–29 лет.

К настоящему времени сформулированы прогностические критерии лекарственной резистентности — критерии возможной нечувствительности или недостаточной чувствительности пациента к планируемой фармакотерапии. Выделяют следующие критерии лекарственной резистентности:

- эпидемиологические (демографические — географические, половые, возрастные; контакт с больными, страдающими контагиозными инфекционными заболеваниями и др.);
- социальные (например, в случае проведения противотуберкулезной химиотерапии контакт с больными, освободившимися из мест заключения, с лицами без определенного места жительства, с алкогольной и наркотической зависимостью; характер профессии и трудовой деятельности, характер питания и жилищные условия и др.);
- анамнестические (чувствительность к антибиотикам и др.);
- клинические критерии (разные формы заболевания);
- клинико-диагностические (данные лабораторных, в том числе микробиологических, а также рентгенологических, ультразвуковых и других методов исследования);
- фармакокинетические;
- фармакогенетические.

Здесь же следует упомянуть о так называемом принципе максимальной достаточности (при проведении антибактериальной терапии в амбулаторных условиях). Согласно данному принципу, в случае если в арсенале врача имеется антибиотик, достаточный по спектру для лечения заболевания у больного, то никакой другой препарат более широкого спектра или комбинация препаратов не только не имеют преимуществ, но, более того, потенциально вредны для больного. Соблюдение принципа максимальной достаточности важно с точки зрения предотвращения развития устойчивости патогенных микроорганизмов.

Многообразие клинических синдромов не всегда связывается врачом с ранее назначенной лекарственной терапией, хотя некоторые из них несомненно являются ятрогенными. Ниже перечислены наиболее распространенные синдромы, которые в одних случаях могут иметь естественное происхождение, т.е. быть обусловлены тем или иным заболеванием, а в других — быть ятрогенными:

- психогенный — депрессия, эйфория, потеря ориентации;
- гемодинамический — артериальная гипо- или гипертензия и тесно связанный с ним аритмический синдром;
- бронхоспастический;
- нефротоксический;

- гепатотоксический;
- панкреатотоксический;
- гематотоксический;
- ототоксический;
- окулотоксический;
- дерматотоксический;
- общетоксический.

Наилучший способ лечения больного, у которого подозревается развитие побочных реакций на медикаменты, это прекращение приема препарата или снижение дозы, в зависимости от клинической ситуации. В некоторых случаях у больного наступает улучшение уже при снижении дозы. Может быть оправданным назначение другого препарата для борьбы с побочными действиями первого, например, препараты калия для борьбы с гипокалиемией, вызванной диуретиками, или антихолинергические средства при медикаментозно индуцированном паркинсонизме.

Широко применяются антихолинергические препараты для устранения дискинезий, вызванных приемами нейролептиков, но в данном случае более оправдано эти явления оставить под наблюдением, так как дальнейшее усугубление симптоматики встречается довольно редко. Незначительные жалобы, вызванные побочными действиями, такие как сухость во рту или легкое дрожание при лечении трициклическими антидепрессантами, обычно не являются поводом к прекращению терапии и с ними легко «ужиться» при убеждении пациента.

Довольно часто анамнез и клиническое обследование больного свидетельствуют об отсутствии достаточных оснований для назначения того или иного препарата. Типичным примером является развитие паркинсонизма у пожилого пациента, вызванного приемом нейролептика прохлорперазина, назначенного по поводу головокружения, которое, в свою очередь, явилось результатом постуральной гипотензии. В случаях, подобных этому, диагностика и лечение побочного действия препаратов прекращением приема «вредного» и ненужного препарата является обязательной мерой.

Возможно предотвратить многие побочные действия препаратов у пожилых путем выбора безопасных и эффективных препаратов и соблюдения основных терапевтических принципов при назначении препарата, таких как снижение дозы, частое наблюдение больного, недопущение неоправданной полипрагмазии.

Некоторые лекарства, такие как барбитураты, вообще не следует применять у пожилых, так как они вызывают в этой группе больных множество проблем; к тому же названным препаратам легко подобрать альтернативу. Многие препараты вредны для длительного лечения пожилых из-за их узкой зоны безопасности (низкий терапевтический индекс) или из-за того, что они очень медленно выводятся, и возникает кумуляция, наиболее вероятно зависящая от почечной функции, которая часто нарушена у пожилых. К таким препаратам относятся аминогликозидные антибиотики для систематического использования, амиодарон, хлорпропамид, дигоксин, метформин, литий, нитрофураны и пергексилена малеат.

В табл. 13 приводятся некоторые препараты, потенциально вызывающие тяжелые или необычные побочные действия у пожилых.

Таблица 13. ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНО ТЯЖЕЛЫЕ ИЛИ НЕОБЫЧНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ У ПОЖИЛЫХ

Лекарство	Нежелательное действие
Аминогликозидные антибиотики	Глухота, почечная недостаточность
Все барбитураты	Расстройства сознания
Антихолинергические препараты	Зрительные и слуховые галлюцинации
Сердечные гликозиды	Нарушения поведения, боли в животе, головокружение, анорексия и потеря в весе, нарушения ритма
Хлорпромазин	Постуральная гипотензия, гипотермия, агранулоцитоз, апластическая анемия, серьезные кожные реакции проявления
Дизопирамид	Задержка мочи, запоры
Эстрогены	Задержка жидкости, застойная сердечная недостаточность
Флунаризин, циннаризин	Паркинсонизм
Фуросемид	Гипотензия, ОНМК
Изониазид	Гепатотоксичность
Литий	Недержание мочи, дегидратация
Мефенамовая кислота	Диарея, повреждение печени
Метилдопа	Сонливость и депрессия
Нитрофурантоин	Периферическая нейропатия, легочные реакции
Нестероидные противовоспалительные препараты	Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, кровотечения и перфорации
Пентазоцин	Спутанность сознания
Тиазолам	Спутанность сознания, психотические реакции

По мнению американских специалистов, одновременное назначение нескольких лекарственных средств — это «ядовитый коктейль», а их побочные эффекты, соединившись, действуют на нас иногда сильнее любой болезни. Поэтому лекарственный мониторинг чрезвычайно важен в гериатрической практике, так как служит дополнением и к диагностике побочного действия препаратов, и в выявлении недостаточного лечения, и при обследовании больных без клинической симптоматики. К сожалению, гипопроteinемия и гипоальбуминемия часто встречаются у больных пожилых людей, что затрудняет интерпретацию этих исследований для лекарств с высокой связывающей способностью к белкам. Благоразумно изначально ориентироваться на меньшую часть рекомендуемой терапевтической концентрации, при проведении титрования дозы для пожилых, однако желательно ориентироваться на концентрацию препарата в плазме.

Политерапия и полипрагмазия

Когда я вижу рецепт, содержащий пропись трех и более лекарств, я думаю: какая темная сила заключена в нем!

Иван Петрович Павлов

Поменьше лекарств, только то, что совершенно необходимо.

Борис Евгеньевич Вотчал

Широко распространена во врачебной практике медикаментозная полипрагмазия — необоснованное одновременное назначение многих лекарств. В ряде случаев она обусловлена лечением больного одновременно у нескольких врачей по поводу разных болезней. Полипрагмазию следует чаще всего рассматривать как признак недисциплинированного врачебного мышления.

Интересна трансформация взглядов Минздрава на эту ситуацию. В письме Минздрава РФ от 28 декабря 2000 года № 2510/14329-32 «О мерах по усилению контроля за назначением лекарств» дается определение полипрагмазии и политерапии. Полипрагмазия — одновременное назначение 7–8 препаратов для лечения одного заболевания.

Политерапия — одновременная терапия всех имеющихся у пациента заболеваний (а что делать, если этих заболеваний 8–10?).

Однако уже через 4 года Методические рекомендации Минздрава РФ от 19 марта 2004 года №2004/46 «Непрерывное совершенствование лечебно-диагностического процесса в условиях индустриальной модели управления качеством медицинской помощи в стационаре» в качестве интегральной оценки деятельности стационарного подразделения, а также всего стационара предлагают другие индикаторы качества, необходимые для комплексной характеристики качества лечебно-диагностического процесса.

Полипрагмазия (*греч. poly — много и pragma — предмет, вещь*) (политерапия, избыточное лечение, полифармация, polypharmacy) или назначение *более 5* препаратов — может быть обоснованной (например, в отделении реанимации, у тяжелых больных) и необоснованной (например, использование более 5 препаратов у больного с варикозной болезнью). Фармакоэкономическое исследование, проведенное в Москве, показало, что в среднем в поликлинике пациент получает 4,5 единицы медикаментов, а в стационаре — 7,5. У 75% пациентов стационаров количество одновременных назначений составляет более 10 единиц медикаментов!

Избыточность врачебных назначений была и остается весьма широко распространенной и малоизученной проблемой современной клинической медицины. Наиболее известна медикаментозная, или лекарственная полипрагмазия (полифармация, полифармакотерапия) — одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов у пожилых больных. «Массированный лекарственный удар», как правило, получает наи-

более уязвимый контингент больных, т.е. люди, страдающие от полиморбидности — одновременно протекающих нескольких заболеваний в различных фазах и стадиях, чаще всего это именно пожилые больные.

Обращает на себя внимание, что с увеличением возраста индекс Лазебника («количество заболеваний / один больной») уменьшается. Причин этого несколько.

Во-первых, до преклонных лет доживают люди, страдающие меньшим количеством хронических заболеваний. Во-вторых, известно, что некоторые хронические заболевания с возрастом либо подвергаются инволюции, либо попросту практически исчезают (например, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки). В-третьих, под воздействием лечения многие заболевания приобретают иную клиническую форму («лекарственный» или «ятрогенный патоморфоз»).

Примерами могут служить трансформация болевой формы ИБС в безболевою при многолетнем лечении антиангинальными средствами или исчезновение приступов стенокардии и нормализация цифр артериального давления у больных с АГ после имплантации им электрокардиостимулятора.

Именно полиморбидность, вынуждающая больного наблюдаться одновременно у врачей нескольких специальностей, является причиной полифармакотерапии как сложившейся практики, так как каждый из наблюдающих больного специалистов согласно стандартам либо установившейся практике обязан выполнить целевые назначения. Наш многолетний опыт клинико-экспертной оценки качества оказания лечебно-диагностической помощи показывает, что в большинстве случаев принцип, которым руководствуется лечащий врач, назначая больному одновременно несколько лекарственных препаратов, отражает благие намерения — вылечить сразу все имеющиеся у больного болезни (желательно «побыстрее»), а заодно предотвратить все возможные осложнения (желательно «понадежнее»).

Движимый этими благими устремлениями врач назначает известные ему препараты по привычным схемам (бывает и так — «от давления», «от запоров» «от слабости», «от головы», даже «от сна»(!) и т.д.), одновременно механически, а значит, бездумно, выполняя в общем-то правильные рекомендации многочисленных консультантов, считающих, как уже указывалось выше, обязательным привнесение дополнительного лечения по своему профилю.

В качестве примера приводим факт одновременного назначения инвалиду Великой Отечественной войны (как понимает читатель, речь идет о лекарственном обеспечении по системе ДЛО) 27 различных лекарственных препаратов в количестве более 50 таблеток в день, причем больной не только настаивал на их получении, но и все принимал! Больной страдал двенадцатью заболеваниями и наблюдался восемью специалистами (терапевт, кардиолог, гастроэнтеролог, невролог, эндокринолог, уролог, окулист и оториноларинголог), каждый из которых назначал «свое» лечение, даже не пытаясь как-то соотнести его с назначениями других специалистов. Тревогу поднял, естественно, терапевт. Поверьте, громадного труда стоило убедить больного отказаться от приема огром-

ного количества лекарств, основным аргументом было убеждение его в том, что «...необходимо пожалеть печень».

Проблема полифармакотерапии возникла не сегодня. Будучи заведующим кафедрой фармакологии Императорской Военно-медицинской академии в 1890–1896 годах, И.П. Павлов писал: «Когда я вижу рецепт, содержащий пропись трех и более лекарств, я думаю: какая темная сила заключена в нем!» Примечательно, что предложенная И.П. Павловым в тот же период микстура, названная впоследствии его именем, содержала всего два препарата (натрия бромид и кофеин), действующих разнонаправленно на функциональное состояние центральной нервной системы.

Другой Нобелевский лауреат, немецкий врач, бактериолог и биохимик П. Эрлих мечтал о создании лекарства, которое бы одно, подобно «волшебной пуле», убивало все болезни в организме, не причиняя последнему ни малейшего вреда. Таким образом, по мнению И.П. Павлова, полипрагмазией следует считать одновременное назначение больному трех и более препаратов, а по мнению П. Эрлиха — более одного.

Причин полифармакотерапии, как объективных, так и субъективных, несколько. Первой объективной причиной является, как мы уже упомянули выше, старческая полиморбидность («избыточность патологии»). Второй объективной причиной в гериатрии являются отсутствие, ослабление или инвертированность ожидаемого конечного эффекта лекарственного препарата в силу изменения лекарственного метаболизма в увядающем организме с естественно развивающимися изменениями — ослаблением метаболических процессов в печени и тканях (в том числе активности семейства цитохрома P450), уменьшением объема циркулирующей крови, снижением почечного клиренса и т.д.

Получая недостаточный или извращенный эффект от назначенных лекарств, врач изменяет лечение чаще всего в сторону увеличения количества таблеток или замены препарата на «более сильный». Результатом является развитие ятрогенной патологии, именованной ранее «лекарственной болезнью».

Сейчас такого термина старательно избегают, говорят о «нежелательных» или «побочных» эффектах лекарственных препаратов, скрывая за новомодными терминами неумение или нежелание видеть системность действия активного вещества на целостный человеческий организм. Внимательный анализ постепенного развития заболеваний при их множественности у пожилых позволяет выделить синдромы, характеризующие системные эффекты лекарственных препаратов в организме старого человека — психогенный, кардиогенный, пульмогенный, дигестивный, энтерогенный, гепатогенный, отогенный и т.д.

Эти обусловленные длительным воздействием лекарств на организм синдромы клинически выглядят и расцениваются врачом либо как заболевание *per se*, либо как проявление естественного старения. Полагаем, что размышляющий о сути вещей врач должен обратить внимание на ускоренные темпы развития вновь зафиксированного синдрома и попытаться хотя бы хронологически связать его с временем начала приема того или иного лекарственного препарата. Именно темп развития «заболевания» и эта связь могут подсказать врачу истинный генезис синдрома, хотя задача эта не из легких. Указанные

конечные системные эффекты, развивающиеся при длительном, нередко многолетнем употреблении лекарств пожилыми людьми, практически всегда воспринимаются врачом как проявление старения организма или как присоединение нового заболевания, что всегда влечет за собой дополнительное назначение лекарств, направленных на излечение «вновь обнаруженного заболевания».

Так, длительный прием спазмолитиков или некоторых антигипертензивных препаратов может привести к атоническим запорам с последующим длительным и безуспешным чаще всего самолечением слабительными, затем возникает дивертикулез кишечника, затем — дивертикулит и т.д. При этом врач совершенно не предполагает, что запоры изменили флору кишечника, увеличилась степень гиперэндотоксинемии, усугубляющей сердечную недостаточность. Дальнейшая тактика врача — усилить лечение сердечной недостаточности. Прогноз понятен. Такие примеры можно приводить десятками. Одновременный прием двух препаратов приводит к нежелательным лекарственным взаимодействиям у 6% больных, прием пяти препаратов увеличивает их частоту до 50%, при приеме десяти препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает 100%. В США ежегодно госпитализируется до 8,8 млн больных, из которых 100–200 тысяч погибают вследствие развития неблагоприятных побочных реакций, связанных с применением лекарств. Среднее количество препаратов, принимаемых пожилыми больными (как назначенных лечащими врачами, так и принимаемых самостоятельно), составило 10,5, при этом в 96% случаев доктора не знали точно, что принимают их пациенты.

Интересно, что физически более активные люди принимают меньшее количество лекарств, а с увеличением возраста количество потребляемых лекарственных препаратов вообще снижается, что подтверждает известную истину — дольше живут менее больные люди.

Из объективных причин полифармакотерапии вытекают субъективные — ятрогенные, вызванные действиями медицинского работника, и дисконплаентные, обусловленные неправильными действиями должного получать лечение больного.

В основе ятрогенных причин лежит прежде всего современная модель лечебно-диагностической тактики — лечение должно быть комплексным, патогенетическим (с воздействием на основные звенья патогенеза), а обследование — максимально полным. Эти в принципе совершенно правильные основы заложены как в программы додипломной подготовки врача, так и в программы последипломного образования. Обучение взаимодействию лекарственных препаратов никак нельзя признать достаточным, вопросами взаимосвязи лекарств, пищевых продуктов и времени приема пищи врачи владеют крайне слабо.

Нередко врач принимает решение о назначении какого-либо препарата, находясь под суггестивным воздействием недавней информации о «чудесных свойствах» очередной фармацевтической новинки, да еще подтвержденных «уникальными» результатами очередного многоцентрового исследования, при этом не без лукавства опускается тот факт, что в данное исследование больные включались по жестким критериям, исклю-

чающим, как правило, осложненное течение основного заболевания или наличие других «сопутствующих» заболеваний.

С сожалением приходится отмечать, что программы до- и постдипломного образования крайне мало уделяют внимания проблеме совместимости лекарственных препаратов *in vivo*, а аспекты многолетнего применения данного препарата или препаратов данной фармгруппы вообще не затрагиваются. Возможности самообразования врача по этим проблемам крайне скудны. Не очень доступны таблицы совместимости двух лекарственных препаратов, а что касается трех и более, то представляется, что к поиску ответов на этот жизненный вопрос современная клиническая фармакология еще не приступала.

Вместе с тем ради объективности следует сказать, что и сами-то мы можем составить представление об этом только на основании длительного опыта. Здравый смысл позволил отказаться от рекомендаций по пожизненному применению заместительной терапии эстрогенами; осторожно относиться к рекомендациям по пожизненному постоянному применению ингибиторов протонной помпы и т.д.

Volens nolens, даже высокообразованный думающий врач, приступающий к лечению больного с полиморбидностью, каждый раз вынужден работать в кибернетической системе «черного ящика», т.е. в ситуации, когда принимающий решение знает, что он вводит в систему и что он должен получить на выходе, но не имеет практически никакого представления о внутрисистемных процессах. Главной причиной полифармакотерапии со стороны больного является дисконформность по отношению к врачебным назначениям. Согласно нашим исследованиям, до 30% больных не понимают объяснений врача, касающихся названий, режима приема препаратов и задач лечения и поэтому прибегают к самолечению. Около 30%, выслушав врача и согласившись с ним, самостоятельно отказываются от назначенного лечения по финансовым или иным соображениям, и изменяют его, предпочитая дополнять назначенное лечение либо привычными (по сути малоэффективными) лекарствами, либо посовещавшимися знакомыми, соседями, родственниками или другими медицинскими (включая «Скорую помощь») работниками.

Не предлагая никакой альтернативы медикаментозному подходу, современная медицина вольно или невольно внушает человеку мысль, что здоровье зависит главным образом от медицины. На самом деле это не так. По данным ВОЗ, влияние медицины на здоровье не превышает 10–15%. Немалую роль в извращении лечения играет и оголтелая беспардонная реклама пищевых добавок, преподносимых средствами массовой информации как «уникальное средство от...» и «заказывайте срочно, запас ограничен...». Эффект уникальности усиливается ссылкой на таинственное древневосточное, африканское или «кремлевское» происхождение. «Гарантированность» эффекта иногда закладывается в наименование товара или лицемерной рекомендацией посоветоваться с врачом, который даже при огромном желании не найдет объективной информации об этом чудо-средстве.

Ссылки на популярность «древнего средства от...» в заявленной стране-производителе оборачиваются тем, что заданные в этой стране вопросы об этом «средстве» вызывают полное недоумение местного населения. Делясь своим опытом, мы можем сказать,

что, апеллируя к разуму наших больных, советуем им не верить рекламе, преподносимой средствами массовой информации об этих чудо-средствах, убеждая больных, что в случае реальной их эффективности производитель в первую очередь обратился бы к профессиональному сообществу, а не на радио или телевидение. Это часто удается. Учитывая все вышеизложенное, нельзя не приветствовать создание Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Росздравнадзора.

Таким образом, делая заключение по этому разделу, мы полагаем, что полифармакотерапией следует считать назначение более двух лекарственных препаратов различного химического состава на прием или в течение суток. Обоснованная полифармакотерапия в современной клинике при условии ее безопасности и целесообразности не только возможна и приемлема, но в сложных и тяжелых клинических ситуациях даже необходима. Необоснованное, несочетаемое, одновременное или в течение одних суток назначенное большое количество лекарственных препаратов одному больному следует считать нерациональной полифармакотерапией или «лекарственной полипрагмазией». Если ставить вопрос об излишних врачебных назначениях более широко, то возможно привести точку зрения известного терапевта И. Мадьяра (1987), который, исходя из принципа единства лечебно-диагностического процесса, предложил более широко трактовать понятие полипрагмазии. Он считает, что лечебной полипрагмазии нередко предшествует полипрагмазия диагностическая (избыточные действия врача, направленные на диагностику заболеваний, в том числе с использованием различных суперсовременных, как правило, дорогостоящих методов исследования), а диагностическая и терапевтическая полипрагмазия, тесно переплетаясь и провоцируя друг друга, порождают бесчисленные ятрогении.

Оба вида порождаются, как правило, «недисциплинированным врачебным мышлением» (E. Bleuler, 1922). Нам представляется, что этот весьма сложный вопрос требует изучения и обсуждения. Что считать диагностической полипрагмазией? По-видимому, ею являются необоснованные множественные инструментальные и лабораторные исследования. С одной стороны, нельзя не признать, что многие врачи, особенно молодые, слабо владеющие приемами клинической диагностики, не обученные трактовке взаимозаменяемости и взаимодополняемости различных методов диагностики, предпочитают ничтоже сумняшеся назначать нескончаемые «дополнительные» обследования («инструментализм» от незнания!), а получив заключение, нередко даже не берут на себя труд ознакомиться с ним. К тому же редкий теперешний врач сопровождает больного во время проведения диагностических манипуляций, довольствуясь готовым заключением и не вникая при этом в структуру оригинальных показателей.

Огромная загрузка лабораторий и служб технической диагностики обусловлена утвержденными стандартами и диагностическими схемами, далеко не всегда учитывающими материально-технические и экономические возможности данного ЛПУ. Диагностическая составляющая стоимости лечебно-диагностического процесса неуклонно возрастает, финансовых потребностей современного здравоохранения не выдерживает экономика даже высокоразвитых стран. С другой стороны, любой врач легко докажет,

что назначенное им «дополнительное» диагностическое обследование было крайне необходимо, как имеющее целевое назначение, и, в принципе, по-своему будет прав. Каждый врач может привести не один пример обнаружения тяжелого или прогностически неблагоприятного заболевания при проведении диагностической манипуляции, выполненной «на всякий случай», каждый из нас является сторонником раннего и постоянно проводимого онкопоиска.

Современные диагностические системы практически безопасны для здоровья, манипуляции, используемые при их проведении, легко переносимы, так что понятия «польза — вред» становятся все более условными. По-видимому, говоря о современных аспектах «диагностической полипрагмазии», нужно иметь в виду обоснование «цель — стоимость». Мы преднамеренно употребляем понятие «цель», подменяемое в некоторых руководствах по фармакоэкономике термином «целесообразность». Экономическая «целесообразность» в умах некоторых не готовых к ключевым ролям политиков-экономистов легко заменяет этическое в нашем случае понятие «цель». Так, согласно мнению некоторых из них, государственное обеспечение лечебно-диагностического процесса нецелесообразно и т.п. Целью является как можно более раннее обнаружение хронического заболевания. Таким образом, сам собой напрашивается вывод о необходимости проведения кратного в течение всей жизни человека подробного медицинского обследования, т.е. диспансеризации, подразумевающей обязательность получения результатов с помощью лабораторных, эндоскопических и лучевых технологий. Основываясь на московском опыте, считаем, что такой вариант развития здравоохранения вполне возможен.

Мы полагаем, что в целях предупреждения необоснованной диагностической и лечебной полипрагмазии у лиц старших возрастных групп лечащему врачу необходимо придерживаться следующих принципиальных положений:

- риск обследования должен быть меньше риска неустановленной болезни;
- дообследование необходимо назначать прежде всего для подтверждения, но не для отклонения предварительного диагноза, который должен быть обоснован;
- отсутствие прямых показаний к назначению препарата есть противопоказание;
- придерживаться «режима малых доз» в отношении почти всех препаратов, за исключением антибактериальных («только доза делает лекарство ядом», впрочем, справедливо и обратное: «только доза делает яд лекарством»);
- правильно избирать пути выведения лекарств из организма пожилого человека, отдавая предпочтения лекарствам с двумя и более путями выведения;
- каждое назначение нового препарата должно быть тщательно взвешенным на весах врачебной осмотрительности вкуче со знанием особенностей действия препарата (фармакокинетики и фармакодинамики), внимательным ознакомлением себя и больного с побочными эффектами.

Наличие у пожилого больного множественной патологии, мозаичности и стертости клинических проявлений, сложное и причудливое хитросплетение жалоб, симптомов и синдромов, обусловленных клиническими проявлениями процессов старения, хрониче-

ских заболеваний и лекарственных воздействий делают лечение процессом творческим, при котором наилучшее решение возможно только благодаря мышлению подготовленного врача (рис. 6).

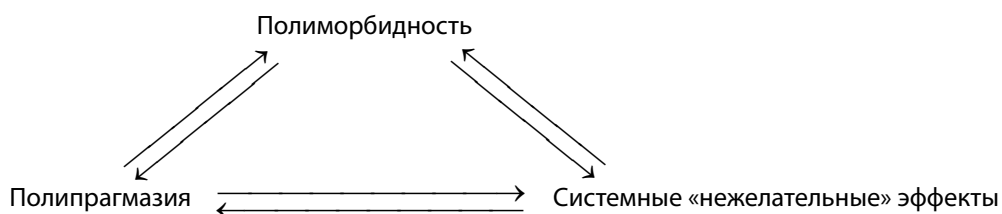


Рисунок 6. ТРЕУГОЛЬНИК ПОЛИМОРБИДНОСТИ.

Рис. 7 представляет схему формирования «новых» заболеваний у больных, получающих лекарственную терапию, причем «новые» заболевания — это проявление системных (нежелательных!), а на самом деле неучитываемых, порой из-за незнания, эффектов лекарственных препаратов.

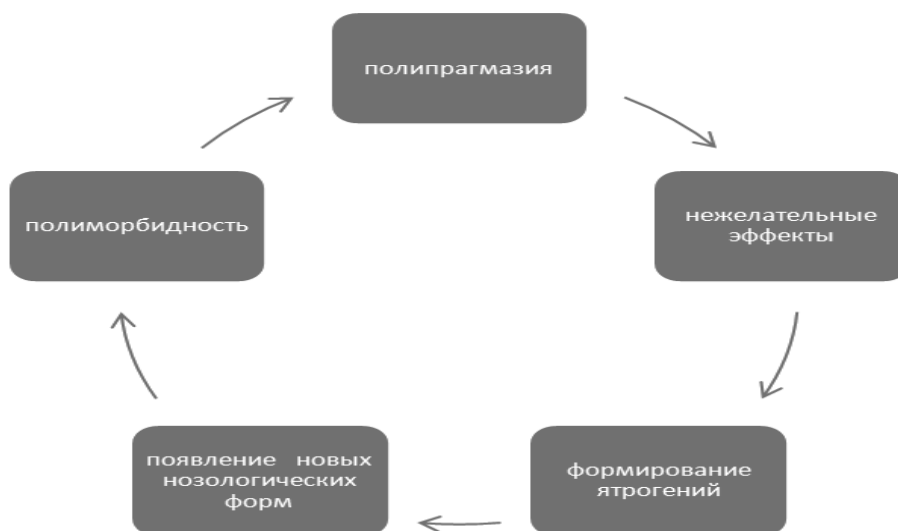


Рисунок 7. ФОРМИРОВАНИЕ ЯТРОГЕННЫХ («НОВЫХ») ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ПОЛИМОРБИДНОСТИ И ПОЛИПРАГМАЗИИ

К сожалению, современные специалисты, особенно узкие, стали забывать давно выработанное простое правило, позволяющее избегать лекарственной полипрагмазии: больной (кроме urgentных ситуаций, конечно) не должен получать более четырех препаратов одновременно, а вопросы увеличения объемов лечения должны решаться совместно несколькими специалистами — консилиумом. «Одна голова — хорошо, а

две — лучше». При совместном обсуждении легче предугадать возможное лекарственное взаимодействие, реакцию целостного организма. У каждого конкретного больного необходимо действовать согласно еще одной старой заповеди: *Est modus in rebus!* (*Соблюдай меру!*)

Принципы рациональной фармакотерапии

Наш многолетний опыт позволяет представить наше видение вариантов фармакотерапии при полиморбидности (*рис. 8*).

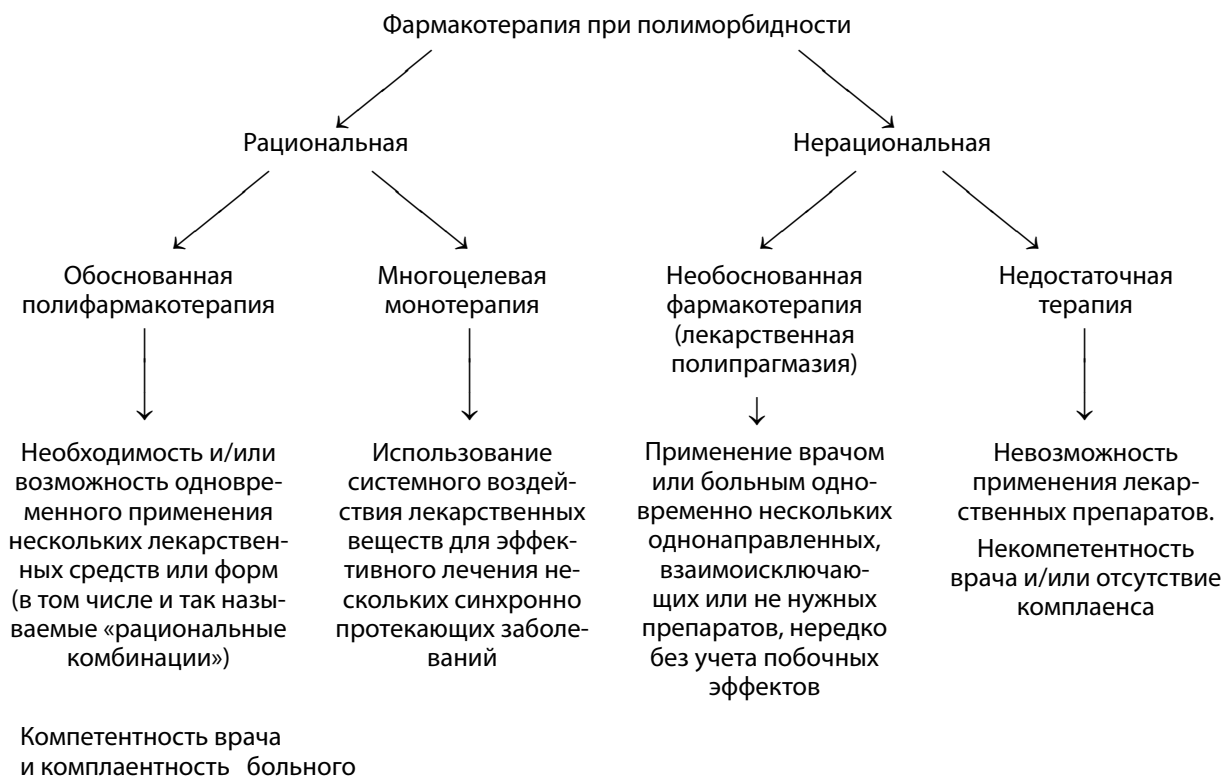


Рисунок 8. ВАРИАНТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Мы выделяем рациональный и нерациональный варианты фармакотерапии при полиморбидности. Условием успешности применения и достижения цели при рациональном варианте является компетентность врача и комплаентность больного. В таком случае эффект достижим при помощи использования технологии обоснованной политерапии, когда по клинической необходимости и при фармакологической безопасности больному назначают одновременно несколько лекарственных средств или форм. При наличии

нескольких заболеваний должны быть назначены препараты с доказанным отсутствием взаимовлияния.

Для достижения большего эффекта в лечении одного заболевания с целью потенцирования одного эффекта назначают препараты однонаправленного действия либо в виде нескольких лекарственных форм различных наименований, либо в виде готовых лекарственных форм заводского производства (например, ингибитор АПФ и диуретик в одной таблетке («polyrills»), в виде таблеток нескольких различающихся по химическому составу лекарственных препаратов, но запечатанных в один блистер, причем даже с указанием времени приема и т.п.).

Воздействие на болезни сердца и сосудов («ядро полиморбидности»)

Многие типовые (стандартные, стереотипные, типические, общие) патологические процессы, лежащие в основе большинства полиморбидных состояний, приводят к повреждению митохондрий. Главной функцией этих клеточных органелл является выработка и сохранение энергии в клетке. В свою очередь, расстройства кровообращения, обмена веществ, теплового баланса организма, местная или общая гипоксия, аллергические реакции, нарушения тканевого роста приводят к нарушению функции митохондрий. Особенно остро митохондриальная дисфункция ощущается миокардом, 25–30% всей массы которого составляют именно митохондрии, расположенные между миофибриллами или в непосредственной близости от них. Митохондрии, чрезвычайно чувствительные к гипоксии, длительно персистирующей у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), реагируют на дефицит кислорода замедлением процессов окислительного фосфорилирования, что в конечном счете приводит к нарушению клеточного дыхания и уменьшению синтеза АТФ, отражающихся в клинике заболевания симптомами стенокардии.

Основным субстратом окислительного фосфорилирования являются углеводы, однако в условиях гипоксии клеточный метаболизм переключается на путь свободного окисления, протекающего при непосредственном участии свободных жирных кислот (СЖК). Свободное (свободно-радикальное) окисление является вынужденной, энергетически менее выгодной альтернативой окислительному фосфорилированию, однако оно обеспечивает порядка 70% энергетических затрат миокарда даже при 50%-ном ограничении венозного кровотока. Несомненной отрицательной стороной этого процесса является накопление токсических, как для митохондрий, так и для кардиомиоцитов, недоокисленных продуктов (ацилкарнитина, ацилкоэнзима А, свободных радикалов). Возникающая при этом ситуация, уменьшающая количество вырабатываемой митохондриями энергии и не способствующая образованию соединений, богатых макроэргическими связями, приводит к истощению энергетических ресурсов кардиомиоцитов.

Описанные функциональные нарушения проявляются структурными изменениями морфологии митохондрий. Отмечается их набухание и последующее сморщивание (при

метаболическом ацидозе), уменьшение в размерах; изменяется проницаемость их мембран, приводящая к неминуемому разрушению органеллы; исчезают кристы, на которых проходит процесс окислительного фосфорилирования; появляются капельные жировые включения. Примерная схема последовательности метаболических нарушений при ишемии миокарда представлена на *рис. 9*.

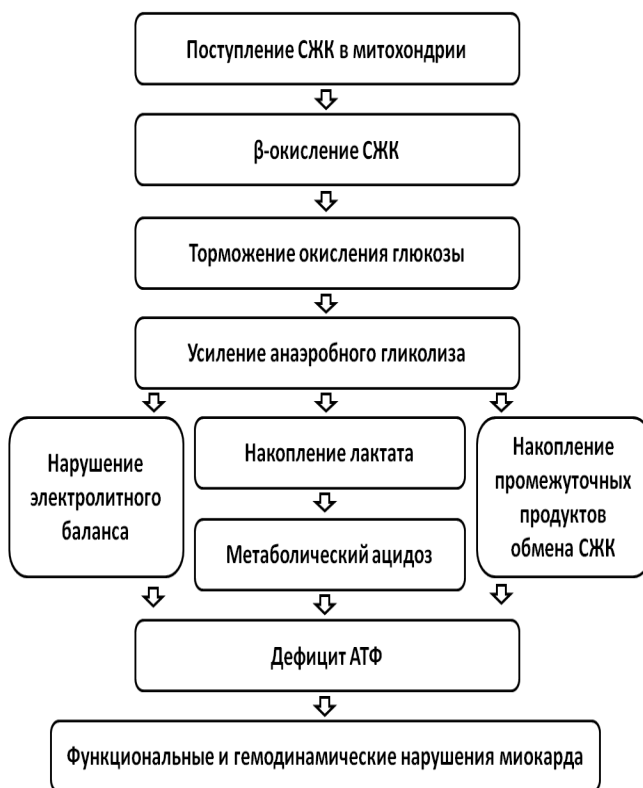


Рисунок 9. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Нарушения метаболизма в сердечной мышце, отмечаемые при ишемической болезни сердца, имеют место и при ряде некоронарогенных заболеваний миокарда. В настоящее время широко распространенной патологией является алкогольная кардиомиопатия (АКМП). По собственным наблюдениям авторов, полученных в ходе анализа протоколов аутопсий больных, умерших в многопрофильном стационаре СМП Москвы (n=3239), частота встречаемости этой патологии достигает 3%, а у «сосудистых» больных она имеет место в 5,5% случаев, что подтверждает необходимость прицельного сбора алкогольного анамнеза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Патогенез алкогольной кардиомиопатии связан, в первую очередь, с прямым токсическим действием этанола и его метаболита ацетальдегида на кардиомиоциты. Частые

острые алкогольные эксцессы на фоне хронической алкогольной интоксикации приводят к прогрессирующему ухудшению миокардиального метаболизма, повреждению митохондрий и мембранной проницаемости. Другими патологическими процессами, ускоряющими развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с алкогольной кардиомиопатией, являются накопление ацетальдегида, серотонина, норадреналина, молочной кислоты и триглицеридов, а также цитолиз и электролитные нарушения, способствующие ремоделированию сердца и сосудов.

Нужно отметить, что при хронической алкогольной интоксикации имеются и другие клинические варианты поражения сердца, которыми являются предсердные и желудочковые аритмии, обычно возникающие вскоре после продолжительного эксцесса. Ишемия, водно-электролитные нарушения, метаболический ацидоз, накопление недоокисленных свободных жирных кислот и гиперкатехоламинемия негативно отражаются на возбудимости и проводимости миокарда, не говоря уже о том, что одно лишь повышение уровня СЖК связано с увеличением риска внезапной смерти.

Кроме того, высокий уровень СЖК оказывает проаритмический эффект. Описанные механизмы приводят к тому, что в соседних участках сердечной мышцы процесс реполяризации протекает неодинаково, что лежит в основе многих нарушений ритма сердца, в рейтинге распространенности которых у пациентов с алкогольной кардиомиопатией лидируют различные формы фибрилляции предсердий и желудочковая экстрасистолия.

Окислительные процессы, протекающие в кардиомиоцитах, страдают, в том числе, и на фоне артериальной гипертензии (АГ), причем у пациентов с концентрическим типом гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) нарушения метаболизма выражены сильнее, чем у больных с эксцентрическим типом ГЛЖ. Воздействие механических стимулов (давление и объем) на миокард вызывает целый каскад его изменений, последовательно происходящих на молекулярном и генетическом уровнях. Наиболее важным медиатором гипертрофии миокарда является норадреналин (норэпинефрин), играющий одну из ключевых ролей, в том числе в развитии хронической сердечной недостаточности. Норэпинефрин приводит к синтезу протеинкиназы С, стимулирующей фосфорилирование регуляторных миогенных белков, которые в нормальном взрослом сердце находятся в дефосфорилированном состоянии. Активация регуляторных белков в конечном счете приводит к пролиферации сердечных фибробластов, к росту числа саркомеров в кардиомиоцитах и их апоптозу, что лежит в основе гипертрофии и последующего ремоделирования миокарда.

В основе ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности (ХСН) лежат апоптоз гладкомышечных клеток, нарушение структуры и функции оставшихся кардиомиоцитов, а также изменения экстрацеллюлярного матрикса и нарушения в системе цитокинов. Важная роль в формировании и прогрессировании ХСН принадлежит гиперурикемии, которая рассматривается как независимый фактор риска развития ХСН, маркер дисфункции эндотелия, окислительного стресса и прогноза хронической сердечной недостаточности. Метаболический синдром и син-

дром инсулинорезистентности также тесно ассоциированы с нарушениями метаболизма в миокарде и приводят к развитию специфического «метаболического» ремоделирования.

Доказано, что увеличение содержания свободных жирных кислот коррелирует с нарушением обмена липидов и повышением уровня триглицеридов (ТГ) — формируется вторичная, так называемая *диабетическая триглицеридемия*. Кроме того, нарушение метаболизма жирных кислот является наиболее частой причиной развития метаболических кардиомиопатий. В связи с вышеописанными биохимическими перестройками функций кардиомиоцита развивается синдром липотоксичности, способствующий усугублению ХСН. Этот феномен, в свою очередь, объясняется активацией липолиза, переключением работы сердца на свободный путь окисления с использованием в качестве основного субстрата СЖК, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях — сердце, сосудах, печени, поджелудочной железе и мышцах.

При этом накопление атерогенных фракций липопротеидов и триглицеридов в мышцах вносит свой вклад в развитие инсулинорезистентности, а избыточный синтез и депонирование в печени лежат в основе дислипидемии. Таким образом, метаболические нарушения, происходящие в миокарде при различных социально значимых заболеваниях, а в первую очередь болезнях сердца и сосудов, имеют под собой общие клеточные, ферментативные и молекулярные механизмы. Их суть так или иначе сводится к уменьшению количества энергии, синтезируемой митохондриями в кардиомиоцитах, последующему кислородному голоданию, а также гибели клеток и замещению их соединительнотканым матриксом.

Массовая гибель и нарушение функций митохондрий проявляются не только патологией сердечной мышцы, но и уменьшением роста и веса больных, снижением минеральной плотности костной ткани, появлением нарушений сердечного ритма, атрофией зрительного нерва, сахарным диабетом, низкой толерантностью к физической нагрузке, преждевременным старением, расстройствами психики, сосудистыми катастрофами. Очевидно, что знания о биохимических механизмах формирования поражения миокарда при различных заболеваниях следует учитывать при лечении разных категорий пациентов, а миокардиальная цитопротекция должна стать вспомогательным звеном в рациональной фармакотерапии практически каждого коморбидного больного.

Что же такое кардиопротекторы и какие препараты к ним относятся? Согласно определению В.И. Маколкина (2001) под термином «кардиопротекторы» понимают лекарственные вещества, устраняющие нарушения в первую очередь метаболизма и функций мембран и предупреждающие его необратимые последствия. Однако другие авторы (Чекман И.С., Французова С.Б., 2003), давая подобное определение, утверждают, что «кардиопротекторы» не просто восстанавливают клеточную структуру и мембраны кардиомиоцитов, но и оптимизируют работу сердца, приближая ее к нормальным показателям и предупреждая действие на миокард экзо- и эндогенных факторов. Таким образом,

кардиопротекция представляется сегодня как комплексное защитно-вспомогательное воздействие на структурные, функциональные и метаболические составляющие кардиомиоцита и его органелл.

Медикаментозные средства, обладающие кардиопротективным эффектом, должны влиять на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран. В связи с этим все препараты, обладающие кардиопротективными свойствами, можно разделить на кардиопротекторы прямого действия, которые уменьшают воздействие экзо- и эндогенных факторов на кардиомиоциты и кардиопротекторы непрямого действия, опосредованно уменьшающие нагрузку на сердечную мышцу.

К миокардиальным цитопротекторам (кардиопротекторам) прямого действия относятся препараты, влияющие на энергетические процессы в клетке (триметазидин, мельдоний, АТФ); анаболические средства (нандролон, калия оротат, инозин, метандиенон); противоаритмические средства (амиодарон, аймалин, дизопирамид, лидокаин, пропафенон); средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде (органические нитраты, молсидомин); α - и β -адреноблокаторы (метопролола сукцинат, карведилол, бисопролол); селективные блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, амлодипин, фелодипин); антиоксиданты (токоферол, эмоксипин, витамин С); электроноакцепторы (цитохром С, рибофлавин); ингибиторы Na-H каналов (амилорид); средства, открывающие АТФ-зависимые К каналы (никорандил).

Препаратами, опосредованно влияющими на функцию сердечной мышцы, являются антигипертензивные средства (диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензина (сартаны), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты эндотелина); средства, влияющие на реологические свойства крови (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, гепарины, фениндион); а также вещества, влияющие на липидный обмен (статины, фибраты, эссенциальные фосфолипиды).

Кардиопротективный эффект антиаритмиков обусловлен, прежде всего, их антиангинальным, коронарорасширяющим и антиадренергическим действием, приводящим к уменьшению потребности миокарда в кислороде. При этом антиадренергические свойства, например, амиодарона в отличие от β -блокаторов связаны не только с блокадой, но и с уменьшением количества рецепторов на поверхности кардиомиоцитов. Кроме того, основной эффект данного класса лекарственных препаратов, заключающийся в снижении практически на треть случаев аритмической смерти, является свидетельством как косвенной опосредованной кардиопротекции, так и прямого влияния на калиевые и натриевые каналы в мембране кардиомиоцитов.

Все β -адреноблокаторы посредством отрицательного ино-, хроно, батмо- и дромотропного эффектов обладают антиишемическими свойствами, что в условиях гипоксии может быть расценено в качестве кардиопротекции. Однако истинной миокардиальной цитопротекцией обладают далеко не все представители данного класса сосудистых препаратов, а лишь липофильные β -адреноблокаторы. Благодаря липофильности метапролола сукцината, бисопролола, карведилола они способны проникать через клеточные мембраны и обеспечивать цитопротекцию в отношении кардиомиоцитов.

С другой стороны, липофильность обеспечивает проникновение этих препаратов через гематоэнцефалический барьер, приводя к блокаде центральных β -адренорецепторов и повышая тонус *nervus vagus*, что имеет важное значение в механизме антифибрилляторного действия.

Превентивное кардиопротективное действие, в частности снижение внезапной смерти в отдаленном постинфарктном периоде, в значительной мере обусловлено именно этим эффектом β -адреноблокаторов. Кроме того, в литературе имеются сведения о благоприятном влиянии β -блокаторов на ранние стадии развития атеросклероза.

Кардиопротективный эффект антагонистов кальция (блокаторов кальциевых каналов) заключается в препятствии входу кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки и уменьшении потребности миокарда в кислороде из-за снижения его сократимости. Кроме того, антагонисты кальция уменьшают постнагрузку на сердце вследствие дилатации периферических артерий, уменьшения артериального давления. Расширяя коронарные сосуды и способствуя замедлению прогрессирования атеросклероза, данный класс лекарственных препаратов является предпочтительным при подтвержденном спазме венечных артерий с позиции вторичной профилактики ИБС. Важным аспектом кардиопротективного действия антагонистов кальция является снижение жесткости сосудистой стенки, улучшение эндотелийзависимой вазодилатации за счет увеличения продукции оксида азота, торможение окислительного стресса и ослабление коронарновазоконстрикторного действия эндотелина-1.

Снижение повышенного АД является наиболее важным кардиопротективным механизмом основных классов антигипертензивных препаратов. Однако результаты многочисленных исследований ингибиторов АПФ позволяют смело утверждать о существовании кардиопротекции, независимой от снижения АД.

К миокардиальным цитопротективным эффектам иАПФ относят обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и миокардиофиброза, замедление дилатации левого желудочка и ремоделирования сердца, предотвращение развития толерантности к нитратам, выработку эндотелием оксида азота, а также уменьшение ишемии при остром коронарном синдроме, реперфузионном повреждении миокарда, в условиях «оглушенного миокарда» и при кардиоплегии.

Мета-анализ 23 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включавших в себя более 87 тысяч пациентов, показал, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на 33% снижает общий риск развития фибрилляции предсердий. Данный факт может быть объяснен уменьшением активности таких мощных проаритмогенных веществ, как ренин, ангиотензин II и альдостерон, повышенные концентрации которых у «сосудистых» больных тесно коррелируют с высокой вероятностью рецидивирования пароксизмов мерцательной аритмии, мощным триггером для возникновения которых является сама по себе ХСН и системное воспаление. Кроме того, под влиянием блокаторов рецепторов ангиотензина снижается концентрация специфических пептидов, которые стимулируют образование коллагена в левом желудочке, а следовательно, сартаны обладают способностью тормозить фибротические процессы в

миокарде, что выражается в снижении эхоплотности последнего. Сартаны, являясь хорошими антиоксидантами, селективно блокируя рецепторы $AGTR_1$ и, частично возбуждая рецепторы клеточных мембран, в том числе кардиомиоцитов, $AGTR_2$, нормализуют апоптоз и приводят к усилению синтеза оксида азота.

Кардиопротекция, обусловленная эффектами сартанов, связана также с подавлением пролиферации гладких миоцитов сосудов. Блокада АТ-рецепторов 1-го типа нарушает стимулирующее влияние ангиотензина II на пролиферацию гладкомышечных клеток, что может использоваться в качестве потенциального подхода к профилактике и снижению риска развития ИБС. Большинство сартанов обладает урикозурической активностью — способностью понижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, увеличивая ее экскрецию почками.

Согласно нашим данным гиперурикемия наблюдается у 25–50% «сосудистых» больных и является самостоятельным фактором риска прогрессирования артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушения толерантности к глюкозе и дислипидемии. И наконец, стимуляция ангиотензиновых рецепторов 1-го типа ангиотензином II неминуемо, посредством активации НАДФ-оксидазы, приводит к оксидативному стрессу во всех органах, тканях и клетках сердечно-сосудистой системы. Именно сартаны, блокируя эти рецепторы, уменьшают оксидативный стресс, способствуя нормализации клеточного и тканевого метаболизма.

Лекарственные препараты, влияющие на первичный (сосудисто-тромбоцитарный) и вторичный (коагуляционный) гемостаз, уменьшая риск тромбообразования, также являются опосредованными кардиопротекторами. Ацетилсалициловая кислота замедляет производство в тромбоцитах простагландинов и тромбоксана A_2 , что обуславливает ее антитромботическое и кардиопротективное действие, убедительно доказанное впоследствии во многих крупных исследованиях и мета-анализах.

Различные антикоагулянты, воздействуя на разные звенья каскада тромбообразования, уменьшают риск тромботических событий и улучшают реологические свойства крови, тем самым играя одну из ведущих ролей во вторичной вазо- и кардиопротекции.

За последние годы проведено большое количество исследований, показавших наличие у статинов ряда кардиопротективных эффектов. Доказано, что под влиянием статинов происходит снижение синтеза ангиотензина II и уменьшение активности эндотелина-1, что приводит к восстановлению барьерной функции эндотелия и минимизации эндотелиальной дисфункции.

На фоне лечения статинами отмечается уменьшение гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов, наблюдается уменьшение частоты рецидивирования фибрилляции желудочков, желудочковых тахикардий и пароксизмов мерцательной аритмии. Статины обладают свойством улучшать сократительную способность миокарда, улучшая его перфузию и снижая внутриклеточную концентрацию ионов кальция. Одним из самых распространенныхплейотропных эффектов статинов является их способность уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов, а также снижать уровни супероксидазы и мало-

нового диальдегида, которые являются основными маркерами оксидативного стресса у «сосудистых» больных.

Таким образом, проанализировав прямые и косвенные кардиопротективные свойства основных классов фармакологических средств, используемых в терапии социально значимых заболеваний, можно сделать вывод об отсутствии у них специфического влияния на метаболические процессы, происходящие в кардиомиоците в целом и в митохондриях в частности. В основе современной концепции кардиопротективной метаболической терапии должны лежать достаточно агрессивное воздействие на свободные жирные кислоты, своевременная профилактика их повреждающих воздействий и нормализация обменных процессов в сердечной мышце. При столь широком выборе медикаментозных средств для кардиопротективной терапии целенаправленным метаболическим эффектом, нацеленным именно на устранение митохондриальной дисфункции, утилизацию миокардом СЖК и восстановление гликолитического расщепления углеводов обладают лишь некоторые из них — препараты, блокирующие парциальное окисление СЖК, так называемые р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors). Среди представителей этого нового класса лекарственных средств выделяют препараты первого (карнитин, ранолазин, триметазидин) и второго поколений (мельдоний, этомоксир). Ранолазин является ингибитором натриевых каналов, приводит к снижению концентрации внутриклеточного натрия, профилактируя механическую дисфункцию миокарда. Кроме того, препарат оказывает метаболическое влияние на миокард через стимулирование окисления глюкозы и частичное ингибирование окисления СЖК. В рандомизированных исследованиях MARISA и CARISA, которые включали большое число больных со стабильной стенокардией, были подтверждены антиангинальный и антиишемический эффекты ранолазина, при отсутствии негативного влияния препарата на выживаемость пациентов на протяжении года.

Также в исследовании MERLIN ранолазин продемонстрировал антиаритмическую активность в отношении желудочковой тахикардии, суправентрикулярной тахикардии, пароксизмов фибрилляции предсердий. Механизм действия карнитина связан с усилением метаболизма глюкозы, ограничением токсического влияния недоокисленных СЖК, длинноцепочечных ацетил-КоА и ацетил-карнитина на кардиомиоциты, а также с интенсификацией кровотока в венечных сосудах. Комбинированный метаболический препарат, содержащий в себе L-карнитин и пропионат в условиях клеточной и тканевой гипоксии, вызванной ишемией миокарда, помогает осуществлению энергетических процессов цикла Кребса за счет легко метаболизируемого пропионата, который быстро трансформируется в сукцинат, не требуя дополнительного энергообеспечения.

Другим производным пиперазина, обладающим самой большой доказательной базой среди всех р-FOX-ингибиторов первого поколения, является триметазидин. Широкомасштабные многоцентровые клинические исследования TRIMPOL II и TRIUMPH продемонстрировали его влияние на угнетение β -окисления СЖК в митохондриях, что

способствовало частичному переключению биоэнергетических процессов биосинтеза АТФ с окисления жирных кислот обратно на окисление глюкозы, тем самым рационализируя путь обеспечения энергией кардиомиоцитов при дефиците кислорода. р-FOX-ингибитор второго поколения этомоксир имеет очень ограниченные экспериментальные свидетельства своего ингибирующего влияния на потребление кислорода в условиях ишемии миокарда, посредством воздействия на карнитино-пальмитиновый ферментный комплекс.

Клинические проявления эффективности этомоксира по данным небольших исследований заключаются в улучшении функциональной активности левого желудочка и уменьшении его ремоделирования. Наиболее изученным кардиопротективным препаратом, считающимся в настоящее время универсальным корректором метаболизма, несомненно, является другой р-FOX-ингибитор второго поколения, мельдоний, механизм действия которого принципиально отличается от всех вышеописанных способов воздействия на обменные процессы в миокарде и на β -окисление.

Мельдоний регулирует интенсивность β -окисления СЖК посредством регуляции их транспорта в митохондрии. Невозможность поступления внутрь митохондрий длинноцепочечных СЖК, при продолжающемся проникновении в митохондрии и окислении там короткоцепочечных СЖК, с одной стороны, способствует поддержанию энергетических процессов, использующих в качестве субстрата СЖК, а с другой — защищает кардиомиоциты от пагубного воздействия продуктов распада длинноцепочечных жирных кислот. Исследования MILSS, MILSS I, MILSS II показали мощные антиишемические и антиаритмические эффекты мельдония у коморбидных пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, до аортокоронарного шунтирования и после него.

Таким образом, из всего перечня препаратов, способных оказать положительный метаболический эффект на кардиомиоциты, непререкаемые доказательства эффективности имеют триметазидин и мельдоний. Эффективность применения триметазидина и мельдония в отношении, в том числе, перекисного окисления липидов, липидного состава крови, маркеров воспаления, достаточно широко подтверждена рядом клинических исследований. Полученные исследователями данные показывают сопоставимое достоверное снижение в крови продуктов перекисного окисления липидов и СЖК. Однако триметазидин не мешает накоплению активированных ЖК в митохондриях, что в условиях активации свободно-радикальных процессов при ишемии может стать причиной образования дополнительных токсических пероксидов. Однако в чем же различия этих лекарственных средств?

Как было сказано выше, все парциальные ингибиторы окисления свободных жирных кислот частично ограничивают скорость их окисления, но делают это по-разному. р-FOX ингибиторы 1 поколения (триметазидин) тормозят скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий, а р-FOX ингибиторы 2 поколения (мельдоний) ограничивают транспорт СЖК через мембраны кардиомиоцитов. Основные биохимические раз-

личия триметазидина и мельдония закономерно отражаются на выборе практического врача в конкретной клинической ситуации.

Суммируя материал данной статьи, можно заключить, что основным показанием для назначения всех р-FOX-ингибиторов является профилактика развития грозных осложнений социально значимых, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, а также ранняя превентивная терапия их первых симптомов. Таким образом, задумываясь о необходимости миокардиальной цитопротекции и коррекции митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов, практикующий врач должен помнить, что в его арсенале есть дополнительные, вспомогательные (адыювантные) лекарственные метаболические препараты, которые можно использовать как в острых ургентных ситуациях (р-FOX-ингибиторы второго поколения — мельдоний), так и в длительной плановой терапии коморбидных больных (р-FOX-ингибиторы первого поколения — триметазидин).

Оценка и самооценка эффективности лечения, самолечение

Мы полагаем, что при лечении пожилого больного с множественной патологией лечащий врач прежде всего для себя должен понять и решить, какого результата он хочет, должен и может добиться и какими средствами. Традиционно для оценки эффективности методов лечения и прогнозирования исходов заболеваний используются такие клинические критерии, как выздоровление и улучшение. Но они отражают только функциональное восстановление (органный уровень) и характеризуют достигнутый уровень медицинской реабилитации, но не отражают степень восстановления функций, социально-бытовой и профессиональной деятельности. Так, выздоровление характеризует полное восстановление функций, но не позволяет оценить, какая степень нарушения функций (легкая или резкая) была до реабилитации и какова, следовательно, собственно эффективность лечения. Если у больного до лечения было умеренное нарушение функций, а после него — легкое, оно характеризуется как значительное улучшение; в то же время переход резкого нарушения функций в значительное или умеренное оценивается соответственно как незначительное улучшение и улучшение, хотя в последнем случае эффективность лечения большая. Преимуществом клинической оценки является ее простота и широкое использование в клинике; тем не менее она нуждается в дополнении.

Такие методы оценки мало применимы при полиморбидности, когда речь идет не об устранении морфологических изменений, а о восстановлении, чаще всего неполном, поврежденной функции (так называемое «выздоровление с дефектом»), профилактике рецидива или вообще о симптоматической терапии, например, устранении или облегчении болевого синдрома. В последние годы при проведении научных исследований используются показатели оценки качества жизни. Многие авторы исследователи указывают, что в настоящее время эффективность и экономичность разных методов лечения

целесообразно оценивать не только по широко применяющимся критериям, но и по специальным показателям качества жизни.

Оценка качества жизни — перспективное направление медицины, которое дает возможность точнее оценивать нарушения в состоянии здоровья пациентов, яснее представить суть клинической проблемы, определить наиболее рациональный метод лечения, а также оценить его ожидаемые результаты по параметрам, которые находятся на стыке научного подхода специалистов и субъективной точки зрения пациента.

Сам термин «качество жизни» ВОЗ определяет как «восприятие индивидами их положения в контексте культуры и систем ценностей, в которых они живут, в соответствии с их собственными целями, ожиданиями, стандартами и заботами». Экспертами ВОЗ предложены следующие критерии качества жизни (*табл. 14*):

Таблица 14. КРИТЕРИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Критерии	Составляющие
Физические	Сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых
Психологические	Положительные эмоции, мышление, изучение, запоминание, концентрация внимания, самооценка, внешний вид, негативные эмоции
Уровень самостоятельности	Повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения
Общественная жизнь	Личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность
Окружающая среда	Благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения и повышения квалификации, досуг, экология (поллютанты, шум, населенность, климат)
Духовность	Религия, личные убеждения

Нарушение соответствия в оценке эффективности лечения, даваемой врачом и пациентом, отдаляет врача от больного и содержит опасность нерационального использования мощного арсенала современной медицинской помощи.

Взаимонепонимание объясняется в первую очередь тем, что врачи в основном акцентируются на физиологических изменениях в организме, а больные на собственное самочувствие (вспомним воровскую дефиницию здоровья).

При тестировании качества жизни основное внимание уделяют оценке индивидуального восприятия пациентом своих функциональных возможностей. Использование подобных методик необходимо, так как многие нюансы, оказывающие существенное влияние на самочувствие пациента, вне подхода, позволяющего оценить качество жизни, ускользают от внимания исследователя.

Сахарный диабет является хроническим заболеванием, склонным к прогрессированию. Большинство исследователей оценивают зависимость качества жизни от компенсации диабета, наличия различных его осложнений, психосоциальной адаптации и вли-

яния внешних факторов. Была достоверно доказана связь качества жизни с клиническими проявлениями, осложнениями, полом и возрастом пациентов.

Важным явилось то, что многие аспекты поддаются модификации в процессе лечения, и это позволяет улучшить качество жизни больных. И наоборот, правильная оценка качества жизни помогает выявить «слабые звенья» терапии с целью своевременной ее коррекции. Важно понимать, что с помощью качества жизни оценивается не степень нарушений, а то, как человек переносит заболевание. Так, при длительно протекающей патологии некоторые пациенты привыкают к своему состоянию. При дебюте сахарного диабета 1-го типа множество неудобств доставляет необходимость постоянного контроля диеты, уровня глюкозы крови, физической активности и многократное на протяжении дня введение инсулина. Спустя некоторое время все вышеперечисленные действия становятся «нормой» повседневной жизни больного, он почти не ощущает дискомфорта из-за имеющихся ограничений.

Изучение качества жизни может показать улучшение эмоционально-психологического, социального и физического статуса пациента, но при этом заболевание не регрессирует и даже может значительно прогрессировать. Таким образом, многие специалисты считают функциональное состояние индикатором качества жизни, однако его следует рассматривать только как способность индивидуума в данное время выполнять задание или функцию, которые должны иметь конкретный результат.

Таким образом, при всей относительности многих критериев показатель качества жизни в значительной степени определяется самим больным. Не может являться достоверной оценка качества жизни больного родственниками, близкими или медперсоналом, так как они не могут быть объективными. У родственников и близких срабатывает так называемый «синдром опекуна», при этом они обычно дают гипертрофированную оценку страданиям человека, здоровьем которого обеспокоены. И наоборот, медицинские работники всегда отмечают более высокое качество жизни, чем есть на самом деле («синдром благодетеля»). Как мы уже указали, качество жизни не всегда коррелирует с объективными данными. Так, при всех возможных объективных параметрах нельзя забывать о том, что основным методом оценки является мнение самого пациента, так как качество жизни — объективный критерий субъективности. Во многих развитых странах национальные концепции здоровья ориентированы на повышение ответственности граждан за собственное сохранение его.

Причина этого и в определенном ограничении финансовых ресурсов при возрастающей стоимости лечения, и в отражении мировой тенденции, выражающей инициативу и стремление граждан самостоятельно выбирать и принимать лекарственные средства. Приводим характеристику самолечения в совместном заявлении Международной фармацевтической федерации (FIP) и всемирной индустрии самолечения (WSMI).

Самолечение, включая самостоятельный выбор и прием лекарств, является важной составной частью системы здравоохранения. В настоящее время люди предпочитают брать на себя большую персональную ответственность за поддержание своего здоровья,

что требует большего объема достоверной информации для принятия правильного решения. Правительства многих стран, государственные и негосударственные страховые организации всячески поддерживают ответственное самолечение, включая самостоятельный выбор и прием лекарственных средств, так как это существенно сдерживает рост затрат на поддержание здоровья. Фармацевты являются ведущими консультантами для населения в ежедневном поддержании здоровья, и ключевыми фигурами — в обеспечении лекарственными средствами.

Их базовое образование и непрерывное обучение должно позволить им вести консультирование по рациональному применению лекарственных средств. Фармацевты и производители безрецептурных лекарственных средств разделяют проблему обеспечения высококачественного обслуживания населения и ответственного использования медикаментов. Это может быть реализовано через качественное обеспечение лекарственных препаратов сопутствующей письменной информацией и предоставление потребителю грамотной дополнительной информации. Реклама, являясь важным инструментом информирования населения о безрецептурных лекарственных средствах, должна быть всегда ответственной и не препятствовать получению дополнительной информации от врача или фармацевта.

Осознанное грамотное самолечение, осуществляемое под контролем медика, играет положительную роль для общества — таково в целом мнение как самих людей, выбирающих для себя путь самостоятельного лечения, так и специалистов в области здравоохранения. Самолечение необходимо как для пациента, который должен иметь возможность быстрого получения средства для лечения легкого недомогания, так и для снижения загруженности врачей-консультантов. Вопрос в том, как сделать самолечение по возможности безопасным. Большинство специалистов сходятся во мнении о том, что самолечение получает дальнейшее распространение. Этому способствует ряд факторов, среди которых:

- возрастает просвещенность населения;
- все больше подвергаются сомнению мнения авторитетов;
- потребители сами занимаются сбором информации и предпочитают принимать самостоятельные решения;
- возрастает интерес к проблемам здоровья у населения и у средств массовой информации, например, увеличение объема информации по здравоохранению в компьютерной сети Интернет;
- стоимость услуг системы здравоохранения растет, поэтому для ее снижения правительства поощряют самолечение;
- старение населения увеличивает бремя, ложащееся на систему здравоохранения, в связи с этим врачи будут вынуждены уделять меньше времени лечению пациентов с незначительными заболеваниями;
- все большее число лекарств, отпускаемых по рецепту, разрешается к продаже без рецепта.

В развитых странах считается, что пациенты, занимающиеся самодиагностикой и самолечением с помощью безрецептурных лекарственных средств, должны осознавать всю важность возлагаемой на них ответственности. Отделы обучения пациентов Северо-калифорнийского госпиталя и Стэнфордского университета опубликовали результаты четырехлетнего независимого клинического исследования экономической эффективности самолечения больных, не имеющих медицинского образования, но получивших специальную подготовку и вспомогательные материалы под руководством опытных врачей. В исследование были включены больные с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, ОРЗ, остео- и ревматическим артритом, хроническими болями, незначительными функциональными расстройствами и здоровые беременные женщины. Было показано, что успех самолечения во многом определяется не повышением уровня знаний и даже не положительными изменениями в поведении пациента, а субъективным ощущением своей власти над болезнью.

Все больные отмечали большое чувство удовлетворения из-за отсутствия необходимости регулярного обращения к врачу, осуществляющему диспансерное наблюдение. В группе больных, обученных самолечению, количество жалоб на боли было на 19%, а количество обращений к врачу — на 43% ниже, чем у больных, постоянно наблюдавшихся врачом.

У больных бронхиальной астмой самостоятельно принятые меры при внезапном приступе привели к сокращению количества обращений в отделения «Неотложной помощи» на 79%, а количества госпитализаций — на 86%! Экономическая отдача от этой программы составила в среднем десять долларов экономии на медицинских расходах с одного вложенного доллара (например, в 12 раз по ревматоидному артриту, в 3,5 раза по остеоартрозу и т.д.).

Исследователи не отметили ни одного случая ухудшения течения заболевания, так как обученные пациенты тщательно контролировали свое состояние и проводили адекватную коррекцию лечения, обращаясь за врачебной помощью только в заранее оговоренных ситуациях. Во многих западных странах (Великобритания, Швеция) многовековые традиции вообще основаны на самолечении, обращении за врачебной помощью только в крайних ситуациях, но в то же время больным тамашнее коренное население не считается, многие социальные и инфекционные заболевания практически ликвидированы и носят завозной характер, а продолжительность жизни отличается недостижимым для других стран уровнем. В нашем Отечестве мы, к глубочайшему сожалению, чаще сталкиваемся с обратной стороной проблемы.

Люди либо не обращают внимания на ухудшающееся самочувствие, либо следуют советам знакомых, соседей, родственников. Посему нередки случаи обращаемости по поводу запущенных форм, в том числе и конечных стадий онкологических заболеваний. Зачастую рядом оказываются советчики в лице «самоучек и всезнаек» — ведущих телевизионных программ, знахарей, экстрасенсов и т.п., умеющих дать радикальный совет на все случаи жизни. К сожалению, приходится сталкиваться с ситуациями, когда пожилые больные боятся или стесняются обратиться к врачу.

У каждого из нас среди больных есть «отрицатели» антигипертензивных препаратов, неприятных методов обследования (например, гастроскопия, колоноскопия, осмотр урологом и т.п.). Обучению пожилого человека самолечению заключается в научивании его правильному пользованию прописанных врачом лекарственных средств (порядок и время приема) в различных лекарственных формах. Вспоминаются курьезные случаи из лечебной практики авторов. Врач спрашивает пожилого больного: «Ну как, свечи помогают? — Помогают, сынок, — следует ответ. — Но уж больно они невкусные». Или сюжет из видеоролика, посвященного обучению пациента использованию спреев против бронхоспазма. «Доктор, ваше лекарство мне не помогает, одышка остается. — А вы правильно его применяете? — задает вопрос врач. — Что, я не знаю, как пользоваться спреем?» — И начинает опрыскивать шею, как это делают женщины, опрыскивая себя парфюмом.

Международные рекомендации по обучению методам самолечения рекомендуют первым делом научить пациентов отличать действительно тревожные симптомы от незначительных. Показано, что до 90% симптомов вполне позволяют обойтись без врачебного осмотра и отложить визит к врачу до более серьезной ситуации. Обучение пациентов грамотной самопомощи при правильной самооценке симптоматики хронического заболевания приводит к значительному сокращению потребления медицинских услуг.

Еще важнее научить пациентов и их родственников распознавать симптомы серьезных заболеваний, требующих неотложного медицинского вмешательства. В гериатрической практике, в ситуации, когда больной имеет несколько заболеваний, крайне важно обучение больного и его близких распознаванию симптомов резкого ухудшения состояния. Несмотря на то что международный опыт, касающийся более людей среднего возраста, страдающих монопатологией, говорит о том, что своевременное распознавание обученными больными серьезных симптомов позволило значительно снизить уровень смертности от острого инфаркта миокарда и внезапной остановки сердца, мы придерживаемся той точки зрения, что пожилому человеку медицинский работник бывает нужен чаще.

Причиной является инвертированность клинической картины, стертость симптомов, связь обострения основного заболевания с нетипичной продромой. Поэтому следующий этап обучения методам самолечения именно пожилых людей — это научить их своевременно распознавать осложнения и в ряде случаев корректировать медикаментозное лечение, чаще всего в сторону увеличения дозы или добавления другого рекомендованного врачом препарата. Следует помнить, что у пожилых людей чувствительность к лекарственным препаратам может быть повышена, и поэтому больной должен быть обучен признакам передозировки. Он должен понимать, когда необходимо отменить препарат и обязательно обратиться к врачу для получения иного назначения. Особого внимания и определенного опыта требует процесс обучения пожилого человека правильному приему лекарств, контролю их эффективности и самолечению. Необходимо учитывать, что у пожилых людей зрение и слух понижены, запоминание

ослаблено, внимание может быть рассеянным, понимание замедленным. Поэтому, завершая осмотр больного и приступая к растолковыванию назначений, нужно прежде всего подвести итог и коротко, понятными терминами растолковать суть заболевания. Хорошо бы еще аккуратно спросить больного, что же его интересует в его заболевании, тогда результат беседы будет более продуктивен.

Начинать назначения нужно с распорядка дня, объема и характера занятий, количестве часов сна, прогулок на свежем воздухе, распорядка и характера питания, особенностях потребления продуктов. Когда доктор переходит к назначениям лекарств, то, объясняя характер приема, показания («от давления», «от одышки», «от склероза», «для сна», «мочегонное», «усокаивающее», «от болей» и т.п.), лучше показывать коробочку с лекарствами, чтобы больной смог ее узнать среди прочего большого количества других хранящихся у него в тумбочке коробочек.

Нужно также показать таблетки, охарактеризовав их размер («маленькие», «по-больше», «большие»), форму («круглые», «продолговатые», «ромбиком» и т.п.) и цвет («белые», «розовые», «голубые») и т.п.). Опыт показывает, что такие характеристики хорошо запоминаются больными и помогают им сориентироваться. Кроме того, нужно учитывать, что некоторые больные используют собственную версию наименования лекарственного препарата, более им понятную или более легко запоминаемую (например, «ножка» вместо «но-шпа»). Наименование препарата нужно написать на упаковке (коробочке), пометив крупными читаемыми буквами кратность приема в день, а также связь с приемом пищи (до или после еды). Кроме того, больной под диктовку врача должен подробно записать своим почерком все оговоренные назначения. Многие больные внимательно изучают листок-вкладыш, у них возникает масса вопросов, на которые врач должен дать внятные разъяснения. Порой больные хотят подловить врача на кажущихся противоречиях между врачебными назначениями и текстом листка-вкладыша.

К примеру, врач назначает ингибиторы АПФ, больной возражает: «Доктор, а тут написано, что это лекарство противопоказано при почечной недостаточности, а у меня лейкоциты в моче». Приходится разъяснять, что лейкоцитурия является проявлением воспалительных изменений в нижних мочевых путях, и что почечной недостаточности нет. При этом крайне важно не уйти в излишние профессиональные подробности, так как неподготовленный ум больного тут же все инвертирует в поиски у себя новых симптомов. В то же время, объективно оценивая ситуацию, врач должен акцентировать внимание больного на конечной цели достижения эффекта от лечения, симптомах заболевания, которые должны по мере лечения исчезнуть или ослабеть. Необходимо еще раз повторить истины о возможных побочных эффектах, изложенные в листке-вкладыше. Для объективизации самоконтроля весьма целесообразно предложить больному вести дневник самонаблюдения, иногда в графической форме, где он излагал бы свои ощущения и динамику симптомов, нежелательные ощущения, обстоятельства, с которыми их связывает, вносил бы в дневник основные

показатели (артериального давления, частоты пульса, количества выпитой и выделенной жидкости и т.д.).

Крайне важным является возможность дистанционной связи с медицинским работником, когда больной может передать и получать индивидуальную информацию. Некоторые страны с небольшим количеством населения снабдили каждого жителя мобильным телефоном с одним номером, по которому человек может сообщить об ухудшении своего самочувствия. Разработаны и внедрены теледатчики, укрепляемые на теле больного, мгновенно передающие в центр наблюдений информацию о резких отклонениях в показателях жизнедеятельности подопечного. В России же хронический больной посещает врача в среднем 9 раз в год, в то время как в американских управляемых системах здравоохранения эта цифра составляет 2–4 посещения в год. К сожалению, наша повседневная практика убеждает нас в том, что значительная доля врачебных усилий является напрасной — наши больные далеки от понимания необходимости постоянного лечения, в котором самоконтроль и самолечение играют не последнюю роль.

Пища, питание и лекарства

Неправильное сочетание лекарственных средств и пищи встречается довольно часто. Как правильно сочетать лекарства с продуктами питания, чтобы не снизить эффективность первых и не ухудшить нормальное усвоение вторых? К сожалению, нередко лечащий врач не знает, что пожилой человек, побывав у разных специалистов, лечится одновременно от разных болезней и далеко не всегда информирует его об этом, а уж о пищевых пристрастиях больного речь вообще заходит крайне редко. Самое серьезное внимание надо уделить сочетанию лекарственных средств с пищей, богатой белками.

Если они преобладают в рационе пожилого человека, то эффективность многих препаратов снижается. Так, белки мешают нормальному действию кофеина, теофиллина, антитромботических средств, тетрациклина, дигитоксина. Дело в том, что большинство этих препаратов химически в той или иной степени родственны белку. И в результате взаимодействия они связываются друг с другом настолько тесно, что это как раз и мешает получению желаемого эффекта.

С другой стороны, например, прием кортикостероидов (гормоны) может вызвать изменения белкового обмена. Чтобы не допустить этого, нужно как раз увеличить потребление белков. Причем полноценных, таких как нежирное мясо, рыба, печень или творог.

У многих лекарств сложные отношения с жирами. Если вам нужно нормализовать работу органов желудочно-кишечного тракта, то назначенные для этой цели средства практически не сочетаются с жирной пищей. Жиры уменьшают выделение желудочного сока, замедляют работу желудка, а в результате замедляется весь пищеваритель-

ный процесс. Богатая ими пища снижает также эффект сульфаниламидов, фенилсалицилата, антигельминтных препаратов.

Но надо знать и о том, что жиры, наоборот, весьма полезны при приеме лекарств, которые в них растворяются. В первую очередь это витамины (А, D, Е, К), а также некоторые лекарства — метронидазол, антикоагулянты.

В результате неудачного сочетания пищи и лекарств дело может дойти даже до гипертонического криза. Например, принимать средства, понижающие кровяное давление и одновременно не отказывать себе в копченостях и соленьях. Или пользуетесь антидепрессантами и в то же время употребляете выдержанное вино, пиво, сыр, сливки, кофе, бобы, фасоль или бананы. И тот и другой вариант может спровоцировать скачок давления и вслед за ним гипертонический криз. Довольно сложные отношения с лекарствами у молока. Нельзя запивать им лекарственные препараты с кислотоустойчивым покрытием (например, панкреатин). Предохранительная оболочка быстро растворяется и таблетка разрушается, еще не достигнув места всасывания.

Кроме этого, кальций, присутствующий в молоке, мешает всасыванию препаратов тетрациклинового ряда. Все молочные продукты (творог, кефир, молоко, ряженка, ацидофилин, йогурт) препятствуют нормальному усвоению кофеина. У ацетилсалициловой кислоты тоже довольно сложные отношения с продуктами. С этим препаратом абсолютно не сочетается пища, богатая белками, и жирами, и углеводами. Его всасывание при контакте с такими продуктами уменьшается по меньшей мере вдвое. Именно поэтому его прием желателен после еды в измельченном виде. Известно что прием его до еды, когда слизистая оболочка желудка особенно чувствительна, может вызвать кровотечение.

Спровоцировать его может частый прием аспирина в сочетании с рыбной диетой. В общем, проблема настолько серьезна, что требует подбора специального питания, которое не изменило бы предполагаемый терапевтический эффект лекарств.

Оно должно быть достаточным по количеству и качеству, иначе замедляется выделение препаратов из организма. Чтобы не допустить ошибок, следует приучить пожилого больного вести дневник приема лекарств точно по часам, каждый раз пометчая, что и какой врач назначил. Туда же нужно внести сведения о диете. В неясных случаях следует заменить лекарство на аналог или же отсрочить прием какого-либо препарата.

Нужно иметь хотя бы общие сведения о сочетаемости медикаментов и продуктов.

Лекарственный патоморфоз хронических заболеваний

Изменения клинических и морфологических проявлений болезни по сравнению с классическими их описаниями под влиянием различных факторов внешней среды, биологических, социальных и лекарственных, называются патоморфозом. Разновид-

ность патоморфоза, возникающая в связи с длительными лечебно-профилактическими мероприятиями, т.е. возникающими в сравнительно короткие отрезки времени под влиянием лечения новыми лекарственными средствами, лучевой терапии и др., называется терапевтическим или лекарственным патоморфозом.

Примерами такого патоморфоза является сравнительно легкое течение крупозной пневмонии, а также снижение заболеваемости и смертности при ней под влиянием лечения сульфаниламидами и антибиотиками, снижение летальности при инфильтративно-казеозных формах туберкулеза легких под влиянием лечения противотуберкулезными средствами.

Внедрение вакцинации наряду с совершенствованием методов лекарственной терапии внесло существенное изменение в структуру заболеваемости и смертности от детских инфекционных болезней (скарлатины, дифтерии и др.), протекающих в легкой форме и без тяжелых осложнений. Кроме этого, применение активных лечебных средств привело к исчезновению тяжелых форм тиреотоксикоза или анемий; редки туберкулезный менингит, кома при сахарном диабете, острые легочные нагноения; при лейкозе под влиянием цитостатических средств опухолевые клетки исчезают из костного мозга, но размножаются в нервной системе (нейролейкемия) и внутренних органах. Могут наблюдаться нежелательные побочные действия лечения (вплоть до развития так называемой лекарственной болезни) и его последствия (так называемой болезни оперированного желудка, оперированного сердца и др.).

Изменилась типичная клиника ишемической болезни сердца. Почти исчезли из практики типичные загрудинные стенокардитические боли, практически нет кардиогенных шоков и разрывов сердца. Стенокардитическая боль сместилась в область сердца и стала носить постоянный ноющий характер. Практически исчез острый ревматический полиартрит с «синдромом простыни». Произошел патоморфоз затяжного септического эндокардита, ранее относившегося к числу болезней, неизбежно ведущих к смерти. Лечение массивными дозами пенициллина приводит к ликвидации септического процесса на клапанах, но способствует деформации клапанов, в результате чего через 2–3 года может наступить смерть от сердечной недостаточности. Лекарственный патоморфоз является нестойким, поэтому не может быть критерием победы человека над той или иной инфекцией.

Например, ложные представления о ликвидации туберкулеза чреватые тем, что все чаще встречаются диссеминированные формы туберкулеза легких, обнаруживаемые нередко лишь при вскрытии. Изучение патоморфоза вносит коррективы в критерии диагностики и нозографии. Под влиянием лекарственного патоморфоза большинство нозологических форм стало протекать на рецидивированном уровне и с преобладанием относительно благоприятного течения, значительно чаще стали встречаться облегченные, а также атипичные, скрытые или маскированные варианты. Явления патоморфоза необходимо учитывать в медицинской практике при диагностике болезней, течение и симптомы которых изменились.

Пожизненная терапия?

Многочисленные исследования по продлению жизни, проводимые на протяжении всей истории человечества, особенно интенсифицировались в последние 100 лет, когда был накоплен огромный материал по биологии и физиологии старения. Вопрос о существовании абсолютного верхнего видового предела продолжительности жизни довольно широко дискутируется в научной литературе. Мнение специалистов-геронтологов, высказывающихся в пользу этого утверждения, предлагая самые различные сроки от 90 до 200 лет, не совпадают с мнением биологов, утверждающих что представление о существовании абсолютного верхнего предела продолжительности жизни — это миф. Наверное, в основе этих утверждений лежит неправильное понимание демографических параметров и более точно следовало бы употреблять термин «потенциальная продолжительность жизни», которая естественно ограничена каким-то реальным сроком.

Применение различных средств и методов продления жизни ставит риторический вопрос: а есть ли в этом необходимость? Ведь эта проблема носит в основном политический характер (проблема перенаселения планеты). Сокращение рождаемости и рост средней продолжительности жизни человека неизбежно приводят к существенному постарению населения, т.е. к увеличению доли проживающих на земле пожилых и старых людей. Это ставит перед органами здравоохранения, социального обеспечения и другими государственными структурами труднопреодолимые практические задачи. Одной из наиболее важных из них является продление активной жизни в пожилом и старческом возрасте, свободной от болезней, свойственных старости. Но для этого, по нашим современным представлениям, требуется практически пожизненный прием целого ряда препаратов.

Следует понимать неразрешимость этой проблемы, так как одновременный прием огромного множества препаратов просто невозможен, в первую очередь из-за резко возрастающего риска возникновения побочных эффектов, очень часто сводящих на нет все попытки улучшить «качество жизни» и продлить жизнь пожилого человека.

Однако можно пойти по другому пути, например, по достижении промежуточной точки при заданном эффекте лечения возможен перерыв в приеме препарата при обязательном контроле заданного показателя. Или возможно также поддержание показателя на верхних границах нормы при условии приема минимальных доз (поддерживающих).

Препараты пожизненного приема в гериатрии:

- геронтопротекторы;
- поливитамины с микроэлементами;
- адаптогены (мелатонин, цитомедины, цитамины);
- антиоксиданты;
- эубиотики;
- иммунокорректоры;
- компенсаторы алиментарного дефицита;
- комплекс незаменимых аминокислот;

- препараты для улучшения качества жизни;
- нитраты;
- ноотропы;
- нестероидные противовоспалительные;
- панкреатические энзимы;
- антидепрессанты;
- атарактики;
- снотворные;
- корректоры липидного обмена (статины);
- антигипертензивные (ингибиторы АПФ, сартаны);
- корректоры сердечной недостаточности (β -блокаторы, диуретики);
- дезагреганты;
- антиостеопоретические;
- заместительная терапия эстрогенного дефицита;
- антианемические;
- противоопухолевые;
- препараты, снижающие уровень эндотоксина.

В конечном счете надо стремиться к триединству эффектов при применении ге-ропротекторов: пролонгирующий — увеличение продолжительности жизни; профи-лактический — отдаление сроков возникновения возрастной патологии; ювенологиче-ский — замедление темпа старения, уменьшение биологического возраста человека.

Примером может служить лечение нитратами больных со стенокардией, т.е. ИБС. Необходимо использовать индивидуально подобранное лечение с учетом эффектив-ности разовой и суточной дозы нитратов, возможных побочных эффектов препаратов, развития толерантности или синдрома отмены. Обязателен динамический контроль за эффективностью и безопасностью лечения и своевременная его коррекция (отмена или замена препарата, изменение дозы).

Оценка лечения должна основываться на клинических показателях и результатах объективных инструментальных методов (пробы с физической нагрузкой, амбулатор-ное холтеровское мониторирование ЭКГ и др.) в связи с возможной безболевым ише-мией миокарда. Следует начинать лечение с монотерапии, прибегая к комбинирован-ному лечению лишь при отсутствии необходимого эффекта при максимальной дозе препарата.

К сожалению, наши врачи не назначают максимально эффективную дозу препарата, опасаясь развития осложнений, и поэтому предпочитают не монотерапию, а полипраг-мазию, хотя известно, что не все комбинации антиангинальных препаратов дают адди-тивный эффект. Антиангинальное лечение считается успешным в случае полного или почти полного устранения приступов стенокардии и возвращения больного к нормаль-ной активности и при минимальных побочных эффектах терапии. В этом случае мож-но попытаться снизить дозу нитратов вплоть до полной его отмены или оставить мини-мальную поддерживающую дозу препарата.

В связи с наличием высокоэффективных, но дорогостоящих препаратов необходимо учитывать экономический фактор, т.е. возможность приобретения либо замены дорогого лекарства аналогичным, но недорогим и эффективным препаратом, что особенно важно для пожилых и пациентов с малым и умеренным достатком.

Метеотропность

Метеопатология, изучающая неблагоприятные реакции организма на изменение климатических и погодных факторов, имеет особенное значение в гериатрической практике. По мере старения человека частота метеопатологических реакций у него значительно увеличивается. Это обусловлено возрастными изменениями, полиморбидностью, частым развитием хронических заболеваний, которые значительно снижают приспособительные возможности стареющего организма и адекватность его реакций на изменяющиеся факторы окружающей среды. В результате этого у очень многих людей пожилого и старческого возраста развивается метеолабильность (повышенная метеочувствительность), следствием которой при соответствующих климатических, погодных условиях являются различные проявления метеопатических реакций. Иногда они связаны с переездом в новые климатические зоны и необходимостью акклиматизации. Причиной метеопатических реакций могут быть отдельные или сочетающиеся метеорологические, погодные факторы: изменения атмосферного давления, температуры и влажности воздуха, сильные ветры. Реакции организма на погодные факторы могут быть общими и проявляться в виде недомогания, подавленности, раздражительности, беспричинного страха, бессонницы. На фоне общего ухудшения самочувствия обычно появляются еще и жалобы на боль в суставах и мышцах, невралгию, головную боль, головокружение, боли в области сердца, тошнота и др.

У людей старшего возраста патологические погодные реакции чаще всего проявляются нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы. При имеющейся артериальной гипертонии — это повышение артериального давления, вплоть до развития гипертонических кризов; при ишемической болезни сердца — приступы болей в области сердца, иногда — развитие инфаркта миокарда. Для больных гипертонической болезнью и ИБС при нормальном артериальном давлении наиболее неблагоприятные последствия имеет снижение атмосферного давления в сочетании с увеличением влажности и небольшим повышением температуры воздуха. Метеопатические реакции при этом проявляются ощущением слабости, сонливости, одышкой, болями в области сердца и др. У больных бронхиальной астмой, бронхитом, пневмоклерозом изменение метеорологических факторов нередко вызывает обострение основного заболевания — появление или усиление кашля, одышки. Поскольку распространенной патологией пожилых и старых людей являются изменения опорно-двигательного аппарата (особенно позвоночника и суставов нижних конечностей —

остеохондроз, артрозы), то при изменении погодных условий, в частности при снижении температуры воздуха и атмосферного давления, симптомы, характерные для этих заболеваний, обостряются — невралгия, нередко радикулит различной локализации, артралгия, миалгия.

Различные метеопатические реакции нередко отмечаются при прохождении циклонов с характерным для них значительным или резким понижением атмосферного давления и повышением влажности воздуха. В период прохождения циклонов особенно часто наблюдаются обострения ИБС, повышение артериального давления. Механизм развития неблагоприятных реакций на изменение погодных ситуаций довольно сложен. Изменению погодных условий предшествуют электромагнитные возмущения — так называемые «магнитные бури».

Они-то и являются, по данным климатологов, основной причиной, обуславливающей сдвиги в системах организма метеочувствительных субъектов и обострение симптомов имеющихся у них хронических заболеваний. Этим и объясняется обычное развитие проявлений метеопатии еще до видимых изменений погоды, в результате чего многие люди по своим ощущениям «предсказывают» за несколько часов или даже за 1–2 дня предстоящее изменение погодных ситуаций.

Развитие неблагоприятных реакций на погодные условия зависит от степени метеочувствительности субъекта, изменяющейся не только в разные периоды его жизни, но и в течение нескольких дней и даже часов. В связи с этим, в частности, эти метеореакции могут не появляться в начале изменения погоды, а проявляться выраженными симптомами в период нормализации происшедших сдвигов в атмосферном давлении, влажности и т.д. В общей профилактике метеопатии большое значение имеют мероприятия, направленные на устранение факторов риска в развитии преждевременного старения — адекватная двигательная активность, постепенно проводимое закаливание, рациональное питание, личная гигиена, устранение вредных привычек (курение, употребление алкоголя и др.).

Непосредственные меры по предупреждению и лечению неблагоприятных реакций, связанных с переменной климата или изменением погодных условий, всегда индивидуальны и по существу являются профилактикой обострения обычных для больного или метеочувствительного субъекта хронических заболеваний. Это касается режима, который может быть изменен в пределах от домашнего до постельного, а также профилактического приема каких-то медикаментов. В зависимости от направленности метеопатических реакций накануне ухудшения погодных условий можно принимать в небольших дозах анальгетические, противоаллергические, седативные средства, а также поливитамины с обязательным наличием аскорбиновой кислоты.

Во время появления отрицательных реакций при склонности к повышению артериального давления необходимо принять дополнительно гипотензивные средства, при угрозе обострения сердечной или мозговой недостаточности — спазмолитические и сосудорасширяющие препараты (папаверин, но-шпа и др.). Рекомендуются также наружные рефлекторные воздействия (горчичники, ножные ванны и др.).

Фармакоэкономика полиморбидности

Долго убеждали, что медицина у нас бесплатна. И должна оставаться бесплатной. Но на самом деле кто-то платит. И этот кто-то — общество, налогоплательщики.

Павел Андреевич Воробьев

Политические проблемы неразрешимы, а экономические — непостижимы.

Алек Дуглас-Хьюм

Кошелек или жизнь?!

(Люди предпочитают сохранить обе позиции)

Клиническая ценность лекарственных средств определяется эффективностью и безопасностью. Сейчас у врачей появилась возможность выбора оптимальной терапии с учетом ее экономической эффективности, что связано со значительным расширением ассортимента предлагаемых фармацевтическими компаниями лекарственных средств. Однако наличие у современного человека множества заболеваний в различных фазах и стадиях развития является для врача наиболее частой причиной нерационального использования лекарственных средств.

Высокая вероятность и малая учитываемость системных эффектов препаратов в условиях полиморбидности, изменение фармакодинамики, связанное с возрастной инволюцией органов, невозможность учета побочных эффектов при назначении множества лекарств — все это требует разработки эффективных подходов к фармако-терапии полиморбидности.

Повышение качества лечения, увеличение продолжительности и качества жизни больного зависят от рационального подхода к лекарственной терапии, основанной на современных принципах доказательной медицины и фармакоэкономики. Общая экономическая цель фармакоэкономики — выявление именно тех способов лечения и лекарственных средств, которые заслуживают финансовой поддержки, с тем, чтобы совокупная польза, достигаемая при этом, была бы максимальной.

Это позволяет, помимо повышения качества терапии и соответственно качества жизни людей, существенно снизить затраты на лечение каждого конкретного больного. В последнее время значительно возрос интерес к инструментам оценки ценовой эффективности медицинских технологий, схем лекарственной терапии — появились целостные исследования в области фармакоэкономики, исследования с применением математических моделей, шкал оценки качества жизни пациентов.

Выверенные фармакоэкономические исследования показывают экономические преимущества таких схем лечения, которые клинически наиболее эффективны и по-

зволяют затрачивать меньше ресурсов. Фармакоэкономический анализ не является синонимом сокращения расходов, а скорее подразумевает рациональное и эффективное использование средств. По сравнению с другими видами контроля расходов фармакоэкономическая оценка является наиболее эффективным методом, способствующим принятию более четких и оптимальных решений. Понятие «фармакоэкономика» может быть определено как «анализ стоимости лекарственной терапии для системы здравоохранения и общества».

Целью фармакоэкономических исследований является сравнение стоимости и результатов использования лекарственных препаратов (и альтернативных способов лечения). Фармакоэкономический анализ позволяет определить, например, какие лекарственные средства следует преимущественно использовать в больнице, выявить лучший препарат для данного пациента. Возможно также сравнение двух и более видов лечебных или фармакологических услуг, позволяющее оценить, улучшится ли качество жизни больного в результате применения данной схемы лечения, подобрать препарат для лечения конкретного заболевания.

Для решения таких задач в мировой практике широко используется ряд методов. В настоящее время наиболее широкое распространение получили следующие методы фармакоэкономического анализа.

Фармакоэкономическая оценка лекарственной терапии по критерию «стоимость болезни» (лучше обозначать как «стоимость заболевания») (COI — cost of illness) проводится по формуле П.А. Воробьева:

$$COI = DC + IC,$$

где COI — показатель стоимости болезни;

DC — прямые затраты;

IC — косвенные затраты.

Для объективизации величин всех затрат на лечебно-диагностический процесс, когда больной одновременно страдает несколькими заболеваниями и по поводу их получает медицинскую (в том числе и лекарственную) помощь, мы предложили оценивать «стоимость больного» (COP — cost of patient), т.е. суммарную стоимость всех затрат на проведение диагностики и лечения основного и «сопутствующих заболеваний», для чего предложили использовать формулу:

$$COP = DC + IC,$$

где COP — показатель стоимости пациента;

DC — прямые затраты, включающие затраты на лечение основного и сопутствующих заболеваний, госпитализацию, медицинские услуги ЛПУ, вызовы «Скорой помощи»;

IC — непрямые затраты, включающие временную нетрудоспособность по основному и сопутствующим заболеваниям.

Суммарные (арифметические) затраты на группу больных по критерию «стоимость больного» высчитываются по формуле:

$$COP = (DC1 + IC1) + (DC2 + IC2) + (DC3 + IC3) + \dots + (DCn + ICn),$$

где n — число больных, принятых в расчет.

Расчет стоимости лечения, в том числе немедикаментозного, осуществлялся после перерасчета курса рубля в условную единицу, при этом коэффициент перерасчета соответствовал курсу доллара США, существующему на момент совершения финансовых операций ЦБ РФ.

Глава 9. ЗДОРОВАЯ СТАРОСТЬ

Жизнь можно продлить, старость можно изменить по ее физиологическим, психическим и социальным показателям, старость еще не болезнь, старость — это продолжающая жизнь, которую можно и нужно сделать полезной обществу.

Ипполит Васильевич Давыдовский

Здоровая старость — вот то, к чему мы стремимся, и она не сводится к тому, чтобы просто не умирать. Это значит жить долго и хорошо. В идеале умереть как можно более молодым, но как можно позже. В современной культуре сложилось особое отношение к старости. Старости боятся, и существует предубеждение против старения. Идеалом является юность, а понятие «молодой» воспринимается как «привлекательный». Если вы не можете быть молодым, то вам по крайней мере необходимо выглядеть моложе. А понятие «старый» приравнивается к понятиям «непривлекательный, больной и слабый». Именно это, а не сама старость, вызывает страх.

Гиппократ подметил это еще много веков назад: «Все части организма, имеющие свою функцию, если их использовать умеренно и упражнять в труде, становятся здоровыми, правильно развиваются и стареют более медленно, но если их не использовать и оставить в бездействии, они становятся более восприимчивыми к болезням, нарушается их рост и ускоряются процессы старения».

Современные ученые смогли показать, что существует большая разница в вопросе общего качества жизни среди людей пожилого возраста. Часть пожилых людей, следуя принципам здорового образа жизни, имеет активную и независимую жизнь, доживая до девяноста и даже до ста лет.

Здоровая старость связана с определенным поведением, образом мышления и убеждениями. Частые и умеренные занятия физкультурой тоже являются проявлением здорового поведения. Малоподвижный образ жизни оказался связанным с повышением вероятности паралича, коронаротромбоза и рака толстой кишки. Среди людей, ведущих физически пассивный образ жизни, частота сердечных заболеваний и сердечных приступов примерно в два раза выше, чем среди активных.

Многие люди не занимаются физическими упражнениями, потому что они кажутся им чем-то специальным, требующим затрат времени и далеким от потребностей повседневной жизни. А ведь все, что необходимо, — это получасовые упражнения средней ин-

тенсивности от трех до пяти раз в неделю. Можно выбрать такой вид тренировок, какой вам нравится: работа в саду, прогулки на свежем воздухе, работа по дому или плавание.

Вес тоже является важным фактором здоровья, хотя его роль все еще остается не до конца выясненной. Весь мир мучается навязчивой идеей веса, она превратилась в основную проблему здоровья и личную проблему для многих людей. Но известно, что и чрезмерно большой и слишком маленький вес опасны для здоровья, но естественный, здоровый вес может быть самым разным у разных людей.

Питание и диета — это вопрос спорный; уже существует и продолжает выходить огромное количество противоречивых отчетов и отличающихся друг от друга рекомендаций по этому поводу. Очевидно, определенный смысл в том, чтобы поддерживать вес в некоторых разумных пределах. Исследования показали, что те, кто набирал или терял значительный вес, подвергались большему риску, что предполагает наличие у каждого человека естественного веса, который стремится поддерживать организм. Опасения по поводу ожирения чаще всего связаны с внешним видом, а не со здоровьем.

Распространенная озабоченность по поводу ожирения приводит к тому, что на диету садятся даже те, кто в ней не нуждается. Казалось бы, диета — это очень просто: ешь меньше, тогда сбросишь вес, после этого вернись к нормальному питанию и поддержи-вай вес на новом уровне. Но так это не работает. При длительном применении многие диеты оказываются неэффективными, и голодавшие снова набирают вес. После этого они начинают голодать снова. И это превращается в замкнутый цикл. Диета приучает организм интенсивнее накапливать жир, что делает еще более легким набор веса после окончания диеты.

Малоподвижный образ жизни приводит к тому, что первыми страдают не содержа-щие жира мышечные ткани, которые обычно сжигают нежелательные калории. При возвращении к обычному питанию тело уже не справляется с уничтожением такого большого количества калорий, происходит набор веса и жира, даже превысив свой на-чальный уровень. Физические упражнения являются единственным способом предот-вратить потерю мускульной ткани во время диеты. Изучения процесса снижения веса показали, что даже через четыре года организм все еще пытается вернуться к своей первоначальной массе.

Отказ от вредных привычек, прежде всего табакокурения и злоупотребления алкого-лем, — самый первый и существенный шаг к оптимизации жизни. Без этого стремление к гармонии и здоровому образу жизни невозможны. Однако до сих пор существуют нор-мы потребления алкоголя. Информация по потреблению алкоголя и его воздействию на организм отражает зависимость «доза — эффект» между уровнем потребления алкого-ля и его конкретными последствиями. Эта зависимость выражается в единицах чистого спирта, которые рассчитываются в «граммах этанола».

Рекомендуемые нормы в отношении потребления алкоголя представляются либо в граммах этилового спирта, или с указанием количества «стандартных» доз (единицы) алкоголя или порций спиртного, потребляемых в течение дня или одной недели. При использовании второго варианта представляемая информация обычно

сопровождается определением «стандартной» дозы или порции алкоголя. Это определение дается в «граммах этанола» и позволяет легко переводить дозу в объем чистого спирта.

В некоторых случаях рекомендации даются в отношении предельных норм как дневного, так и недельного потребления, что должно помочь сделать эту информацию более удобной для использования потребителем. Знание того, какое количество доз в неделю может быть «безопасным», не дает ответа на вопрос о том, сколько доз можно без вреда потребить в течение одного конкретного дня. Для большинства людей объем потребления алкоголя ниже определенного уровня не приносит большого вреда, но этот уровень различен для разных людей. Пороговый уровень, по превышении которого риски могут возрастать, называется термином «безопасная», «связанная с малым риском», или даже «умеренная» предельная норма потребления алкоголя. Точка прохождения порогового уровня определяется путем взвешивания рисков и пользы потребления алкоголя.

Расчеты риска учитывают воздействие потребления алкоголя на общее самочувствие и на целый ряд конкретных заболеваний. В то время как для некоторых людей не может быть никакого «безопасного» уровня потребления алкоголя, для большинства пороговый уровень в идеале дает базисный уровень, ниже которого количество рисков невелико или — как в случае с защитным воздействием потребления алкоголя на сердце — с потреблением алкоголя может быть связана четко выраженная польза.

Расчитанные на основе результатов больших выборок исследований, эти «оптимальные» уровни потребления алкоголя представляют собой усредненную рекомендацию, которая может относиться к большинству групп населения. Тем не менее различия между мужчинами и женщинами в плане физиологии и способности перерабатывать алкоголь вызвали необходимость составления отдельных рекомендаций. Для обозначения «безопасных» уровней потребления алкоголя для женщин могут указываться более низкие пороговые значения. Один такой набор рекомендуемых норм включен Всемирной организацией здравоохранения в ее «Руководство по психологической помощи в учреждениях первичной медицинской помощи» (Guide to Mental Health in Primary Care), где рекомендации базируются на трех уровнях риска: «ответственный», «опасный» и «вредный».

«Ответственный» или «низкий» уровень риска для мужчин составляет «3 порции в день, при максимуме в 21 порцию в неделю, с распределением по всей неделе (включая 2 дня без алкоголя в неделю)», в то время как для женщин предельные нормы снижены до 2 порций в день и 14 порций в неделю (доза определяется как эквивалент 8 г этанола).

«Опасный» уровень потребления предполагает повышение риска возникновения проблем, например, связанных с повышением артериального давления, инсультом и циррозом печени, и устанавливается в пределах 3–7 порций в день и 22–49 порций в неделю для мужчин и 2–5 порций в день и 15–35 порций в неделю для женщин.

«Вредный» уровень, при котором «постоянное употребление алкоголя может вызывать проблемы, связанные с физическим состоянием и психикой, а также проблемы социального характера», составляет 7 и более порций в день или более 50 порций в неделю для мужчин и более 5 порций в день или более 35 порций в неделю для женщин.

Стандартная единица (порция) — мера, определяющая количество потребляемого алкоголя. В силу как исторических, так и культурных причин объемы стандартной единицы в разных странах сильно варьируются. Изначально эти порции использовались преимущественно для стандартизации объемов порций алкоголя, подаваемых в барах, пивных, ресторанах и иных заведениях, и поэтому они зачастую отражают традиционные объемы порций различных напитков, используемые при обслуживании клиентов, что во многом обусловлено местными питательными обычаями.

Так, во многих европейских странах вино разливают децилитровыми порциями, а в Великобритании «пинта» и «полпинты» являются устойчивыми мерами розлива пива в пабах. В результате этого «стандартная» единица является всем чем угодно, но только не стандартной — поскольку колеблется в пределах от 8 до 19,75 грамма этанола.

В целях здравоохранения понятие «стандартной алкогольной единицы» было введено для того, чтобы дать потребителям понять, является ли выпитое ими количество спиртного допустимым. «Безопасное» и «вполне безопасное» количество стандартных единиц в напитке — показатель, в значительной степени основанный на результатах реальных медицинских исследований.

Термин «стандартная единица» изначально использовался для напитков «стандартной» крепости. На практике же крепость алкоголя различна в разных сортах пива, вина и крепких напитков. Кроме того, содержание спирта в одной стандартной единице также различно в разных странах. Диапазон определений законодательно утвержденной стандартной алкогольной единицы довольно широк. Он варьируется от 8 граммов этилового спирта в Великобритании до 19,75 грамма этилового спирта в японской стандартной единице, имеющей также название «го».

Стандартные меры алкоголя также могут различаться в пределах одной страны в зависимости от вида употребляемого напитка, в результате чего доля этилового спирта в порции пива может отличаться от доли в порции вина или крепкого напитка. Так, например, в Австрии *Trinkenheit*, или алкогольная единица, эквивалентна 12 граммам этилового спирта для пива или вина, и 6 граммам для крепких напитков. Данные определения в значительной степени зависят от принятых и преобладающих в разных странах норм. Согласно докладу, подготовленному в Китае, в начале 1997 года Пекинское бюро по технологическому надзору установило 1 литр в качестве стандартной меры для пива. Для пива стандартной крепости этот объем равен приблизительно 40 граммам этилового спирта. В пивных заведениях Зимбабве стандарт-

ный пивной кувшин, в основном подаваемый для нескольких посетителей, вмещает 2 литра пива. В США стандартные порции пива (12 унций), вина (5 унций) и крепких напитков (1,5 унции) официально приравнены к 14 граммам этилового спирта.

Алкоголь сервируется в широком ассортименте упаковок разной формы и объема. Большинство алкогольных напитков содержит разное количество спирта. В связи с этим, а также для продвижения ответственного употребления алкоголя правительства многих стран разработали концепцию стандартной алкогольной единицы. Стандартная единица алкоголя является мерой содержания чистого спирта в напитке, что обычно выражается как количество граммов спирта и, соответственно, позволяет сравнивать алкогольные напитки в разнообразных упаковках.

Алкоголь является алкоголем независимо от вида напитка. Не существует более сильного алкоголя, так же как и нет более безопасного алкоголя. Тип спиртного напитка не важен. Важно количество употребленного алкоголя. Именно за этим вам нужно следить.

Средиземноморская диета — это не какая-то определенная система или инструкция, а собрание пищевых привычек и принципов, которым традиционно следуют люди Средиземноморья. Диета стала популярной в связи с так называемым французским парадоксом: жители юга Франции, употребляющие в пищу большое количество природных антиоксидантов в виде свежих овощей, фруктов и сухого красного вина, имеют гораздо более низкие показатели сердечно-сосудистых и раковых заболеваний, чем жители северных провинций.

Вместе с тем нельзя не признать, что в наших условиях пожилые люди имеют низкую толерантность к алкогольным напиткам, так как в запас алкогольдегидрогеназы с возрастом истощается. Хронические алкоголики редко доживают до преклонных лет, а старческий алкоголизм, стартовавший в пожилом возрасте чаще всего по причинам социальной неустроенности, на фоне приема даже невысоких доз алкоголя равняется достаточно быстро, весьма трудно излечим и служит причиной быстрого развития когнитивных расстройств с присоединением нередко фатального инфекционного заболевания — пневмонии, пиелонефрита и т.п.

Известно, что половое влечение и сексуальная активность отличаются выраженной индивидуальностью. Попытки параметрирования и нормирования сексуальной активности встречают значительные трудности, связанные с необходимостью учета и анализа нескольких факторов: биологических (конституциональных), социокультурных, возрастных, психологических.

Однако это не должно служить основанием для отказа от сексуальной жизни в любой возрастной когорте. В основе данного подхода лежит формирование сексуальных нормативов, представляющее сложную задачу особенно у лиц старших возрастных групп. И.С. Кон выделяет три основных аспекта при определении нормы сексуальной жизни.

Во-первых, понятие «норма» употребляется в моральном смысле, обозначая такое поведение, которое считается правильным в свете существующей системы нрав-

ственности. Очевидно, что диапазон полярных представлений огромен. Во-вторых, «норма» в статистическом смысле: как наиболее частое поведение людей в данной общественной формации. В-третьих, можно говорить о норме в физиологическом смысле, имея в виду оптимальный режим сексуальной активности для конкретного мужчины. Истоки этого подхода находим в Талмуде, рекомендующем «ученым и погонщикам ослов одно сношение в неделю, ремесленникам и рабочим — два, а людям молодым и не имеющим обременительных занятий — ежедневное сношение».

Гамбургским Институтом сексологии предложено понятие «партнерская норма», включающая все формы сексуальной активности и поведения, которые имеют место между двумя зрелыми лицами разного пола независимо от возраста, принимаются ими обоими и направлены на достижение наслаждения, которое не вредит их здоровью и не нарушает норм общежития. Фундаментальными исследованиями доказана возрастная зависимость сексуальной функции, причем как прокреационной, так и рекреационной ее составляющих.

Наличие возрастных изменений половой активности диктует необходимость их анализа и учета во всех клинических сексологических ситуациях. При этом зачастую оказывается весьма сложным провести грань между возрастной нормой и начальными проявлениями копулятивной дисфункции.

Еще труднее решение вопроса о том, страдает ли пациент копулятивной дисфункцией или же его сексуальная активность представляет крайний вариант нормы, — т.е. слабый тип половой конституции. Г.С. Васильченко указывает: «В сфере половой активности то, что для одного представляет эксцесс, у другого вызывает проявления половой абстиненции». Таким образом, сексуальная активность в старших возрастных группах во многом зависит от варианта возрастной и (или) конституциональной нормы.

Современный пожилой человек, живущий в условиях избыточного потока информации и постоянных нервных стрессов, может сохранить и укрепить свое здоровье только в том случае, если является обладателем счастливого характера, способного игнорировать отрицательные эмоции или трансформировать их в положительные. Человек должен чувствовать себя молодым. Недаром говорят, что не количество прожитых лет определяет возраст, а душевный настрой и поступки человека. Известно, что добрые и веселые живут, как правило, дольше, чем завистливые и злые. Альтруизм рождает востребованность, а самое главное для пожилого человека — быть нужным, это продлевает жизнь.

Надежные качества для сохранения душевного здоровья, и не только в пожилом возрасте, — доброта, честность, чуткость и уважение к окружающим, чувство юмора, добросовестность и высокое мастерство в своей работе. Формированию «счастливого характера» в большей мере способствуют оптимистическое настроение, занятия спортом, соблюдение режима труда и отдыха, правил личной гигиены и гигиены половой жизни, музыка, литература, физический труд, периодическое пребывание на лоне природы.

Итак, для здоровой старости и продления жизни необходимы: обязательный отказ от вредных привычек, социальная востребованность, двигательная активность, рациональное питание, положительные эмоции и не отягчающие, умело медикаментозно коррегируемые, хронические заболевания. Обязательным условием также является ежегодное врачебное обследование для прицельного поиска онкологических заболеваний.

Послесловие

Исполнен долг, завещанный от Бога...

Александр Сергеевич Пушкин

В этой книге мы решили коснуться всех вопросов, которые возникали перед нами в течение длительного периода профессионального общения с пожилыми людьми и на которые мы пытались ответить. В конце концов это вылилось в наше мировоззрение, гериатрическое мировоззрение. Необходимость поделиться опытом, своими мыслями и сомнениями возникла, когда мы с огорчением убедились, что почти везде мало что знают об особенностях течения и лечения гериатрической клиники. Сплошь пожилой контингент...

Преподавать пропедевтику невозможно, органотопика внутренних органов изменена, клинические разборы отличаются особой сложностью, так как у одного больного сразу несколько заболеваний... Невозможно вылечить все заболевания... Нельзя же назначить одновременно около десятка лекарственных препаратов, хотя по классическим канонам все они показаны... Участившиеся расхождения между сформулированными клиническими диагнозами и последующими заключениями патологоанатома... Обидно и непонятно, ведь большинство врачей хорошо владеет диагностическими приемами в терапии и не привыкли ошибаться в самых сложных ситуациях, а тут сплошные расхождения...

«Искусство бесконечно, жизнь коротка, опыт противоречив, рассуждения ненадежны...» Именно здесь мы не раз вспоминаем мудрое изречение старика Гиппократа. Постепенно приходит понимание. Клиника другая! Не работает привычный диагностический алгоритм «симптом — синдром — диагноз!» Нет типичного симптома, он либо не выражен, либо отсутствует... Темпы прогрессирования заболевания замедлены... Ведущим в процессе диагностического поиска в гериатрической клинике оказался синдром, дифференциальный диагноз осуществляется внутрисиндромно... Для правильной постановки диагноза с пожилым человеком нужно очень много разговаривать, и не только на медицинские темы... Нужна гериатрическая фармакотерапия, «многоцелевая монотерапия» при полиморбидности... Но это лишь внешняя сторона вопроса.

Пришло понимание старости как особого и обязательного периода жизни всего живого, глубочайшего уважения к ней, познание ее философского смысла. Старость будет у каждого, это удел всех. Только в старости человек становится по-настоящему свободен и спокоен, так как он уверен в неизбежности финала, он приближается к вечности. Он умудрен жизнью, и это позволяет ему подняться над суетностью бытия. Он хочет и может быть полезным, он многое знает, может заранее предостеречь от ошибок. Он велик духом, но страдает физически. Но никто не хочет, не должен и не вправе уйти раньше срока. Все, кто моложе, должны знать, что это их будущее, и потому они обязаны облегчить страдания старого человека...

Мы будем считать нашу миссию исполненной, если эта книга помогла вам понять смысл жизни и врачевания, задуматься над сутью бытия, ибо Бог есть Добро! Условием длительного существования нашего общества является удлинение периода интеллектуальной и физической активности человека социальными и медицинскими мерами, в том числе своевременно приводящими к увеличению продолжительности жизни и улучшению ее качества.

Краткий глоссарий

- Adverse event (AE): неблагоприятное последствие лечения (НПЛ) — многие ятрогении, например, пневмоторакс после катетеризации центральной вены, развитие анафилактического шока при введении пенициллина, инфицирование послеоперационной раны и др.
- Adverse effects (AEf): не(пред)намеренное, нежелательное, но часто ожидаемое и потенциально предотвратимое повреждающее действие диагностической или лечебной процедуры независимо от правильности ее проведения. AEf образуют значительную часть ятрогенных патологических процессов: послеоперационное кровотечение, избыточное рубцевание, развитие спаечной болезни и т.д. За рубежом даже ампутацию конечности при гангрене, калечащую больного, но спасающую ему жизнь, также включают в AEf. Большая часть AEf развивается вследствие медикаментозной терапии.
- Анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств (АТХ, син. Анатомо-терапевтическая классификация лекарственных средств, англ. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, АТС). Основное назначение АТХ — представление статистических данных о потреблении лекарственных средств. АТХ ведется Сотрудничающим центром ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств (Осло, Норвегия). АТХ принята Минздравом РФ («Государственный реестр лекарственных средств», МЗ РФ, Москва, 2002).
- Ассоциация болезней — термин предложен патологоанатомами и трактуется ими как случайное сочетание нескольких болезней у одного и того же больного. В то же время клиницисты, напротив, рассматривают термин «ассоциация болезней» как закономерное сочетание заболеваний. В свою очередь, патологи обозначают закономерное сочетание болезней как «семейство болезней». Во избежание путаницы мы предлагаем вместо термина «ассоциация болезней» использовать термин «полиморбидность случайная (син. стохастическая)», а вместо «семейства болезней» — термин «полиморбидность закономерная».
- Биологически активные добавки к пище (англ. food supplements; син.: пищевые добавки, БАДы) — концентраты натуральных или «идентичных натуральным» энергетических и иных биологически активных веществ (в том числе жизненно важных пищевых веществ, микронутриентов: микроэлементов, витаминов, жирных кислот,

пищевых волокон и др.), предназначенные для непосредственного приема и /или введения в состав пищевых продуктов. БАДы не являются лекарственными средствами и занимают промежуточное положение между последними и собственно пищевыми продуктами. БАДы подразделяются на нутрицевтики и парафармацевтики. БАДы получили признание прежде всего у специалистов в области питания, спортивной и традиционной медицины. Широкому распространению БАДов способствовали недостаточная в ряде случаев эффективность существующих лекарственных средств фармако-экономические аспекты, а также совершенствование технологий, позволяющих получать в достаточно очищенном виде биологически активные компоненты из различных биосубстратов (микроорганизмов, растений, животных). В отличие от лекарственных средств, в Российской Федерации не предусмотрены обязательное клиническое исследование БАДов, их сертификация и декларирование (проверка качества). Производство, оборот и реализацию БАДов на территории РФ регулирует СанПиН 2.3.2.1290-03; перечень прошедших государственную регистрацию БАДов в Федеральном Реестре БАДов, за ведение которого отвечает Роспотребнадзор.

- Гендер — социальный пол, социально детерминированные роли, идентичности и сферы деятельности мужчин и женщин, зависящие не от биологических половых различий, а от социальной организации общества.
- Гериатрия — (*греч. geron — старец, jatreo — лечить*) — отрасль клинической медицины, занимающаяся изучением, профилактикой и лечением болезней старческого возраста; термин предложил американский врач И.Л. Насер в 1909 году (по аналогии с уже существовавшим термином «педиатрия»).
- Геронтология (*греч. geron — старец, logos — учение, наука*) — это наука, изучающая процессы старения с позиций биологии, а также физические и психические/психологические особенности старых людей (термин предложен И.И. Мечниковым).
- Геронтофилия (*греч. geron — старец, philia — любовь*) сексуальная психопатия, расстройство полового влечения, формирование объекта полового влечения только из стариков.
- Гетерохронность — в геронтологии под данным термином понимают различие во времени наступления старения отдельных клеток, тканей, органов и систем (см. Гетерокинетичность, а также главу «Старение организма»).
- Гетерокафтенность — разнонаправленность возрастных изменений, связанная с подавлением одних и активацией других жизненных процессов в стареющем организме.
- Гомеорезис — траектория изменения состояния физиологических систем, всего организма в течение жизни. Закономерные возрастные изменения организма называются гомеорезом.

- Гормезис (hormesis) — термин предложен Southam и Ehlich (1943) и в настоящее время употребляется в нескольких значениях. Различают фармакологический и геронтологический гормезис.
 - Фармакологический гормезис как вариант зависимости «доза — эффект», который имеет не линейный, а U-образный или двухфазный характер, т.е. биологически активное вещество или лекарственное средство при использовании их в малых дозах может оказывать один эффект (например, стимулирующий), а в высоких дозах противоположный (например, ингибирующий). Фармакологический гормезис характерен для многих экзогенных биологически активных веществ, применяемых в экспериментальной фармакологии в качестве анализаторов: кининов, катехоламинов, простагландинов, цитокинов (эпидермальный и тромбоцитарный факторы роста, фактор некроза опухолей и др.), гормонов гипофиза, половых гормонов, оксида азота. Фармакологический гормезис присущ и некоторым группам лекарственных средств (антибиотикам, противовирусным препаратам, нестероидным противовоспалительным препаратам, наркотическим анальгетикам и некоторым другим). Практическое применение феномена фармакологического гормезиса считается возможным и в гомеопатии в рамках так называемой изопатии, предусматривающей лечение по закону тождества (*similia similibus curantur*);
 - Геронтологический гормезис, или гормезис долгожительства. В основе геронтологического гормезиса лежит умеренно выраженное воздействие различных стрессорных факторов (ультрафиолетовая и ионизирующая радиация, физическая нагрузка, алкоголь в малых дозах. Ограниченная калорийно диета, различные ксенобиотики, включая как токсические агенты, так и лекарственные средства, назначаемые в режиме малых доз (Neafsey, 1990; Calabrese, Boldwin 2001; Masoro, 2000; Minois, 2000; Rattan, 2006). L. Hayflick (2004) указывает, что гормезис влияет не на процесс старения, а на детерминанты долголетия.
- Диагноз — распознавание болезни, выраженное в форме краткого заключения о ее сущности и характере. Любой диагноз (тем более — заключительный клинический) в обязательном порядке должен быть рубрифицирован и содержать три основные рубрики, начинающиеся с унитермов: основное заболевание, представленное одним или несколькими нозологическими единицами; фоновые заболевания; осложнения основного заболевания; сопутствующие заболевания.
- Индекс полиморбидности Лазебника — используется для количественной оценки полиморбидности. Рассчитывается как отношение суммарного количества всех болезней к общему числу больных той или иной когорты. Индекс предложен Л.Б. Лазебником (2000) и характеризует степень обремененности болезнями представителей когорты, популяции и т.д.
- Индекс Чарлсон (прогностический индекс полиморбидности Чарлсон, Charlson's index) предсказывает десятилетнюю смертность пациентов, которые имеют несколь-

ко сопутствующих заболеваний, т.е. применяется для оценки прогноза *quoad vitam* у лиц с множественной патологией.

- *Canities* (лат. *canus* — серый, серебристый; син.: *leucotrichia*) — поседение волос, проседь. Обусловлено присутствием в волосах пузырьков воздуха. Поседение волос может быть физиологическим (например, у лиц преклонного возраста) и патологическим (например, у молодых лиц); в последнем случае оно обозначается как *canities prematura* (преждевременное поседение), или полиоз (*poliosis, poliotrix*). Преждевременное поседение волос наблюдается при ряде патологических состояний: в сочетании с ломкостью волос оно характерно для так называемой эссенциальной железodefицитной анемии (синдром Фарбера). Данный синдром чаще наблюдается у женщин после 30 лет и обычно сопровождается такими внешними признаками, как малый рост, глоссит, дистрофия ногтей. Раннее поседение волос и алопеция, больше выраженная на бровях, встречается при синдромах Фогта — Коянаги или Харада, при этом одновременно имеется витилиго на конечностях, часто симметричное. Полиоз нередок при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Термином *leucotrichia* обозначается поседение волос вследствие врожденного отсутствия в них пигмента. Случаи полной врожденной депигментации не только волос, но и кожных покровов и радужной оболочки глаз рассматриваются как альбинизм (*leucopathia congenitalis*). Очень светлые и курчавые волосы бывают при двух редких заболеваниях: гигантской аксональной нейропатии и при синдроме Менкеса («болезнь курчавых волос»).
- Качество жизни (англ. *quality of life, QoL*) — интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. Чаще всего оценку качества жизни производят на основании ответов индивидуума на вопросы, содержащиеся в специальных анкетах (вопросниках), заполняемых больными или с их слов интервьюером. Последующий анализ отдельных частей опросника по специальным шкалам либо по обобщающему индексу позволяет оценить восприятие больным своего здоровья, его точку зрения на свои функциональные возможности, мнение о степени своего общего благополучия. Симптомы, связанные с заболеванием, влияние лечения на их выраженность, а также связанные с побочным действием лекарственных средств, могут влиять на оценку больным отдельных аспектов качества жизни. Исследование качества жизни является необходимым элементом в комплексе мероприятий при клиническом изучении, регистрации и внедрении лекарственных средств, так как применение большинства из них в конечном счете направлено на улучшение качества жизни больного. Данные о влиянии лекарственных средств на качество жизни, а также данные сравнительного анализа при применении сходных лекарственных средств используют и при проведении фармакоэкономических исследований. Для получения сопоставимых данных и их дальнейшего исследования применяют стандартные опросники, среди которых выделяют общие, для оценки качества жизни при различных заболеваниях, и специальные — для определенной группы или одно-

го заболевания. Одним из наиболее распространенных в клинических исследованиях и при индивидуальном мониторинге качества жизни является опросник MOS SF-36 (The MOS 36 — Item Short-Form Health Survey), который может быть использован для оценки качества жизни в сравниваемых между собой популяционных группах как здоровых лиц, так и больных с различными хроническими заболеваниями.

- Классификация (*лат. classis — разряд, класс*) — система распределения объектов по классам в соответствии с определенными признаками.
- Классификация хронологического возраста (Демографический энциклопедический словарь, 1984):
 - ♦ подростковый возраст: 13–16 лет для мальчиков, 12–15 лет для девочек;
 - ♦ юношеский возраст: 17–21 год для юношей, 16–20 лет для девушек;
 - ♦ зрелый возраст, 1-й период: 21–35 лет для мужчин, 20–35 лет для женщин;
 - ♦ зрелый возраст, 2-й период: 36–60 лет для мужчин, 36–55 лет для женщин;
 - ♦ пожилой возраст: 60–75 лет для мужчин, 55–75 лет для женщин;
 - ♦ старческий возраст: 76–90 лет (без половых различий);
 - ♦ долгожители (макробиоты, долгожительный возраст): старше 90 лет (без возрастных различий).
- Комбинированное основное заболевание — в это понятие включаются случаи с двумя и более заболеваниями, которые могут находиться в различных, нередко весьма сложных, взаимоотношениях. Это потребовало выделения среди комбинированных основных заболеваний таких вариантов, как конкурирующие заболевания, сочетанные основные и фоновые заболевания.
- Комплаенс, комплаентность (*англ. compliance*) — приверженность больного к тому или иному лечению (обычно медикаментозному, точное соблюдение больным врачебных рекомендаций).
- Коморбидность (*англ. comorbidity*) — совокупность болезней, сопутствующих какому-либо основному заболеванию; близкие понятия «коморбидный статус», «обремененность болезнями»;
- Конкурирующие (конкурентные) заболевания (*англ. concurrent disorders*) — этим термином обозначают обнаруженные у больного две и более болезней, каждая из которых сама по себе или через осложнения могла послужить причиной смерти, поэтому выделить какую-либо одну основную болезнь не представляется возможным даже при детальном клинико-анатомическом и танатогенетическом анализе.
- Лекарственная болезнь — устаревший термин, который использовался для обозначения клинически значимых нежелательных побочных эффектов лекарственных средств. Различали три вида лекарственной болезни: лекарственную аллергию (до 90% всех случаев лекарственной болезни), токсическую лекарственную болезнь и тератогенную, а также ее смешанные формы.

- Монотерапия — применение одного препарата для лечения как одного заболевания (монокаузальная монотерапия), так и нескольких болезней (поликаузальная, или многоцелевая монотерапия). Термин предложен Л.Б. Лазебником в 1985 году). Используется также термин «монотерапия с плейотропным эффектом».
- Нозологическая единица — каждая болезнь, подлежащая медицинскому учету, профилактике и/или лечению (Г.Г. Автандилов, 2004).
- Основное заболевание (или по МКБ-10 — основное состояние) — при анализе заболеваемости по единичной причине трактуется как состояние, по поводу которого проводилось лечение и/или обследование во время соответствующего эпизода обращения за медицинской помощью (Г.Г. Автандилов, 2004). В процессе лечения диагноз основного заболевания может меняться, однако для кодирования и статистического анализа должен быть представлен только заключительный клинический диагноз (см. также «Основное заболевание при летальном исходе», «Комбинированное основное заболевание», «Конкурирующие заболевания», «Сочетанные основные заболевания», «Фоновое заболевание»).
- Основное заболевание при летальном исходе — это одна или несколько (при комбинированном основном заболевании) нозологических единиц (заболеваний, травм), которые сами по себе или через обусловленные ими осложнения привели к летальному исходу (см. также «Эквиваленты основного заболевания»).
- Ошибка врачебная (медицинская) — *medical error* (ME): ненамеренная профессиональная ошибка медицинского работника. Общепринятого определения нет. Чаще медицинская или врачебная ошибка определяется как добросовестное заблуждение врача, основанное на несовершенстве медицинской науки и ее методов, или атипичном течении болезни, или недостаточной подготовке врача (если при этом не обнаруживаются элементов халатности, невнимательности или медицинского невежества). Не относится к юридическим понятиям и *a priori* не предусматривает вины врача, хотя в отдельных случаях может стать причиной юридической ответственности медицинского работника. Наиболее часто медицинские ошибки возникают при внедрении новых или сложных методов лечения, оказании экстренной помощи, лечении пожилых и старых больных, отсутствии профессионального опыта. В качестве примеров медицинских ошибок могут быть приведены неверный диагноз, хирургическое вмешательство на здоровом органе, полипрагмазия с развитием метаболических нарушений вследствие нежелательного лекарственного взаимодействия и др. Классическое бытовое определение термина — это добросовестное заблуждение врача.
- Патоморфоз (нозоморфоз) — стойкие и существенные изменения как клинической, так и морфологической картины заболевания, возникающие под влиянием различных факторов среды (W. Hellrach, 1929). Изолированная характеристика только морфологической составляющей патоморфоза обозначается как цитоморфоз.

- Патопластика — взаимоотношение (взаимовлияние) болезней при полиморбидности (А.В. Смольянный, 1987). Патопластика может выражаться в суммации эффекта, в ухудшении или, напротив, улучшении течения одной или нескольких совместно развивающихся болезней, в изменении или смещении симптомов в клинической картине, в изменении реакции на лечебные воздействия, в изменении морфологической картины одной или нескольких сосуществующих болезней и др. Последний эффект, т.е. трансформацию классической морфологической картины одной или нескольких болезней, возникающую при патопластике, Л.Б. Лазебник предложил обозначать как патопластический патоморфоз. Показатель NNT (*англ. number needed to treat*) — величина, обратная снижению абсолютного риска и представляющая собой число больных, которых надо лечить для того, чтобы предотвратить один случай нежелательного события (например, осложнения или смерти).
- Полиоз (син. *poliosis*) — см. *Canities*.
- Полиморбидность (син. мультиморбидность, *нем. multimorbiditat, англ. multimorbidity*) — несколько заболеваний, выявляемых одновременно у одного и того же больного, в онкологии это две и более первичных опухоли, диагностированные синхронно или метасинхронно. В клинике внутренних болезней полиморбидность, по мнению одних клиницистов, «начинается» с трех и более заболеваний, по мнению других, разделяемому и нами, полиморбидностью следует считать наличие у больного одновременно двух и более заболеваний. Правомочность последнего утверждения видна и из градации болезней по количественному принципу на монопатии и полипатии (*resp. моно- и полипатологии, моно- и полинозоологии, tertium non datur!*). Наконец, полиморбидность — это сочетание болезней, а сочетание болезней возможно, начиная с числа «два», начиная с двух. Известны и многочисленные попытки, направленные на «примирение» обеих сторон. Так, различные сочетания двух и только двух заболеваний предлагают рассматривать как особый вид полиморбидности со следующими вариантами: двойное заболевание (*dual disorder, double trouble*), двойной диагноз (*dual diagnosis*), по нашему мнению, в данной ситуации уместен предложенный Г.Г. Автандиловым термин «бикаузальная патология» или предлагаемый нами термин «бинарная патология». Наконец, широко применяются и такие понятия, как коморбидность (*comorbidity*), коморбидные заболевания (*comorbid disorders*), коморбидный статус и др.
- Побочный эффект (син. *adverse reaction (AR)*, или *side effect (SE)*): неблагоприятное последствие конкретной диагностической и/или лечебной процедуры или проведенной фармакотерапии, выполненных правильно, но приведших к неожиданному/неожиданному и непредотвратимому ущербу, например, реакция на введение рентгенконтрастных препаратов, содержащих йод.
- Полипатия — то же, что и полиморбидность. Необходимо лишь отметить, что термин «полипатия» чаще употребляется патологоанатомами, в то время как клиници-

сты обычно отдают предпочтение терминам «полиморбидность», или «сочетанная патология».

- Полипрагмазия — обычно данный термин применяется для обозначения избыточной терапии, реже термин используется и для обозначения избыточности диагностических и лечебно-диагностических мероприятий, нередко неоправданных. Таким образом, в рамках лечебно-диагностического процесса можно различать полипрагмазию медикаментозную (полифармацию) и полипрагмазию диагностическую, что вполне обоснованно, поскольку этимологически и в буквальном переводе с греческого полипрагмазия означает избыточные действия. Расширительное толкование с течением времени претерпевают и некоторые другие медицинские термины, например, ятрогения.
- Политерапия (син. полифармация) — одновременное применение нескольких (не менее двух) препаратов для лечения одного или нескольких заболеваний. Может быть обоснованной по конкретным показаниям при условии соблюдения фармакокинетической и фармакодинамической совместимости, и необоснованной (полипрагмазия). Альтернативой является многоцелевая монотерапия, т.е. умелое использование врачом спектра биоэффективности одного лекарственного средства для синхронного лечения нескольких имеющихся у больного заболеваний (например, α -адреноблокаторов у мужчин при артериальной гипертензии и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, дигидропиридинов при артериальной гипертензии и бронхоспазме, тиазидовых диуретиков при остеопорозе и т.п.).
- Принцип «двойной мишени» — механизм действия лекарственного средства, включающий одновременное влияние на две и более мишени (например, на два и более типа рецепторов, два фермента). Подобным механизмом действия нередко обладают комбинированные лекарственные средства (например, котримоксазол, в состав которого входят триметаприм + сульфаметаксозол и который действует на разные стадии в цикле синтеза фолатов в микробной клетке). Реже принцип «двойной мишени» свойствен индивидуальным лекарственным средствам, — в данном случае его предложено обозначать как принцип многоцелевой монотерапии, или как «плейотропный эффект».
- Прогерия (*греч. pro — /в/перед, geron — старик, старый*) — состояние, характеризующееся одновременно инфантилизмом и преждевременной старостью: душевные и физические признаки старости при одновременном наличии персистирующих молочных зубов, зубной (вилочковой) железы. В англосаксонской литературе в качестве синонима применяется также термин «болезнь Hutchinson — Gilford». Прогноз плохой — больные редко доживают до возраста старше 20 лет.
- Прогноз (*греч. prognosis — предвидение, предсказание*). В медицине прогноз — это предсказание вероятного развития или исхода болезни. Прогноз может быть хорошим (*prognosis bona*), плохим (*prognosis mala*), очень плохим (*prognosis pessima*), неблаго-

приятным (*prognosis infausta*), сомнительным (*prognosis dubia*), ненадежным (*prognosis incerta*). Прогнозы подразделяются на: *prognosis quoad vitam* (относительно продолжительности жизни), *prognosis quoad valetudinem* (относительно выздоровления), *prognosis quoad functionem seu quoad laborem* (относительно восстановления функции, или работоспособности).

- Сочетанные основные заболевания — два заболевания и более, каждое из которых в отдельности само по себе не могло привести к смерти, в сочетании же это стало возможным (случайное сочетание болезней (*co-occurring disorder* или *co-occurring illnesses*)).
- «Сырный эффект» (*англ. cheese effect, син. «тираминовый синдром», «сырный синдром»*) — патологический симптомокомплекс, возникающий как проявление побочного действия ряда психотропных лекарственных средств (например, антидепрессантов, психостимуляторов), механизм действия которых связан с ингибированием МАО типа А. Клинически проявляется сильной головной болью, тахикардией, резким повышением артериального давления, вплоть до гипертонического криза. Патогенетически связан с повышением в плазме крови тирамина, что наблюдается при одновременном применении ингибиторов МАО типа А с пищевыми продуктами с высоким содержанием тирамина. В этой связи при назначении психотропных лекарственных средств из групп психостимуляторов и антидепрессантов, обладающих описанным выше механизмом действия, больным настоятельно рекомендуется исключать из пищевого рациона сыры, рыбные консервы и икру, копчености, бананы, кофе, шоколад, вино и пиво.
- Сунамитизм — лечение старости дыханием юных и непорочных дев. Согласно древним и средневековым воззрениям старость есть потеря «внутреннего тепла» (как это созвучно перекликается с современным учением об энтропии!), поэтому логично было предположить, что интенсивное естественное тепло и свежее дыхание девушек могут быть полезны для стариков как омолаживающий фактор. Следует однако заметить, что многие крупные ученые Средневековья относились к сказанному со здоровым скептицизмом, замечая, что хотя гаремы султана полны молодых девушек и женщин, султаны стареют так же, как и все остальные люди.
- Танатогенез — причины и механизм смерти.
- Тельца Леви — эозинофильные внутрицитоплазматические включения, являющиеся результатом дегенерации нейронального цитоскелета, в частности нейрофиламентов. В небольшом количестве тельца Леви могут встречаться в головном мозге при нормальном старении, поэтому их обнаружение при большинстве заболеваний не имеет диагностического значения. В течение длительного времени считалось, что тельца Леви являются патоморфологическим маркером только болезни Паркинсона, при которой их наличие в черном веществе (*substantia nigra*) головного мозга обязательно для постановки достоверного диагноза болезни Паркинсона (на аутопсии). Позднее

болезнь диффузных телец Леви была выделена К. Kosaka (1984) в качестве отдельной нозологической единицы. При патоморфологическом исследовании мозговой ткани больных с прижизненным диагнозом «болезнь Альцгеймера» было выявлено, что в значительном числе случаев наряду с изменениями, характерными для болезни Альцгеймера, в коре мозга и подкорковых образованиях широко представлены тельца Леви. При ретроспективном изучении болезней подобных больных обнаружен ряд клинических особенностей, отсутствовавших у остальных обследуемых.

- Факторы риска — общее название факторов, не являющихся непосредственной причиной болезни, но увеличивающих вероятность ее возникновения (например, высокий уровень ЛПНП в крови рассматривается как фактор риска атеросклероза, принадлежность к женскому полу и/или длительный прием глюкокортикостероидов — факторы риска остеопороза, курение — фактор риска ХОБЛ и рака легкого. Следует отметить, что в роли факторов риска могут выступать и заболевания, например, сахарный диабет способствует развитию туберкулеза легких.
- Фармакопейная статья — Государственный стандарт лекарственного средства, содержащий перечень показателей и методов контроля качества лекарственных средств, являющийся обязательным для всех субъектов обращения лекарственных средств, утверждаемый Фармакопейным комитетом МЗ РФ. Фармакопейные статьи подразделяются на общие, частные и временные. Общие содержат описания физических, физико-химических и биологических методов анализа лекарственных средств, сведения о применяемых для этих целей реактивах и индикаторах. Частные содержат описания отдельных лекарственных средств, а также сырья растительного происхождения для производства лекарственных средств. Периодически, в связи с изменениями технологии фармакопейные статьи подвергаются пересмотру. Временные фармакопейные статьи используют в период отработки технологии производства лекарственных средств и в дальнейшем заменяют на постоянно действующие фармакопейные статьи.
- Фармакопея (*греч. pharmakopoiia — делаю лекарство; искусство приготовления снадобий*) — сборник фармакопейных статей и других нормативно-технических документов, регламентирующих требования к качеству лекарственных средств. Первая в мире фармакопея была издана во Флоренции в 1498 году. Наибольшей известностью и авторитетом в мировом сообществе в настоящее время пользуются Американская фармакопея (USP), Британская (BP) и Европейская фармакопея (EP). Каждая из них имеет свои особенности: USP делает упор на инструментальные методы анализа, такие как инфракрасная и УФ-спектрометрия, различные виды хроматографии и др. EP содержит требования только к лекарственным субстанциям, в ней нет лекарственных форм, а приведенные аналитические методы, как правило, достаточно просты (реакции окрашивания, седиментации и др.). Имеется и Международная фармакопея, разработанная ВОЗ, которая в отличие от национальных фармакопей, положения которых обязательны к исполнению в соответствующих странах, является рекомендательной.

- **Фармакоэкономика** — наука, предметом которой является экономический анализ применения лекарственных средств в лечебном процессе, оперирующая экономическими и финансовыми категориями, формирующимися на всех стадиях создания, исследования, производства, маркетинга и реализации лекарственных средств. Фармакоэкономика использует математический аппарат, данные химии, биологии, медицины, а также опыт социологии, политологии, статистики, психологии и менеджмента. Методологии фармакоэкономических исследований включают:
 - анализ эффективности и качества использования лекарственных средств при лечении заболеваний;
 - формирование взаимосвязанных клинических и экономических требований к эффективности, безопасности, совместимости и взаимозаменяемости лекарственных средств, алгоритмов и программ медикаментозного и немедикаментозного лечения и критериев их оценки;
 - обоснование оптимизации выбора лекарственных средств для разработки протоколов ведения больных, перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, списков для льготного обеспечения лекарственными средствами, создания формуляров (перечней) лекарственных средств медицинских учреждений и др.

Фармакоэкономика оперирует рядом специфических понятий и терминов, среди которых важное место занимает термин «затраты на лечение». Различают 4 категории таких затрат, в том числе:

- **прямые медицинские затраты** — затраты, которые относятся непосредственно на лечение и включают в себя прежде всего стоимость госпитализации и медикаментозного лечения, т.е. расходы на содержание больного в лечебном учреждении или стоимость оказываемых ему на дому услуг, оплата врачебных консультаций, рабочего времени медперсонала, стоимость лабораторного и инструментального обследования, лекарственных средств, медицинских процедур, плата за использование медицинского оборудования и площадей и др. Обычно эта стоимость оплачивается через систему обязательного медицинского страхования (ОМС) или же самим больным;
- **прямые немедицинские затраты (накладные расходы)** — затраты, которые включают все расходы, необходимые для получения больным медицинского обслуживания. Например, оплата транспортировки больного до лечебного учреждения, оплата особой диеты и т.п.;
- **непрямые (косвенные затраты)** являются мерой расходов, связанных с утратой больным трудоспособности (частичной или полной, временной или постоянной), а также ухаживающих за ним лиц. К этой категории относят потерю рабочих дней предприятием вследствие нетрудоспособности или инвалидизации работника, потери работника в заработке, оплату листка нетрудоспособности, социальные трансферты (пособия, пенсии и т.п.). К непрямым затратам, связанным с заболеванием, некоторые авторы относят и упущенную выгоду в создании валового внутреннего

продукта (ВВП) из-за частичной или полной утраты трудоспособности, сопровождающейся временным или постоянным исключением работника из процесса материального производства;

- нематериальные затраты, отражают субъективно воспринимаемые больным различные стороны лечения, влияющие на его качество жизни.
- **Фармакоэкономический анализ** — стандартизованные экономические методы анализа фармакотерапии, использующие критерий стоимости, а также клинические подходы, основанные на данных доказательной медицины и методологических принципах фармакоэкономики. Фармакоэкономический анализ является инструментом, определяющим затраты и преимущества, получаемые при различных методах терапии, результаты которого позволяют эффективно использовать лекарственные бюджеты и бюджеты здравоохранения в целом. В зависимости от конкретных целей и задач используют следующие виды фармакоэкономического анализа:
 - «стоимость — минимизация расходов» (*англ. cost — minimization analysis*) позволяет сравнивать разницу в стоимости альтернативных методов фармакотерапии при условии, что они дают идентичные клинические результаты; может быть использован для минимизации расходов на лекарственное обеспечение лечебного процесса путем выбора наименее затратного вида фармакотерапии;
 - «стоимость — эффективность» (*англ. cost — effectiveness analysis*) измеряет как прибавленную стоимость (*англ. incremental cost*) между альтернативными методами фармакотерапии, так и различия в состоянии здоровья, приобретенные после применения каждого из них, в результате чего можно установить, какую сумму финансовых средств необходимо затратить для получения определенных преимуществ в состоянии здоровья, достигнутых за счет оцениваемого метода лечения; с его помощью можно обнаружить, что конкретный метод лечения является доминантным, т.е. гарантирующим большую выгоду по сравнению с другими методами при более низкой или равной стоимости лечения;
 - «стоимость — выгода» (*англ. cost — benefit analysis*) сходен с методом «стоимость — эффективность», так как оценивает и стоимость, и результаты лечения, однако в отличие от него, все результаты лечения представляет в денежном выражении, что дает возможность выражать результаты лечения в виде легко воспринимаемого коэффициента «стоимость — выгода», отображающего отношение полученной выгоды, выраженной в денежных единицах, к затратам (в тех же единицах). Конструкция данного показателя позволяет использовать последний для сравнения программ здравоохранения, преследующих различные цели, например, для оценки выгоды/эффективности использования фиксированной суммы средств, выделенной для проведения различных видов оздоровительных мероприятий в каком-либо регионе;
 - «стоимость — полезность» (*англ. cost — utility analysis*) сходен с методом «стоимость — эффективность», так как дает возможность учитывать исходные данные в денежном выражении, а результаты — в натуральных единицах измерения. От пре-

дыдущего метода отличается тем, что дает возможность использовать более одного критерия эффективности при оценке результатов медицинского вмешательства, совмещая данные о затрачиваемых средствах с данными о продолжительности жизни и ее качестве. Это дает возможность учесть силу предпочтений больного (или его родственников) в отношении того или иного результата лечения. Наконец, критерий «стоимость — полезность» позволяет проводить всестороннюю, комплексную оценку качества жизни и ее связи со здоровьем;

- Фармакоэпидемиология — возникшая на стыке клинической фармакологии и эпидемиологии научная дисциплина, предметом которой является изучение результатов лекарственных средств на уровне популяции или больших групп людей с целью рационального и благоприятного с точки зрения стоимости/эффективности использования наиболее эффективных и безопасных из них. Возникновению и развитию фармакоэпидемиологии способствовало бурное развитие фармакологии, клинической фармакологии и химико-фармацевтической промышленности во второй половине XX века, сопровождавшееся широким внедрением в клиническую практику новых лекарственных средств (антигипертензивных, антиангинальных, психотропных, гормональных, антимикробных). Это привело не только к улучшению и расширению возможностей фармакотерапии, но и к заметному учащению серьезных нежелательных реакций (побочных эффектов), связанных с применением лекарственных средств. Необходимость разработки особых методов исследования для изучения различных аспектов применения лекарственных средств в обществе была связана также с определенными ограничениями рандомизированных клинических исследований, отличающихся от реальной клинической практики (недостаточный объем выборки и сроков наблюдения, ограниченное число регистрируемых показателей, недостаточное внимание к сопутствующим заболеваниям, исключение из исследований разных половых и возрастных контингентов больных и др.). Параллельно с ростом интереса к вопросам безопасности начали привлекать внимание качество применения лекарственных средств, анализ оказывающих влияние на применение лекарственных средств всего комплекса факторов, в том числе нефармакологических (социальных, экономических, поведенческих и т.д.). Основными задачами фармакоэпидемиологических исследований являются:

- выявление новых, ранее неизвестных эффектов лекарственных средств (как благоприятных, так и нежелательных);
- определение взаимосвязи этих эффектов с приемом лекарственных средств;
- оценка риска/частоты развития выявленных эффектов в популяции.

Дизайн фармакоэпидемиологических исследований весьма разнообразен, начиная от описания отдельного клинического случая и заканчивая исследованиями, охватывающими большие группы людей с наблюдением за ними в течение длительного срока. В связи с популяционной направленностью большинство методов, применяемых в фармакоэпидемиологии, заимствовано из эпидемиологии. В то же время они имеют ряд особенностей по сравнению с классическими эпидемиологическими исследо-

ваниями: фармакоэпидемиологические исследования по дизайну являются неэкспериментальными, по характеру получаемой информации могут быть описательными и аналитическими, по соотношению времени изучения явлений к моменту их развития проспективными, ретроспективными и/или одномоментными (*англ. cross-sectional*). В проведении фармакоэпидемиологических исследований заинтересованы производители и потребители лекарственных средств, органы государственной власти, страховые компании. Результаты этих исследований способны оказывать влияние на политику применения лекарственных средств в рамках как конкретного ЛПУ и местных органов здравоохранения, так и всего государства: ограничение или запрещение применения одних лекарственных средств и более активное применение других, разработка образовательных программ, направленных на повышение качества лечения.

- Фасеточная классификация (*англ. faseted classification*) — отличается от традиционной классификации тем, что не присваивает фиксированного места отдельным предметам, присутствующим в последовательности. Вместо этого учитываются четко определяемые, взаимно исключающие и полностью исчерпывающие детали, свойства и характеристики класса или предмета. Подобные детали, свойства и характеристики называются фасетками класса или объекта.
- Фоновые заболевания — к ним относят те, которые имели важное значение в патогенезе основного заболевания или обусловили его тяжесть и сыграли роль в возникновении и неблагоприятном течении осложнений.
- Цитоморфоз — см. Патоморфоз.
- УниTERM, униTERMы — унифицированные номенклатурные обозначения болезней (нозологических единиц, травм, синдромов, патологических состояний).
- Эгротогеня (*лат. aegrotus — больной, греч. genes — порождающий, вызывающий*) — отрицательное психологическое воздействие одних больных на других в условиях определенной группы, что ведет к появлению новых симптомов невротического характера или усилению уже имеющихся. Один из вариантов психогении (С.С. Либих, 1968).
- Эквиваленты основного заболевания — ими могут быть обстоятельства несчастного случая, особенно при ятрогенных осложнениях, явившихся первоначальными причинами смерти, например, случаи передозировки, или дачи лекарств не по назначению, или ряд непрофессионально выполненных медицинских вмешательств, или акт насилия, вызвавший смертельную травму.
- Эксайтотоксичность — феномен, заключающийся в повреждении нейронов в результате активации постсинаптических рецепторов так называемых возбуждающих аминокислот (глутамат и др.). Эксайтотоксичность является универсальным молекулярным механизмом развития процесса нейродегенерации, наблюдаемой при ряде заболеваний ЦНС, например, при болезни Альцгеймера. Активация глутаматергических NMDA-рецепторов сопровождается избыточным поступлением ионов каль-

ция внутрь нейрона и последующим каскадом фатальных для клетки патохимических реакций. За счет уменьшения эксайтотоксичности лекарственных средств из группы антагонистов NMD-рецепторов (например, таурин, мемантин, димебон) способны оказывать нейропротективный эффект.

- Эликсир (*араб. «эль-иксир» — камень*) — жидкая лекарственная форма для перорального применения, представляющая собой прозрачную (часто окрашенную) смесь спиртоводных извлечений из лекарственного растительного сырья с последующим добавлением лекарственных средств, сахаров и ароматизаторов. В первой половине XX века эликсиры стали считаться устаревшей лекарственной формой, однако в настоящее время развитие фитотехнологии и возросший интерес населения к растительным лекарственным средствам способствовали возвращению этой лекарственной формы в аптечный ассортимент. Современная номенклатура лекарственных форм включает всего два наименования эликсиров: эликсир детский и эликсир зубной, хотя фактически их больше, так как из-за отсутствия единого подхода к понятию «эликсиры» их часто отождествляют с другими жидкими пероральными средствами.
- Ятрогения (*греч. iatrogenia, англ. iatrogenesis*) (син.: ятрогенные патологические процессы, патология диагностики и лечения, патология терапии) — в настоящее время трактуются широко и, кроме психогений, включают в себя все разнообразие неблагоприятных последствий (нозологические формы, синдромы, патологические процессы) любых медицинских воздействий на больного, независимо от правильности их исполнения. Ятрогения — это медицинское, а не юридическое понятие, которое не следует отождествлять с понятием врачебная (медицинская) ошибка.

Предметный указатель

- Антагонизм заболеваний 128-129, 135
- Ассоциация болезней 85, 88, 275
- Висцеропатия 157, 165
- Врачебная ошибка 95, 114, 144, 210, 226-227, 280
- Вторая болезнь 83, 130-133
- Гендер 104, 276
- Гериатрия 38, 45, 84, 90-91, 96, 115, 145, 147-148, 260, 276
- Геронтология 66, 69, 96, 114, 147, 276
- Геронтофилия 276
- Гетерокафтенность 276
- Гетерохронность 57, 276
- Гомеорезис 276
- Гормезис 277
- Двойная мишень 282
- Диагноз 34, 44, 82, 85-86, 89, 99, 103, 113, 115-118, 125-127, 138-140, 145-147, 149, 151-153, 156, 158-164, 166-167, 169, 189, 193, 196-197, 203-204, 212, 227-228, 238, 273, 277
- Диагностический монизм 142, 149-150
- Дистропия 83
- Закономерная коморбидность 160, 180
- Индекс коморбидности 169-173
- Качество жизни 251-252, 260, 278
- Классификация 24-25, 33, 37, 85, 88, 95-97, 99, 103, 117, 156-157, 160, 210, 226, 275, 279, 288
- Клиническая фармакология 218, 236, 287
- Коморбидность 84, 85, 87-88, 100, 154-160, 168, 170-172,, 279, 281
- Комплайенс 279
- Конгломераты болезни 83
- Конкурирующие заболевания 85, 130, 147, 151-152, 161, 279
- Континуум 83, 101-102
- Критериальные диагнозы 138, 139, 149
- Лекарственная болезнь 234, 259, 279
- Митохондриальная дисфункция 241, 248, 250
- Многоцелевая монотерапия 240, 273, 280
- Накопление хронических заболеваний 88
- Неуточненная коморбидность 157
- Нозология 159-161, 168, 171, 194, 199, 209
- Осложнение 43, 59, 90, 101-103, 109, 114-118, 120-122, 125, 127, 130, 132-133, 147, 153-155, 157, 160-162, 164-165, 167-168, 170, 179, 189, 194, 197, 200, 203, 206-207, 211, 217, 222, 224, 226, 233, 250-252, 255, 259, 261, 277, 279-281, 288
- Осложненная коморбидность 157
- Оценка 21, 24, 30-31, 33, 35, 38, 41, 55, 66, 70, 103, 116-118, 127-128, 130, 145, 147, 152, 160, 171-175, 189, 195, 197, 209, 218, 232-233, 250-252, 261, 264-265, 277-279, 285-287
- Параллельные болезни 108, 132, 157
- Патогенез 33, 52-53, 83-86, 94, 96, 100, 126, 139, 142, 148, 151, 157, 161, 181, 183, 185, 191-193, 209, 235, 242
- Патологическое старение 75
- Патоморфоз 92-95, 125, 129, 131, 147, 160, 233, 258-259, 280
- Патопластика 281
- Плюрипатология 156

- Побочный эффект 64, 103, 109, 118-122, 148, 168-169, 211, 218-219, 221, 223-225, 227-231, 235, 238, 256, 259-261, 264, 278-279, 281
- Поликаузальная моносимптоматика 126, 136, 139
- Полиморбидность 42, 44, 45, 81, 84-86, 88, 90, 92, 94, 95, 97-100, 102, 104, 108, 114, 127, 129, 130, 132, 135-136, 150, 157, 199, 233, 236, 239, 275, 281
- Полиорганный недостаток 135
- Полипатия 85-87, 130, 152, 156, 281
- Полипрагматизация 102, 119, 143, 168, 217, 219, 230, 232, 234, 237-240, 280
- Политерапия 232, 240, 282
- Полифармация 232, 282
- Приверженность 168, 218, 279
- Причинная коморбидность 157
- Прогерия 57, 282
- Прогноз 10, 15, 17, 57, 98-99, 109, 130, 155, 160, 170-171, 173, 195, 208, 210, 235, 243, 278, 282
- Рациональная фармакотерапия 168, 173, 223, 240, 244
- Семейство болезней 275
- Синдром взаимного нивелирования 133-134
- Синдром взаимного отягощения 130, 133
- Синтропия 83, 85-86
- Сопутствующее заболевание 161
- Сочетанные заболевания 151
- Старение 12-18, 20, 46-79, 89-91, 94, 102, 114-115, 119, 125, 146-147, 212, 220, 234, 238, 244, 253, 260-263, 267, 276-277, 283
- Танатогенез 84, 117, 151-152, 227, 283
- Фактор риска 132, 284
- Фармакопоя 284
- Фармакоэкономика 238, 264, 285
- Физиологическое старение 75
- Фоновое заболевание 16-162, 164-165
- Цепь болезней 83
- Цитпротекторы 245
- Шкала 43, 138, 171, 173, 264
- Эквиваленты синдромов 202, 210
- Экранирующее заболевание 38, 135
- Эпидемиология 155, 287
- Этиология 33, 42, 53, 83, 85-87, 93, 100, 137, 142, 148, 161, 164, 187, 189, 192-193, 203
- Ядро полиморбидности 241
- Ятрогения 94, 95, 113, 116-117, 119, 123, 157, 217, 226-227, 237, 282, 288
- Ятрогенная коморбидность 157

Перечень использованной литературы

1. *Agarwal S., Sohal R.S.* Aging and protein oxidative damage // *Mech. Ageing Dev.* 1994. Vol. 75. P. 11–19.
2. *Aigaki T., Seong K., Matsuo T.* Longevity determination genes in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. P. 1531–1541.
3. *Alexander J.* Use of transgenic mice in identifying chemopreventive agents // *Toxicol. Lett.* 2000. Vol. 112/113. P. 507–512.
4. *Ames B. N., Shigenaga M.K., Hogen T.M.* Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. Vol. 90. P. 7915–7921.
5. *Andrews G.R., Sidorenko A., Andrianova L.F., Anisimov V. N. et al.* The United Nation research agenda on ageing for the 21st century // *Успехи геронтологии* 2001. Т. 7. С. 7–25.
6. *Anestiadis B.C.H, Tsiple T. T.* Pathomorphosis of atherosclerosis and aging. *Advances in Gerontology.*— 2007.— Vol.20, №3.— P. 82.
7. *Anisimov S.V., Boheler K. R.* Aging-associated changes in cardiac gene expression: Large scale transcriptome analysis // *Успехи геронтологии* 2003. Т. 11. С. 67–75.
8. *Anisimov V.N., Alimova I.N., Baturin D.A. et al.* Dose-dependent effect of melatonin on life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice // *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. P. 449–461.
9. *Anno O., Kimmel M., Webb C.F.* Mathematical modeling of the loss of telomere sequences // *J. Theor. Biol.* 1995. Vol. 177. P. 45–57.
10. *Aragona M., Maisano R., Panetta S. et al.* Telomere length maintenance in aging and carcinogenesis // *Int. J. Oncol.* 2000. Vol. 17. P. 981–989.
11. *Aronow W.S.* Prevalence of CAD, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function // *Am J Card.* 2000; 86:1142–1143
12. *Artandi S., Chang S., Lee L. et al.* Telomere dysfunction promotes non-reciprocal translocations and epithelial cancers in mice // *Nature*, 2000. Vol. 40. P. 641–645.
13. *Baker G.T., Sprott R.L.* Biomarkers of aging // *Exp. Gerontol.* 1988. Vol. 23. P. 223–239.
14. *Balmain A., Gray J., Ponder B.* The genetics and genomics of cancer // *Nature Genet.* 2003. Vol. 33. P. 238–244.

15. *Bartke A., Brown-Borg H., Mattison J. et al.* Prolonged longevity of hypopituitary mice // *Exp. Gerontol.* 2001. Vol. 36. P. 21–28.
16. *Bartsch C., Bartsch H., BUsk D. E. et al (eds).* The Pineal Gland and Cancer. Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy. Berlin: Springer, 2001. 578 p.
17. *Bashkireva A.S., Artamonova V.G.* Premature ageing diagnosis and prevention in occupational and environmental health // *Adv. Gerontol.* 2000. Vol. 5. P. 17–18.
18. *Bastiaanse E.M., Atsma D.E., Kuijpers M.M.* Simvastatin-sodium delays cell death of anoxic cardiomyocytes by inhibition of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger // *FEBS Lett* 1994;343(2):151–4.
19. *Beller J.* Multimorbidity as a dilemma. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 Jul;108(28–29):492
20. *Berstein L.M.* Macrosomy, obesity and cancer. New York: Nova Science. Publ. 1997. 195 p.
21. *Bismark H.D.* Obesity as pacemaking and common factor in polymorbidity in old age.
22. *Bjelakovic G. et al.* «Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases» *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2.
23. *Blasco M.A.* Telomerase beyond telomeres // *Nature Rev. Cancer.* 2002. Vol. 2. P. 1–7.
24. *Bodnar A. G, Ouellette M., Froikis M. et al.* Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cells // *Sciences.* 1998. Vol. 279. P. 349–352.
25. *Boveri T. H.* Zur Entstehung maligner Tumoren. Jena: Fischer. 1914.
26. *Boyd J.H., Burke J.D.* Exclusion criteria of DSM-III: a study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes // *Arch Gen Psychiatry,* 1984; 41: 983-9
27. *Brainard G. C, Kaver R., Kheifets L. T.* The relationship between electromagnetic field and light exposure to melatonin and breast cancer risk: a review of the relevant literature *Hi. Pineal Res.* 1999. Vol. 26. P. 65–100.
28. *Brown W.T.* Genetic diseases of premature aging as models of senescence // *Annu. Rev. Gerontol. Geriatr.* 1990. Vol. 10. P. 23–42.
29. *Bruce S.G., Riediger N.D., Zacharias J.M., Young T.K.* Obesity and obesity-related comorbidities in a Canadian First Nation population // *Prev Chronic Dis,* 2011
30. *Brown-Borg H. M., Rakoczy S.G.* Catalase expression in delayed and premature aging mouse models // *Exp. Gerontol.* 2000. Vol. 35. P. 199–212.
31. *Btisher M., Kahn B.B., Kahn C.R.* Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue // *Science.* 2003. Vol. 299. P: 572–574.
32. *Burkhardt H., Wehling M.* Difficulties in pharmacotherapy of the elderly. *Urologe A.* 2011 Mar;50(3):351-62
33. *Butchart E.G., Bodnar E.* Trombosis, embolism and bliding // London. ICR Publisher. 1992; 123–172.
34. *Butkr R.N., Fossel M., Harmon M. et al.* Is there an antiaging medicine? // *J. Gerontol. Biol. Science.* 2002. Vol. 57A. P. B333–B338.

35. *Butler R. N., Austad S. N., Barzilai N. et al.* Longevity genes: from primitive organisms to humans // *J. Gerontol. Biol. Sci.* 2003. Vol. 58A. P. 581–584.
36. *Campisi J.* Cellular senescence and apoptosis: how cellular responses might influence aging phenotypes // *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. P. 5–11.
37. *Carey E.C., Walter L.C., Lindquist K., Covinsky K.E.* Development and validation of a functional morbidity index to predict mortality in community-dwelling elders // *J Gen Intern Med*, 2004; Oct; 19(10): 1027–33
38. *Caughey G.E., Vitry A.I., Gilbert A.L., Roughead E.E.* Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia // *BMC Public Health*, 2008; 8:221
39. *Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. et al.* Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2004. Vol. 291. № 3. P. 309–316.
40. *Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al.* Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina // *J. Amer. Coll. Cardiology*. 2004. Vol. 43. № 8. P. 1375–1382.
41. *Chang K. T., Min K.-T.* Regulation of lifespan by histone deacetylase // *Ageing Res. Rev.* 2002. Vol. 1. P. 313–326.
42. *Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // *Journal Chronic Disease*, 1987; 40:373–383
43. *Ciunmings D.E., Merriam C.R.* Growth hormone therapy in adults // *Annu. Rev. Mcd.* 2003. Vol. 54. P. 513–533.
44. *Clark W.R.* Reflections on an unsolved problem of biology: the evolution of senescence and death. *Advances in Gerontology*. 2004. Vol. 14. P. 7–20.
45. *Cloninger C.R.* Implications of comorbidity for the classification of mental disorders: the need for a psychobiology of coherence // *Psychiatric Diagnosis and Classification*, 2002; p. 79–105
46. *Cohen-Mansfield J, Kivity Y.* The relationships among health behaviors in older persons.
47. *Cuijpers P., van Lammeren P., Duzijn B.* Relation between quality of life and chronic illnesses in elderly living in residential homes: a prospective study // *Int Psychogeriatr*, 1999; 11: 445–454
48. *Cullen W., O'Brien S., O'Carroll A., O'Kelly F.D., Bury G.* Chronic illness and multimorbidity among problem drug users: a comparative cross sectional pilot study in primary care. *BMC Fam Pract.* 2009 Apr 21;10:25.
49. *Dasgupta S.* A computer simulation for biological aging *J. de physique*. 1994. Vol. 4. P. 1563–1570.
50. *Daveluy C., Pica L., Audet N.* *Enquête Sociale et de Santé 1998*. 2nd ed. Québec: Institut de la statistique du Québec; 2001

51. DCCT Research Group Reliability and validity of a diabetes quality of life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT) // *Diabetes Care*, 1998; 11:725–732
52. *De Boer J., van der Hors G., T., Hoeijmakers J.H.* Mutant mice as a model of human diseases of aging. Defective transcription and premature aging // *Tijdschr Gerontol. Geriatr.* 1999. Vol. 30. P. 168–170.
53. *de Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M.* How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003 Mar;56(3):221-9.
54. *de Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M.* How to measure comorbidity: a critical review of available methods // *J. Clin Epidemiol*, 2003; Mar;56(3):221-9
55. *Dean W.*, Biological Aging Measurement // *Clinical Applications*, 1986.397 p.
56. *Dean W.* Biological aging measurement *J. Gerontogeriatrics.* 1998. Vol. 1. P. 4–5.
57. *Desai M.M., Bogardus S.T. Jr., Williams C.S., Vitagliano G., Inouye S.K.* Development and validation of a risk-adjustment index for older patients: the high-risk diagnoses for the elderly scale // *J Am Geriatr Soc.* 2002; Mar; 50(3): 474-81
58. *Deyo R.A., Cherkin D.C., Ciol M.A.* Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases // *J Clin Epidemiol*, 1992; Jun;45(6):613-9
59. *Diederichs C., Bartels D.B., Berger K.* The Importance Of A Standardized Instrument To Assess The Burden Of Multimorbidity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011 Sep 7
60. *Dozmorov I., Bartke A., Miller R. A.* Array-based expression analysis of mouse liver genes: effect of age and of the longevity mutant *Propdf J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001. Vol. 56. P. B72–B80.
61. *Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R.* Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial // *Sem Cardiovasc Med.* 2010; 16 (3): 1-8.
62. *Dzerve Vilnis, MILSS I Study Group.* A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I» // *Medicina (Kaunas)* 2011; 47 (10): 544-551.
63. *Edgar D., Shabalina I., Camara Y., Wredenberg A., Calvaruso M.A., Nijtmans L., Nedergaard J., Cannon B., Larsson N.G., Trifunovic A.* Random point mutations with major effects on protein-coding genes are the driving force behind premature aging in mtDNA mutator mice // *Cell Metab.* 2009 Aug;10(2):131-8.
64. *Elshtein N.* Polymorbidity in gastroenterological practice. *Acta Medico Baltica* 1996; 1: 70-3.
65. *Evan G., Uttlewood T.* A matter of life and cell death//*Science.* 1998. Vol.281. P. 1317–1322.
66. *Feinstein A.R.* Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // *Journal Chronic Disease*, 1970; 23(7):455–468
67. *Feudjo-Tepie M.A., Le Roux G., Beach K.J., Bennett D., Robinson N.J.* Comorbidities of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Population-Based Study // *Advances in Hematology*, 2009.

68. *Fialova D., Onder G.* Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Jun;67(6):641-5
69. *Findley P., Shen C., Sambamoorthi U.* Multimorbidity and persistent depression among veterans with diabetes, heart disease, and hypertension. *Health Soc Work.* 2011 May;36(2):109-19.
70. *Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L.* Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // *Ann Fam Med*, 2005; 3: 223-8
71. *Fortin M., Dionne J., Pinho G., Gignac J., Almirall J., Lapointe L.* Randomized clinical trials: Do they have external validity for patients with multiple comorbidities? // *Ann Fam Med*, 2006; 4:104-8
72. *Fortin M., Lapointe L., Hudon C., Vanasse A.* Multimorbidity in medical literature: Is it commonly researched? // *Can Fam Physician*, 2005; 51:244-245.
73. *Fortin M., Lapointe L., Hudon C., Vanasse A.* Multimorbidity in the medical literature: a bibliometric study // *Can Fam Physician*, 2004
74. *Freeman J.T.* Aging: Its History and Literature. — N. Y.; L.: Human Sciences Press, 1979. 161 p.
75. *Frieling T.* Age-related functional gastrointestinal disorders. *Z Gastroenterol.* 2011 Jan;49(1): 47-53.
76. *Fuchs Z., Blumstein T., Novikov I.* Morbidity, comorbidity, and their association with disability among community-dwelling oldest in Israel // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998; 53A(6):M447-M455
77. *Gavrilova N.S., Gavrilov L.A. et al.* Evolution, mutations, and human longevity: European royal and noble families // *Human Biol.* 1998. Vol. 70. P. 799-804.
78. *Gijzen R., Hoeymans N., Schellevis F.G., Ruwaard D., Satariano W.A.* Causes and consequences of comorbidity: a review // *Journal of Clinical Epidemiology*, 2001; July. Vol. 54, issue 7, p. 661-674.
79. *Gill T., Feinstein A.R.* A critical appraisal of the quality-of-life measurements // *JAMA*, 1994; 272: 619-626.
80. *Gladyshev G.P.* Thermodynamic theory of biological evolution and aging. Supramolecular thermodynamics is a key to understanding phenomena of life. What is life from a physical chemist's viewpoint // *Успехи геронтологии* 2002. Т. 9. С. 49-53.
81. *Globerson A. R., Abel E.L., Ben-Menahem D.* Developmental aspects of T-lymphocytes in aging // Goldstein A. L., ed. *Biomedical Advances in Aging*. New York; London: Plenum Press, 1990. P. 363-373.
82. *Gompertz B.* On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality. *Phil. Trans. Royal Soc. (London)*. 1825.
83. *Gonzalez-Suarez E., Samper E., Flores J.M., Blasco M.A.* Telomerase-deficient mice with short telomeres are resistant to skin tumorigenesis. *Nature Genet.* 2000. Vol. 26. P. 114-117.

84. *Greenfield S., Apolone G.* The importance of coexistent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement: Comorbidity and outcomes after hip replacement // *Med Care*, 1993; 31:141–154
85. *Grimby A., Svanborg A.* Morbidity and health-related quality of life among ambulant elderly citizens // *Aging*, 1997; 9:356–364
86. *Grolla D.L., Tob T., Bombardieri C., Wright J.G.* The development of a comorbidity index with physical function as the outcome // *Journal of Clinical Epidemiology*, 2005; June; volume 58, issue 6, p. 595–602.
87. *Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T.* Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol – induced mitochondrial dysfunction // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1999; 64: 157–160.
88. *Harboun M., Ankri J.* Comorbidity indexes: review of the literature and application to the elderly population // *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2001; Jun;49(3):287–98.
89. *Harman D.* Extending functional life span. *Exp. Gerontol.* 1998. Vol.33. P. 95–112.
90. *Hasty P., Campisi J., Hoeijmakers J. et al.* Aging and genome maintenance: lessons from the mouse? *Science*. 2003. Vol. 299. P. 1355–1359.
91. *Hayflick L.* How and why we age. *Exp. Gerontol.* 1998. Vol. 33. P. 639–653.
92. *Hayflick L., Moorhead P. S.* The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 1961. Vol. 25. P. 585–621.
93. *Hayflick L.* New approaches to old age. *Nature*. 2000. Vol. 403. P. 365.
94. *Hoffman C., Rice D., Sung H.Y.* Persons with chronic conditions. Their prevalence and costs // *JAMA*, 1996; 13;276(18): 1473-9.
95. *Holden L., Scuffham P.A., Hilton M.F., Muspratt A, Ng S.K., Whiteford H.A.* Patterns of multimorbidity in working Australians. *Popul Health Metr.* 2011 Jun 2;9(1): 15.
96. *Hunger M., Thorand B., Schunk M., During A., Menn P., Peters A., Holle R.* Multimorbidity and health-related quality of life in the older population: results from the German KORA-age study. *Health Qual Life Outcomes*. 2011. Jul 18; 9: 53.
97. Increased multimorbidity in patients in general practice in the period 2003–2009. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2011; 155(26): A3109. Dutch.
98. *Ingram D.C., Nakamura K., Smucny D.* Strategy for identifying biomarkers of aging in long-lived species // *Exp. Gerontol.* 2001. Vol. 36. P. 1025–1034.
99. *Jakovljevic M., Reiner Z., Milicic D., Crncevic Z.* Comorbidity, multimorbidity and personalized psychosomatic medicine: epigenetics rolling on the horizon. *Psychiatr Danub.* 2010 Jun;22(2):184-9.
100. *Jazwinski S.M.* Genetics of longevity. *Exp. Gerontol.* 1998. Vol. 33. P. 773–783.
101. *Jensen I.* Proceedings: Pathology and prognostic factors in temporal lobe epilepsy. Follow-up after temporal lobe resection // *Acta Neurochir* , 1975; 31(3-4): 261-2.

102. *Jialal I., Devaraj S.* Antioxidants and atherosclerosis. Don't throw out the baby with the bath water. *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 926–928.
103. *Jlrich P., Ceratni A.* Protein glycation, diabetes, and aging // *Recent Progr. Horm. Res.* 2001. Vol. 56. P. 1–21.
104. *Kaplan M.H., Feinstein A.R.* The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus // *Journal Chronic Disease*, 1974; 27: 387–404, 1974
105. *Kaplan M.H., Feinstein A.R.* Acritique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus // *Diabetes*, 1973; 22(3): 160-174
106. *Kipling D., Faragfter R. G. A.* Ageing hard or hardly ageing? *Nature*. 1999. Vol, 398. P. 191–192.
107. *Kirk D.* Demographic transition theory. *Popul. Stud.* 1996. Vol. 50. P. 361–387.
108. *Kirkwood T.B.L* Evolution of ageing. *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. p. 737–745.
109. *Kishi S., Uchiyama J., Baughman A.M.* et al. The zebrafish as a vertebrate model of functional aging and very gradual senescence // *Exp. Getontol.* 2003. Vol. 38. P. 777–786.
110. *Konhilas J.P., Leinwand L.A.* Partnering up for cardiac hypertrophy // *Circ Res* 2006; 98 (8): 985-987 and Comment *Circ Res* 2006; 98 (8): 1089–1097.
111. *Korpelaiti K.* Human life histories and the demographic transition: A case study from Finland, 1870-1949. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2003. Vol. 120. P. 384–390.
112. *Kowald A.* Lifespan does not measure ageing // *Biogerontology*. 2001. Vol. 3. P. 187–190.
113. *Kraemer H.C.* Statistical issues in assessing comorbidity // *Stat Med*, 1995; 14:721–723
114. *Krishnan E.* Hyperuricemia and Incident Heart Failure // *Circ Heart Fail* 2009; 2: 556–62.
115. *Kruseman A.C., Mulder W.J., Pijpers E.* Ageing and polymorbidity: is there a mismatch between the training of internists and the need? *Neth J Med.* 2007 Nov;65(10):363-5.
116. *Laine H., Katoh C., Luotolahti M.* Myocardial oxygen consumption is unchanged but efficiency is reduced in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy // *Circulation* 1999; 100: 2425-30.
117. *Lango R., Smolenski R.T., Narkiewicz M.* Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass // *Cardiovasc. Res.* 2001. Vol. 51, № 1. P. 21–29.
118. *Lee C.K., Klopp R.C, Weindruch R., Prolla T.A.* Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction // *Science*. 1999. Vol. 285. P. 1390–1393.
119. *Lee L., Horowitz J., Frenneaux M.* Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25, № 8. P. 634–641.
120. *Lee S.J., Lindquist K., Segal M.R., Covinsky K.E.* Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults // *JAMA*, 2006; Feb;15;295:801-8.
121. *Linn B.S., Linn M.W., Gurel L.* Cumulative illness rating scale. *J Amer Geriatr Soc* // 1968; 16:622–626.

122. *Lio D., Mario Pes C., Carru C. et al.* Association between the HLA DR alleles and longevity: a study in Sardinian population // *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. P. 313–318.
123. *Littdenberger U., Sikström S.* Aging cognition: from neuromodulation to representation *Trends Cogn. Sci.* 2001. Vol. 5. P. 479–486.
124. *Lopaschuk G.D., Wall S.R., Olley P.M.* Etomoxir, a carnitine palmitoyltransferase I inhibitor, protects hearts from fatty acid-induced ischemic injury independent of changes in long chain acylcarnitine // *Circ. Res.* 1988. Vol. 63. № 6. P. 1036–1043.
125. *Lovell M.* Caring for the elderly: Changing perceptions and attitudes. *J. Vasc. Nurs.* 2006. Vol. 24(1). P. 22–26.
126. *Makeham W. M.* On the Law of Mortality, and Construction of Annuity Tables. *JIA*, VIII. 1860.
127. *Makolkin V., Osadchiy K.* Trimetazidine modified release in the treatment of stable angina. TRIUMPH Study // *Clin. Drug Invest.* 2004. Vol. 24, № 12. — P. 731–738.
128. *Marengoni A., Angleman S., Melis R., Mangialasche F., Karp A., Garmen A., Meinow B., Fratiglioni L.* Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature.
129. *Marian A. J.* Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet*, 2000. V. 355. P. 58–60.
130. *Martinez Velilla N.* Multimorbidity: the ultimate geriatric syndrome. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010 Jul-Aug;45(4): 177-8. Epub 2010 May 12.
131. *Martinez Velilla N.I., Gaminde Inda I.* Comorbidity and multimorbidity indexes in the elderly patients. *Med Clin (Barc).* 2011 Apr 16; 136(10):441–6
132. *Mathur R., Hull S. A., Badrick E., Robson J.* Cardiovascular multimorbidity: the effect of ethnicity on prevalence and risk factor management. *Br J Gen Pract.* 2011 May; 61(586): P. 262–70.
133. *Matsumoto A. M., Marck B.T., Gruenewald D.A.* Aging and the neuroendocrine regulation and body weight // *Exp. Gerontol.* 2000. Vol.35. P. 1251–1265.
134. *Mattison J.* Ames dwarf mice: a model for delayed aging // *Успехи геронтологии* 2000. Т. 4. С. 141–146.
135. *Mayersofat M.* Pharmacokinetics in the elderly // *Environ Health Perspectives Suppl* 11. 1994. Vol. 102. P. 119–124.
136. *McCleam G.E.* Biomarkers of age and aging. *Exp. Gerontol.* 1997. Vol. 32. P. 87–94.
137. *Medvedev Z. A.* Possible role of repeated nucleotide sequences in DNA in the evolution of life spans of different cells. *Nature.* 1972. Vol. 237. P. 453–454.
138. *Meichnikoff E.* Etudes sur la nature humaine: Essai de philosophie optimiste // Paris: Masson & Cie, 1903. 399 p.
139. *Men T.* Russian mortality trends for 1991–2001: analysis by cause and region // *BMJ* 2003; 327: 964.

140. *Michelson H., Bolund C., Brandberg Y.* Multiple chronic health problems are negatively associated with health related quality of life (HRQOL) irrespective of age // *Qual Life Res*, 2000; 9: 1093–1104.
141. *Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R., Mazumdar S., Stack J.A., Rifai A.H.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale // *Psychiatry Res*, 1992; 41:237e48.
142. *Miller M.D., Towers A.* Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) // Pittsburg, Pa: University of Pittsburgh; 1991.
143. *Miyaishi O., Ando F., Matsuzawa K, et al.* Cancer incidence in old age. *Mech. Ageing Dev.* 2000. Vol. 117. P. 47–55.
144. *Morley A.A.* The somatic mutation theory of ageing *Mutat. Res.* 1995. Vol. 338. P. 19–23.
145. *Munoz E., Rosner F., Friedman R., Sterman H., Goldstein J., Wise L.* Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups // *Am J Med*, 1988; 84(5):933-9
146. *Nabeshima Y.* Klotho: a fundamental regulator of aging. *Ageing Res. Rev.* 2002. Vol. 1. P. 627–638.
147. *Nickenig G., Harrison, D.G.* The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis // *Circulation* 2002; 105: 393–396.
148. *Nordam A., Sorlie V., Forde R.* Integrity in the care of elderly people, as narrated by female physicians. *Nurs. Ethics.* 2003. Vol. 10(4). P. 388–403.
149. *Oilman V. M.* *Development, Aging and Disease. A New Rationale for an Intervention Strategy.* Chun Harwood Academic Publ., 1994, 387 p.
150. *Ono T., Uehara K, Kurishita A. et al.* Biological significance of DNA methylation in the aging process. *Age & Aging.* 1993. Vol. 22. P. 534–543.
151. *Opie L.H.* Mechanisms of cardiac contraction and relaxation // *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* Ed. D. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, Braunwald E. 7th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2005: 457–490.
152. *Papa S., Skuktchev V.P.* Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging. *Molec. Cell. Biochem.* 1997. Vol. 174. P. 305–319.
153. *Perruccio A.V., Katz J.N., Losina E.* Health burden in chronic disease: multimorbidity is associated with self-rated health more than medical comorbidity alone. *J Clin Epidemiol.* 2011 Aug 9.
154. *Peto R., Doll R.* There is no such thing as aging. *Br. J. Med.* 1997. Vol. 315. P. 1030–1032.
155. *Pilz S.* Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6.85-year follow-up of 3315 patients after coronary angiography // *Eur Heart J.* 2007; 28(22):2763–2769.
156. *Pincus T., Kallahan L.F.* Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously: Predictive markers, socioeconomic status and comorbidity // *J. Rheumatol*, 1996. Vol.13. P. 841–845.

157. *Pletcher S.D., Neuhauser C.* Biological aging - Criteria for modelling and a new mechanistic model. *Int. J. Modern Physcis.* 2000. Vol. 11. P. 525–546.
158. *Qunquht B., Berg S., Lanke J. et al.* The effect of genetic factors for longevity: a comparison of identical and fraternal twins in the Swedish Twin Registry. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 1998. Vol. 53. P. M441–M446.
159. *Rahman K.* Garlic and aging: new isights into an old remedy. *Ageing Res. Rev.* 2003. Vol. 2. P. 39–56.
160. *Richardson K., Ananou A., Lafortune L., Brayne C., Matthews F.E.* Variation over time in the association between polypharmacy and mortality in the older population. *Drugs Aging.* 2011 Jul 1;28(7):547-60.
161. *Robine J.M., Saito Y., Jagger C.* The emergence of exltremely old people: the case of Japan // *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. P. 735–739.
162. *Robins L.* How recognizing comorbidities in psychopathology may lead to an improved research nosology // *Clinical Psychology: Science and Practice*, 1994; 1, 93–95.
163. *Rose M.R.* *Evolutionary Biology of Aging.* N.Y.: Oxford Univ. Press, 1991. 221 p.
164. *Rossoni G., Bernareggi M., De Gennaro Colonna V. et al.* Lercanidipine protects the heart from low–flow ischemia damage and antagonizes the vasopressor activity of endothelin–1. — *J. Cardiovascul. Pharmacol.*, 1997; 29 (suppl. 1): S. 41–S47.
165. *Rozzini R., Frisoni G.B., Ferrucci L., Barbisoni P., Sabatini T., Ranieri P., Guralnik J.M., Trabucchi M.* Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity // *Age Ageing*, 2002; Jul;31(4): 277–85.
166. *Rutten B.P.F., Korr H., Steinbusch H.W. M., Schmitz C.* The aging brain: L less neurons could be better// *Mech. Ageing Dev.* 2003. Vol. 124. P. 349–355.
167. *Salisbury C., Johnson L., Purdy S., Valderas J.M., Montgomery A.A.* Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2011 Jan; 61(582): e12–21.
168. *Sanderson W.C., Beck A.T., Beck J.* Syndrome comorbidity in patients with major depression or dysthymia: Prevalence and temporal relationships // *Am J Psychiatry*, 1990; 147: 10–25–1028.
169. *Schäfer I., von Leitner E.C., Schun G., Koller D., Hansen H., Kolonko T., Kaduszkiewicz H., Wegscheider K., Glaeske G., van den Bussche H.* Multimorbidity patterns in the elderly: a new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions. *PLoS One.* 2010. Dec 29; 5(12): e15941.
170. *Scheidt-Nave C., Richter S., Fuchs J., Kuhlmeier A.* Challenges to health research for aging populations using the example of «multimorbidity». *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2010. May; 53(5): 441-50.
171. *Schellevis F.G., Velden J. vd, Lisdonk E. vd* Comorbidity of chronic diseases in general practice // *J Clin Epidemiol*, 1993; 46: 469–473.

172. *Schofield R.S., Hill J.A.* The use of ranolazine in cardiovascular disease // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* — 2002. — Vol. 11, № 1. — P. 117–123.
173. *Schtessinger D., Van Zant G.* Does functional depletion of stem cells drive aging? *Mech. Ageing Dev.* 2001. Vol. 122.P. 1537–1553.
174. *Schuler J, Dьckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M.* Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria.
175. *Schulz-Aellen M,- F.* Aging and Human Longevity. Boston: Birkhauser, 1997. 283 p.
176. *Schulze P. Christian.* Myocardial lipid accumulation and lipotoxicity in heart failure. // *J Lipid Res* 2009; 50: 2137-8.
177. *Schuster E.* Polymorbidity and therapy in the aged. *Z Arztl Fortbild (Jena).* 1977 Jul 15;71(14):673-4.
178. *Schwartz M. W., Woods S. C., Porte D. et al.* Central nervous system control of food intake *Nature.* 2000. Vol. 404. P. 661–671.
179. *Scirica B.M., Morrow D.A., Hod H.* Effect of Ranolazine, an Antianginal Agent With Novel Electrophysiological Properties, on the Incidence of Arrhythmias in Patients With Non–ST-Segment–Elevation Acute Coronary Syndrome. Results From the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) Randomized Controlled Trial // *Circulation.* October 9, 2007;116:1647–1652.
180. *Shimokawa I., Higanti Y., Utsuyama M. et al.* Life span extension by reduction in growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis in a transgenic rat model *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 160. P. 2259–2265.
181. *Siliprandi N., Di Lisa F., Menabo R.* Propionyl-L-carnitine: biochemical significance and possible role in cardiac metabolism // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1991. — Vol. 5 (Suppl. 1). — P. 17–24.
182. *Skulachev V. P.* Programmes death phenomena: from organelle to organism *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 959. P. 214–237.
183. *Sohal R. S.* Role of oxidatve stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radical Biol. Med.* 2002. Vol. 33. P. 37–44.
184. *Sparrow C.P., Burton C.A., Hernandez M. et al.* Simvastatin has anti-inflammatory end anti-atherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering // *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* — 2001. — Vol .21. — P.115–121.
185. *Starfield B., Lemke K.W., Bernhardt T.* Comorbidity: Implications for the Importance of Primary Care in Case Management // *Ann Fam Med,* 2003; 1(1):8-14
186. *Steger Я W., Bartke A., Cecim M.* Premature aging in transgenic mice expressing growth hormone genes//*J. Repr. Fertil. Suppl].* 1993. Vol.46. P. 61–75.
187. *Stewart S. A., Weinberg R. A.* Senescence: does it all happen at the ends? *Qn-cogene.* 2002. Vol. 21. P. 627–630.

188. *Stier D.M., Greenfield S., Lubeck D.P., Dukes K.A., Flanders S.C., Henning J.M., Weir J., Kaplan S.H.* Quantifying comorbidity in a disease-specific cohort: adaptation of the total illness burden index to prostate cancer // *Urology*, 1999; Sep; 54(3):424-9
189. *Strehler B. L, MitdvonA.S.* General theory of mortality and aging. *Science*. 1960. Vol. 132. P.14–21.
190. *Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al.* Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II) TRIMetazidine in POLand // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22. — P. 2267–2274.
191. *Tacken MA, Opstelten W, Vossen I, Smeele IJ, Calsbeek H, Jacobs JE, Braspenning JC.*
192. *Tatti P., Pahor M., Byington R.P., Guarisco R. et al.* Outcome result of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial in patient with Hypertension and NIDDM // *Diabetes Care*. 1998, 21 (4): 597–603.
193. *Tautenhahn J, Lobmann R, Koenig B, Halloul Z, Lippert H, Buerger T.* The influence of polymorbidity, revascularization, and wound therapy on the healing of arterial ulceration. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):683-9.
194. *Taylor AW, Price K, Gill TK, Adams R, Pilkington R, Carrangis N, Shi Z, Wilson D* Multimorbidity - not just an older person's issue. Results from an Australian biomedical study. *BMC Public Health*. 2010 Nov 22;10:718.
195. *Thatcher A. R., Kamisto V., Vaupel J. W.* The Force of Mortality at Ages 80 to 120. Odense: Odense Univ Press, 1998.
196. *The Aging Factor in Health and Disease. Workshop Report.* New York: International Longevity Center, USA, Ltd., 1999. 24 p.
197. *Thiem U, Theile G, Junius-Walker U, Holt S, Thьrmann P, Hinrichs T, Platen P, Diederichs C, Berger K, Hodek JM, Greiner W, Berkemeyer S, Pientka L, Trampisch HJ.* Prerequisites for a new health care model for elderly people with multimorbidity: the PRISCUS research consortium. *Z Gerontol Geriatr.* 2011 Apr;44(2):115-20.
198. *Tiemann AH, Homagk L, Diefenbeck M, Мьckley T, Hofmann GO.* Preservation of hip prosthesis with local surgical revision and creation of a fistula persists : an option for palliative treatment of periprosthetic infection in old, polymorbid patients?. *Unfallchirurg.* 2007 Dec;110(12):1021-9.
199. *Toussaint O., Remade J., Dierick J.-F. et al.* Approach of evolutionary theories of ageing, stress, senescence-like phenotypes, calorie restriction and hormesis from the view point of far-from-equilibrium thermodynamics *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. P. 937–946.
200. *Troen a R.* The biology of aging *The Maunt Sinai J. Med.* 2003. VoL 70. P. 3–22.
201. *Trьb CL.* Polymorbidity of malignant neoplasms. *Osterr Z Erforsch Bekampf Krebskr.* 1971;26(3):170-9

202. *Turcani M., Rupp H.* Etomoxir improves left ventricular performance of pressure-overloaded rat heart // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96, № 10. — P. 3681–3686.
203. *Tyner S. D., Venkatachalan S., Chot J. et al.* p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes *Nature*. 2002. Vol. 415. P. 45–53.
204. *Uitz W., O’Neil S. C., Schebrov S.* Europe’s population at a turning point *Science*. 2003. Vol. 299. P. 1991–1992.
205. *Upschitz D. A.* Nutrition, aging and the immunohematopoietic system *Clin. Geriatr. Med.* 1987. Vol. 3. P. 319–328.
206. *Valteix S., Jeanny J. C., Elsevier S. et al.* Expression of human FSB, a gene nested within the coagulation factor VIII gene, produces multiple eye defects and developmental alterations in chimeric and transgenic mice *Hum. Genet.* 1999. Vol. 8. P. 1291–1301.
207. *Van Bilsen M., Smeets P. J., Gilde A. J., van der Vusse G. J.* Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? // *Cardiovasc. Res.* 2004; 61 (2): 218–226.
208. *Van den Akker M, Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A.* Comorbidity or multimorbidity: what’s in a name? A review of the literature // *Eur J Gen Pract*, 1996; 2:65-7
209. *Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F., Roos S., Knottnerus J.A.* Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases // *J Clin Epidemiol*, 1998; 51:367-375
210. *Van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, Hansen H, Wegscheider K, Glaeske G, von Leitner EC, Schöfer I, Schun G.* Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health*. 2011 Feb 14;11:101.
211. *van den Bussche H, Schon G, Kolonko T, Hansen H, Wegscheider K, Glaeske G, Koller D.* Patterns of ambulatory medical care utilization in elderly patients with special reference to chronic diseases and multimorbidity — Results from a claims data based observational study in Germany. *BMC Geriatr*. 2011 Sep 13;11(1):54
212. *Van Oostrom SH, Picavet HS, van Gelder BM, Lemmens LC, Hoeymans N, Verheij RA, Schellevis FG, Baan CA.* Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population—data from general practices. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155:A3193.
213. *Van Someren E, J. W., Raymann R. J. E. M., Scherder E. J. A., et al,* Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: mechanisms and functional implications *Ageing Res. Rev.* 2002. Vol. 1. P. 721–778.
214. *Van Voorhies W. A., Ward S.* Genetic and environmental conditions that increase longevity in *Caenorhabditis elegans* decrease metabolic rate *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. P. 11399–11403.
215. *Van Weel C., Schellevis F.G.* Comorbidity and guidelines: conflicting interests // *Lancet*, 2006; 367:550-551

216. *Vasile E, Totnita K, Brown L F. et al.* Differential expression of thymosin beta-10 by early passage and senescent vascular endothelium is modulated by VPF/VEGF: evidence for senescent endothelial cells in vivo at sites of atherosclerosis *FASEB J.* 2001. Vol. 15. P. 458–466.
217. *Vaupel J. W., Carey J. R., Christensen K. et al.* Biodemographic trajectories of longevity *Science.* 1998. Vol. 280. P. 855–860.
218. *Vaupel J. W., Yashin A. I.* Heterogeneity's rises: some surprising effects of selection on population dynamics // *Am. Stat.* 1985. Vol.39. P. 176–185.
219. *Veda M.* Telomerase in cutaneous carcinogenesis *J. Dermatol. Sci.* 2000. Vol. 23, Suppl 1. P. S37–S40.
220. *Velculescu V.E, Madden S.L., Zhang L. et al.* Analysis of human transcrip-tomes *Nat. Genet* 1999. Vol. 23. P. 387–388.
221. *Verghese J., Holtzer R., Oh-Park M., Derby C.A., Lipton R.B., Wang C.* Inflammatory markers and gait speed decline in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011 Oct;66(10):1083-9. Epub 2011 Jun 30.
222. *Vijg J.* Somatic mutations and aging: a re-evaluation *Mutat. Res.* 2000. Vol. 447. P. 117–135.
223. *Vijg J., Dolle M. E. T.* Large genome rearrangements as a primary cause of aging *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. P. 907–915.
224. *Vkraitseva S.V., Yashin A.I.* How individual age-associated changes may influence human morbidity and mortality patterns *Mech. Ageing Dev.* 2001. Vol. 122. p. 1447–1460.
225. *Vlassara H., Bucala R., Striker L.* Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic and clinical implication for diabetes and aging *Lab. Invest.* 1994. Vol. 70. P. 138–151.
226. *Vleck C.M., Haussmann M.F., Vieck D.* The natural history of telomere: tools for aging animals and exploring the aging process *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. p. 791–795.
227. *Von Zglinicki T.* Oxidative stress shortens telomeres *Trends Biochem. Sci.* 2002. Vol. 27. P. 339–344.
228. *Walter C. A., Grttbowski D.T., Street K. A. et al.* Analysis and modulation of DNA repair in aging // *Mech. Ageing Dev.* 1997. Vol. 98. P. 203–222.
229. *Walter L.C., Brand R.J., Counsell S.R., Palmer R.M., Landefeld C.S., Fortinsky R.H., Covinsky K.E.* Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization // *JAMA,* 2001; June 20; 285(23): 2987-94.
230. *Wamer H. ft., fngam D., Miller R.A. et al.* Program for testing biological interventions to promote health aging *Mech. Ageing Dev.* 2000. Vol. 155. P. 199–208.
231. *Wang E.* Regulation of apoptosis resistance and ontogeny of age-dependent diseases *Exp. Gerontol.* 1997. Vol. 32. P. 471–484.
232. *Wang J., Hannon G. J., Beach D. H.* Risky immortalization by telomerase *Nature.* 2000. Vol. 405. P. 755–756.

233. *Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A.* Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives // *Hypertension*, 2005; 46(2):273–279.
234. *Warner H. R., Sierra F.* Models of accelerated ageing can be informative about the molecular mechanisms of ageing and/or age-related pathology *Mech. Ageing Dev.* 2003. Vol. 124. In press.
235. *Walford R. L.* *Immune Immunological Theory of Aging.* Copenhagen: Muksgaard, 1969. 338 p.
236. *Wawruch M, Dukat A, Murin J, Wsolova L, Kuzelova M, Macugova A, Wimmer G Jr, Shah R.* The effect of selected patient's characteristics on the choice of antihypertensive medication in the elderly in Slovakia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Dec;18(12):1199-205.
237. *Weindruch R., Kayo T., Lee C. K. Prolla T.A.* Mikroarray profiling of gene expression in aging and its alteration by caloric restriction in mice *J. Nutr.* 2001. Vol. 131.P. 918S–923S.
238. *Weismann A.* *Essays Upon Heredity and Kindred Biological Problems.* Oxford: Claderon Press. 1889.
239. *Welle S.* Gene transcript profiling in aging research. *Exp. Gerontol.* 2002. Vol. 37. P. 583–590.
240. *Wenger C.* Multiple morbidity in a patient (87 years old). *Praxis .* 2001 Jan 18;90(3):75-8.
241. *Westendorp R. G, Kirkwood T. B. L.* Human longevity at the cost of reproductive success *Nature.* 1998. Vol. 396. P. 743-746.
242. *Wet Q.* Effect of aging on DNA repair and skin carcinogenesis: a minireview of population-based studies *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 1998. Vol.3, N 1. P. 19–22.
243. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(23-24):733-41.
244. *Wiklund O., Hulthe J., Wikstrand J., Schmidt C., Olofsson S-O., Bondjers G.* Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study // *Stroke* 2002; 33: 572–577.
245. *Winter J. C.* The effect of an extract of Ginkgo biloba, Egb 761, on cognitive behavior and longevity in the rat *Physiol. Behavior.* 1998. Vol. 6. P. 425–433.
246. *Wise P. M., Smith M.J., Dubai D.B. et at.* Neuroendocrine modulation and repercussions of female reproductive aging *Recent Prog. Horm. Res.* 2002. Vol. 57. P. 235–256.
247. *Wolf E., Kahnt E., Ehrtein J.* Effects of long-term elevated serum levels of growth hormone on life expectancy of mice: lessons from transgenic animal models *Mech. Ageing Dev.* 1993. Vol. 68. P. 71–87.
248. *Wolff A.A.* The MARISA investigators and CV therapeutics. MARISA: Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina // *J. Amer. Coll. Cardiology.* — 2000. — Vol. 35 (Suppl. A). — P. 408.
249. *Wolff A.A., Rotmensch H.H., Stanley W.C., Ferrari R.* Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective // *Heart Fail. Rev.* — 2002. — Vol. 7, № 2. — P. 187–203.

250. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in elderly // Arch Inter Med, 2002; 162:2269-2276.
251. World Health Organization. Health of the Elderly. Tech. Rep. Ser. 1999. N 779.
252. World Health Organization. Health Policy Aspects of Aging. World Assembly on Ageing; 1982; Vienna, Geneva: WHO (A/CONF. 113/19).
253. Wrigli W. E, Sliay J.W. Telomere dynamics in cancer progression and prevention: fundamental differences in human and mouse telomere biology Nature Medicine. 2000. Vol. 6. P. 849–851.
254. Yang F., Ueda K., Chen P. et al. Plaque-associated -synuclin (NACP) pathology in aged transgenic mice expressing amyloid precursor protein Brain Res. 2000. Vol. 853. P. 381–383.
255. Yang J. r, Chang E., Cherry A. M. et al Human endothelial cell life extension by telomerase-expression III. Biol.Chem. 1999. Vol. 274. P. 26141–26148.
256. Yashin A. f., De Benedicth C, VaupetJ. et at. Genes and longevity: lessons from Centenarian Studies J. Gerontol. Biol. Sci. 2000. Vol. 55A. P. B1–B10.
257. Yashin A. I., Begun A. S., Boiko S. I. et aL New age patterns of survival improvement in Sweden: do they characterize changes in individual aging? Mechr Ageing Dev. 2002. Vol. 123. P. 637–647.
258. Yashin A. I., Cysper J. R., Johnson T, B, et al. Ageing and survival after different doses of heat shock: the results of analysis of data from stress experiments with the nematode worm Caenorhabditis elegans II Mech. Ageing Dev. 2001. Vol. 22 P. 1477–1495.
259. Yashin A. I., Jkraintseva S. V., De Benedictis G, Anisitnov V. N. et at. Have the oldest old adults ever been frail in the past? A hypothesis that explains modern trends m survival J. Geront. Biol. Sci. 2001. Vol. 56A. P. B432-B442.
260. Yashin A. I., lashine I, A. How frailty models can be used for evaluating longevity limits: taking advantage of an interdisciplinary approach Demography. 1997. Vol. 34. P. 31–48.
261. Youssef J. A., Bouziane M., Badr M. Z Age-dependent effects of nongenotoxic hepatocarcinogens on liver apoptosis in vivo Mech. Ageing Dev. 2003. Vol. 124. P. 333–340.
262. Z Alternsforsch. 1978;21(2):151-7
263. Zhang M., Holman C.D., Price S.D., et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study // BMJ, 2009; 338:a2752
264. Ziiang Y., Herman B. Ageing and apoptosis Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123. P. 245–260.
265. Авербух Е.С. Расстройства психической деятельности в позднем возрасте. Л., 1969.
266. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия М.: Медицина, 1990. 381 с.
267. Автандилов Г.Г., Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Оформление диагноза. Москва, 2004.
268. Аганов Е.Л. Введение в социономию. Ростов-н-Д., 1997.

269. Алкоголизм: Руководство для врачей / Под ред. Г.В.Морозова, В.Е.Рожнова. Э.А. Бабаяна. М.,1993.
270. *Альперович В.А.* Проблемы старения. Москва, 2004.
271. *Альперович В.А.* Социальная геронтология. Ростов-на-Дону, 1997.
272. *Амосов Н. М.* Преодоление старости // «Будь здоров», Москва, 1996, 190 с.
273. *Анисимов В. И.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб, Наука, 2008. 434 с.
274. *Анисимов В. И.* Приоритетные направления фундаментальных исследований в геронтологии: вклад России // Успехи геронтол. 2003. Т. 12. С. 9–27.
275. Антология социальной работы. В 3-х т. М.: 1995.
276. *Ануфриев С.А.* Планирование и организация школ медико-социальной помощи пожилым людям с хроническими заболеваниями. СПб., 2000.
277. *Аронов Д.М.* Лечение и профилактика атеросклероза / М.: Триада-Х, 2000. 412 с.
278. *Артемчук А.Ф.* Алкоголизм у лиц пожилого возраста. — Киев: Здоров'я, 1985—128 с.
279. *Ахманов М.* Диабет в пожилом возрасте. СПб., 2000.
280. *Бадаева С.В.* Факторы риска гипертрофии миокарда при хронической болезни почек // Нефрология и диализ. 2008. № 2. С. 94–104.
281. *Базилевич Я.П., Гелишевская М.Г., Чаклот И.Н.* Дневные стационары. Львов, 1987. 36с.
282. *Баркаган З.С.* Руководство по гематологии. М., 1985, Т. 1. 447 с. Т. 2. 367 с.
283. *Бахтияров Р.Ш. с соавт.* К методике изучения образа жизни лиц старшего возраста, перенесших тяжелое заболевание // Клиническая геронтология, 1999, № 2.
284. *Белюсова Е.* Запор в пожилом возрасте. Врач // 2002. № 5.
285. *Белялов Ф.И.* Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности // Монография; 2-е изд., Иркутск, 2010.
286. *Бине Л., Бульер Ф.* Основы геронтологии. М.,1960.
287. *Бойков В.В., Ковалев А.Г., Панферов В.Н.* Социально-психологический климат в коллективе и личность. М.: Мысль, 1983. 207 с.
288. *Брискин Б.С., Ломидзе О.В.* Влияние полиморбидности на диагностику и исход в абдоминальной хирургии у пожилых // Клиническая геронтология. 2008. № 4. С. 30–33.
289. *Бурльер Ф.* Старение и старость. М., 1992.
290. *Вагнер Е.А.* Раздумья о врачебном долге. Пермь, 1986.
291. *Валенкевич Л.Н.* Гастроэнтерология в гериатрии. Л.:Медицина, 1987—240с.
292. *Василаки А.Ф., Сивохин И.К.* Лечебное питание в домашних условиях. — Кишинев, 1983. 192с.

293. *Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И.* Окончательный диагноз // Москва, 2008.
294. *Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю., Скотников А.С., Стахнев Е.Ю.* Многоликая аденома, или Роль доброкачественной гиперплазии простаты в клинике внутренних болезней // «Больница» №2, 2012
295. *Верткин А.Л., Вилковыский Ф.А., Скотников А.С.* Особенности клинического течения, лечения и прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у пациентов с железодефицитной анемией // Медицинская газета №70, 2010
296. *Верткин А.Л., Вилковыский Ф.А., Скотников А.С., Звягинцева Е.И., Скотникова Е.В.* Медико-социальное значение сексуальных нарушений и безопасность гипотензивной терапии у мужчин с артериальной гипертонией // «Кардиология», №10, 2011
297. *Верткин А.Л., Любшина О.В., Максимова М.Ю., Скотников А.С.* Нарушения сна у больных сахарным диабетом типа 2 с цереброваскулярными заболеваниями // «Врач», №4, 2010
298. *Верткин А.Л., Наумов А.В., Скотников А.С.* Особенности профилактики острых гастродуоденальных поражений в терапевтической клинике // «Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии», №3, 2010
299. *Верткин А.Л., Скотников А.С.* Аддитивность эффектов антагонистов кальция и ингибиторов АПФ в терапии пациентов с осложненным течением артериальной гипертензии // «Русский медицинский журнал» №7, 2011
300. *Верткин А.Л., Скотников А.С.* Анемия в общей врачебной практике // «Неотложная терапия», № 1–2, 2011
301. *Верткин А.Л., Скотников А.С.* Две равно уважаемых семьи: место сартанов и ингибиторов АПФ в терапии артериальной гипертензии у пациентов с полипатией // «Медицинский вестник» №13, 2009
302. *Верткин А.Л., Скотников А.С.* Роль хронического аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией // Журнал «Лечащий врач», 2009; №4, стр. 61–67
303. *Верткин А.Л., Скотников А.С.* Роль хронического аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией // «Врач скорой помощи», №4, 2010
304. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Абдулаева А.У.* Тромболитическая терапия ишемического инсульта у коморбидных больных // «Неотложная терапия», № 1–2, 2011
305. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Адонина Е.В., Галкин И.В., Звягинцева Е.И., Стахнев Е.Ю.* Место блокаторов рецепторов ангиотензина в терапии артериальной гипертензии у пациентов с полипатией // «Русский медицинский журнал» №8, 2009
306. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Адонина Е.В., Звягинцева Е.И., Петрик Е.А., Галкин И.В., Ивченко А.В., Микаберидзе Т.Н.* Место блокаторов рецепторов ангиотензина

- в терапии артериальной гипертензии у пациентов с полипатией // Журнал «Терапевт», №5, 2010
307. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Аристархова О.Ю., Лосихин И.Е.* Роль низкомолекулярных гепаринов в профилактике и лечении тромботических осложнений у пациентов с соматической патологией в многопрофильном стационаре // Журнал «Терапевт» №7, 2009
308. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Водолазкая А.Н., Носова А.В.* Ожирение в общесоматической практике // «Лечащий врач», №11, 2009
309. *Верткин А.Л., Скотников А.С.,* Клинико-фармакологические ниши сартанов в терапии коморбидных больных // «Лечащий врач» №2, 2013
310. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Магомедова А.Ю., Ястребова О.В., Кзарцева С.С., Алиев М.А., Алиева П.Д.* Терапия коморбидного больного сахарным диабетом: фокус на гипогликемию // «Лечащий врач» №3, 2013
311. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Румянцев М.А.* Коморбидность (часть 1) // «Архив внутренней медицины» №1, 2011
312. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Румянцев М.А.* Коморбидность (часть 2) // «Архив внутренней медицины» №1, 2011
313. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Румянцев М.А.* Коморбидность // «Клиническая медицина» №10, 2012
314. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Румянцев М.А.* Коморбидность // «Лечащий врач» №6, 2013
315. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Румянцев М.А., Ларюкина Е.Д., Русакова А.С.* Компьютерная модернизация медицины // «Врач скорой помощи» №7, 2011
316. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Румянцев М.А., Фельдман М.А., Ларюкина Е.Д., Соколова И.В., Русакова А.С., Шевцова О.Ю., Шелягина Е.Н., Боташева М.М., Ягудаев А.Д.* Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать // Журнал «Врач скорой помощи» №7, 2011
317. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Румянцев М.А., Фельдман М.А., Ларюкина Е.Д., Соколова И.В., Русакова А.С., Шевцова О.Ю., Шелягина Е.Н., Боташева М.М., Ягудаев А.Д.* Коморбидность // «Болезни сердца и сосудов» №2, 2011
318. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Румянцев М.А., Фельдман М.А., Ларюкина Е.Д., Соколова И.В., Русакова А.С., Шевцова О.Ю., Шелягина Е.Н., Боташева М.М., Ягудаев А.Д.* Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать // «Кардиология» №9, 2011
319. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Скворцова А.А.* Особенности клинического течения и фармакотерапии алкогольной болезни сердца у больных с соматической патологией // Неотложная терапия №1–2, 2009

320. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Стахнев Е.Ю.* Особенности клинического течения хронической почечной недостаточности у пациентов с соматической патологией и доброкачественной гиперплазией предстательной железы // «Лечащий врач», №1, 2010
321. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю.* Оптимизация терапии неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола у соматических больных в многопрофильном стационаре // «Неотложная терапия» №1-2, 2009
322. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., Скворцова А.А.* Особенности клинического течения и фармакотерапии алкогольной болезни печени, сердца и головного мозга у больных с соматической патологией. «Лечащий врач», №7, 2009
323. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Фельдман М.А.* Антигистаминные препараты в терапии коморбидных больных // «Лечащий врач» №4, 2013
324. *Верткин А.Л., Скотников А.С., Фельдман М.А., Козлова О.В.* Злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы в общесоматической практике // Лечащий врач. №11. 2011.
325. *Вилунас Ю.* Рыдающее дыхание против старости: Практические советы на каждый день. СПб.: Весь, 1999. 192 с.
326. *Волков С.Р., Волкова М.М.* Основные медико-социальные проблемы лиц пожилого и старческого возраста. Медицинская сестра, 2003, № 6.
327. *Воробьев П.А.* Гериатрия в лекциях. Архив журнала «клиническая геронтология» 1995–2000 гг. М., Ньюдиамед, 2002. Объем: 440 стр.
328. *Воробьев П.А.* Основы геронтологии и гериатрии. Учебник
329. *Гасилин В.С. Сидоренко Б.А.* Стенокардия. М.: Медицина, 1987. – 239 с.
330. Гериатрические аспекты внутренних болезней / А.С.Мелентьев., В.С.Гасилин, Е.И.Гусев и др. М., 1995, 394 с.
331. Геронтология и гериатрия. 1991: Ежегодник. Пожилой человек. Медицинская и социальная помощь. / Отв. ред. Д.Ф. Чеботарев. Киев, 1991.
332. *Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А.* Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных со стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда // Российский кардиологический журнал. №3. 2005
333. *Горшунова Н.К.* Диагностика полиморбидности в практике семейного врача Врач, 2006. № 1. С. 10–11.
334. *Горшунова Н.К.* Качество жизни пожилых: Самара: Изд-во Самарского научн. центра РАН, 2009. 140 с.
335. *Горшунова Н.К., Киндрас М.Н., Медведев Н.В.* Геронтология и гериатрия в общей врачебной практике. Учебное пособие для врачей. Курск. КГМУ. 2009. 199 с.

336. *Горшунова Н.К., Медведев Н.В.* Здоровье, полиморбидность и качество жизни людей старшего возраста и долгожителей. Современные наукоемкие технологии. 2005. № 4. С. 40–42
337. *Готовцев П.И.* Долголетие и физическая культура. М.: Физкультура и спорт, 1985.
338. *Гусева Н.К.* Основы социальной защиты больных и инвалидов в Российской Федерации. Нижний Новгород. 1999.
339. *Давыдовский И. В.* Геронтология. М.: Медицина, 1966. 300 с.
340. *Дворецкий Л.И., Лазебник Л.Б.* Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых М., Новая Волна, 2000. 543 с.
341. *Дворецкий Л.И.* Пожилой больной, Приложение к журналу «Врач». М., Издат. дом «Русский врач», 2001. Объем: 144 стр
342. *Дельпере Н.* Защита прав и свобод граждан преклонного возраста. М., 1995.
343. *Дементьева Н.Ф., Устинова Э.В.* Роль и место социальных работников в обслуживании инвалидов и пожилых людей. М., 1995.
344. *Денисова Т.П., Тюльтяева Л.А.* Гериатрическая гастроэнтерология. Избранные лекции. МИА, 2011, 336 с.
345. *Дзерве В.* Эффективность милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // Квітень. 2010, № 7, 236 с.
346. *Дмитриев А.В.* Социальные проблемы людей пожилого возраста М. 1980.
347. Дневной стационар терапевтического профиля / Базилевич Я.П., Мартынюк И.О., Ладный А.Я. Львов, 1987. 20 с.
348. *Донцов В. И., Крутько В. И., Подколзин А. А.* Фундаментальные механизмы геропрофилактики. М.: Биоинформсервис, 2002. 464 с.
349. *Дроздов Ю.А. с соавт.* Одинокие лица пожилого и старческого возраста: состояние здоровья, потребности в медицинских услугах и их удовлетворение. Первый съезд геронтологов и гериатров УССР: Тез. и реф. докладов. Киев, 1988.
350. *Дыскин А.А., Решетюк А.Л.* Здоровье и труд в пожилом возрасте. — Л.: Медицина, 1988.
351. *Ена Л.М., Чаяло П.П., Христофорова А.М.* Механизмы действия и перспективы применения препаратов для метаболической терапии ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. — 2006. № 5. С. 100–106.
352. *Ермолаева М.В.* Практическая психология старости. М.: Эксмо Пресс, 2002. С. 319
353. *Ефимова В.В.* Возможности повышения качества гериатрической помощи при недержании мочи. Медицинская сестра, 2005, № 6.
354. *Ефремова К.Г. с соавт.* В помощь пожилому человеку. Пособие для людей пожилого возраста, а также для тех, кто за ними ухаживает. СПб., 2001.

355. *Жернова В.С.* Коррекция нарушения гемостаза дезагрегантами при гипостатической пневмонии, развившейся на фоне сенильной деменции альцгеймеровского типа с поздним началом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2000 г. 24 с.
356. *Журавлева Т.П.* Основы гериатрии: учебное пособие. — М.: ФОРУМ ИНФРА-М, 2007. 288 с.
357. *Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В.* Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов // Москва, 2008
358. *Западнюк В.И.* Гериатрическая фармакология. - Киев 1977.
359. *Зезюлин П.Н., Жернакова Н.И., Совенко Г.Н., Постникова Л.И.* Интерлейкины в генезе полиморбидности (на примере гастроэнтерологической патологии). Н.Новгород. Изд-во НГМА 387 с.
360. *Кадиская М. И.* Нелипидные эффекты статинов и фибратов при вторичной профилактике ишемической болезни сердца у женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1999 г. 23 С.
361. *Калвиньш И. Я.* Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии // Рига: ПАО «Grindex», 2001. С 5.
362. *Качкин А.В.* Особенности стиля жизни пожилого человека. Ульяновск, 1995.
363. *Клац Р.* Остановите болезнь старения. Пер. с англ. Минск, 2000.
364. *Климанова Е. А.* Монотерапия α -адреноблокаторами пожилых больных с артериальной гипертензией на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2003. 23 С.
365. *Книгге А.* Об обращении с людьми. М., 1994.
366. *Козлова И.Я.* Проблемы пожилых и их решение в больнице сестринского ухода. Медицинская сестра, 2003. № 6.
367. *Комарова Ф.И.* Актуальные проблемы гастроэнтерологии и сочетанной патологии в геронтологии. М., Изд-во Мед. акад. им. Сеченова, 1995. 168 с.
368. *Комиссаренко И.А.* Показатели суточного мониторирования артериального давления и функции почек у больных старших возрастов с артериальной гипертензией /«Клиническая геронтология» 7. 2004, 29–35
369. *Комиссаренко И.А.* Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых. Клиническая геронтология, 2009.-№ 1.—С.29–38.
370. *Комиссаренко И.А., Лазебник Л.Б., Гусейнзаде М.Г., Преображенская И.Н.* β -адреноблокаторы в гериатрической практике. Русский медицинский журнал. Т.7. № 16. 1999, С.24–18.
371. *Комли М.* Учиться слушать. Азбука общения для работающих с пожилыми людьми. М.: 1999.
372. *Конев Ю.В.* Атеросклероз и эндотоксин // «Клиническая геронтология» 7,2004, С. 36–42.

373. *Конев Ю.В.* Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы // Медицинский вестник 4. 2004, с. 8–10.
374. *Конев Ю.В., Ефремов Л.И.* Внимательный врачебный осмотр позволяет поставить точный диагноз пожилому пациенту. Справочник поликлинического врача, 2009. № 3. С.3–7.
375. *Корелин В.К., Стрелетова Т.Н.* Туберкулез у лиц пожилого и старческого возраста. Л.: Медицина, 1980.
376. *Коркушко О.В.* Клиническая кардиология в гериатрии. М., 1982.
377. *Коркушко О.В.* Неспецифические заболевания легких в пожилом и старческом возрасте. — Киев: Здоров'я, 1984.
378. *Котельников Г.П., Яковлев О.Г., Захарова Н.О.* Геронтология и гериатрия : Учебник. Самара: Самарский Дом печати, 1997. 800 с.
379. *Краснова О.В., Лидерс А.Г.* Социальная психология старения Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Изд. центр «Академия», 2002. 288 с.
380. *Крутько В.Н., Донцов В.И.* Системные механизмы и модели старения 2008. 336 с.
381. *Крымская М.Л.* Климактерический период. М.: Медицина, 1989.
382. *Кузнецова Н.А.* Фармакоэкономический анализ лечения артериальной гипертонии в условиях участково-территориальной поликлиники г. Москвы Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М.: 2001. 24 с.
383. *Лазебник Л.Б.* Полиморбидность и старение // Клиническая геронтология, 2005. №12.
384. *Лазебник Л.Б.* Полиморбидность у пожилых // Сердце. 2007. № 7. С. 25–27.
385. *Лазебник Л.Б.* Старение и полиморбидность // Консилиум Медикум, 2005. № 12.
386. *Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н.* Возраст и клинические проявления болезней / Медицинская сестра, 2003, № 6.
387. *Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н.* Заболевания органов пищеварения у пожилых — Москва, 2003, 204 стр.
388. *Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н.* Доктор Боткин Сергей Петрович. М.: 2003. 89 с.
389. *Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Милюкова О.М.* Артериальная гипертония у пожилых / Боргес, М.: 2003. 256 с.
390. *Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И.* Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы // Consilium medicum. 2007. № 12. С.29–34.
391. *Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И.* Особенности клинической картины и диагностики при полиморбидности
392. *Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ли Е.Д.* Взаимосвязь эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда с суточным ритмом артериального давления у пожилых. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004. Т.3. №6. С. 47–51.

393. *Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Конев Ю.В.* Ишемическая болезнь сердца у пожилых / Боргес. М.: 2003. 287 с.
394. *Лазебник Л.Б.* Деонтология в гериатрии. *Врач*, 2005. №. 1. С.4–6.
395. *Лалис Г.А.* Активное долголетие: молодость и здоровье после 50 лет. СПб., 2003.
396. *Левина А.С.* Возрастная косметология. Ростов-на-Дону, 2000.
397. *Лемб М.* Биология старения. М., 1980
398. *Лесков А.* Как уберечь от переломов немолодых людей. *Сестра милосердия*, 2002. № 1.
399. *Лисицин Ю.П.* Основной вопрос медицины. Образ жизни. Общественное здоровье. Санология. / *Актовая речь 2 ноября 1987 г.* — М.: 2 МОЛГМИ им.Н.И.Пирогова, 1987.
400. *Лифляндский В., Нечаева Е.* Не стареть — это просто: Как прожить долго и без болезней. — СПб.: Респекс, 1999. 315 с.
401. *Лурия Р.А.* Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания. 4-е изд. — М.: Медицина, 1977. 112 с.
402. *Лучихин Л.А.* Коморбидность в ЛОР-практике // *Вестник оториноларингологии*, 2010; №2, С. 79–82.
403. *Макругиин А. В.* Как мог возникнуть механизм старческой инволюции // *Успехи геронтол.* 2001. Т. 7. С. 50–51.
404. *Малинова Л.И.* Старение и полиморбидность Саратов: Изд-во «Аквариус», 2007. 195 с.
405. *Мантэк Чиа, Мэниван Чиа. Нейгун: Искусство омоложения организма / Пер. с англ.* М., Киев: София, 2000. 320 с.
406. *Медведева Г.П.* Введение в социальную геронтологию. Воронеж, 2000.
407. *Мечников И.И.* Эподы оптимизма. М.: Наука, 1988. 328 с.
408. *Михайлова Е.С., Арьев А.Л., Цимбалитов А.В., Пихур О.Л., Гончаренко Е.Л.* Полиморбидность как отягощающий фактор стоматологических проблем у пациентов пожилого и старческого возраста *Клиническая геронтология*, 2008. № 7. С.12–21.
409. *Мушкамбаров Н.Н.* Геронтология in polemico. МИА, 2011. 472 с.
410. *Мякотных В.С., Оранский И.Е., Мохова Е.Т.* Проблемы старения. Екатеринбург: УТМА, 1999. 325 с.
411. *Мясищев В.Н.* Личность и неврозы. — Л.: изд-во ЛГУ, 1960. 426 с.
412. *Назаренко Г.И., Замиро Т.Н., Бычкова О.П., Кольченко О.Л., Лазебник Л.Б.* / Оценка риска тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. *Кардиология*, 2004. №6. С. 48–51.
413. *Насонова В.А.* Остеоартроз — проблема полиморбидности *Consilium medicum*, 2009. № 2. С. 5–8.

414. Настольная книга специалиста. Социальная работа с пожилыми. М., 1998.
415. *Неганова С.А.* Комплексная оценка нуждаемости лиц пожилого и старческого возраста в посторонней помощи в зависимости от состава семьи // Вестник. 1981. № 6.
416. *Недогода С.В.* Особенности диагностики и лечения артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста // Атмосфера. Кардиология. 2003. №1. С.21–25.
417. *Нефедова И.Л.* Организация медико-социальной помощи на дому лицам старше 60 лет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1991.
418. *Никитин Ю.П., Татарникова О.В., Черных Н.И.* Долгожительство в Сибири и на Дальнем Востоке: демографические и клинические аспекты. Новосибирск, 1999. 172 с.
419. *Нуллер Ю.Л.* Обзор психиатрии и мед. психологии// Москва. 1993. 1:29–37
420. *Ольбинская Л.И., Лазебник Л.Б.* Донаторы оксида азота./ Медицина, М. 1999, 247 с.
421. *Орлов А.Н.* О врачебной тайне. Избранные лекции по деонтологии. — Красноярск: Изд-во Красноярского ун-та, 1985.—112 с.
422. *Орлов В.Н.* Руководство по электрокардиографии. - М.:Медицина, 1984. 525 с.
423. *Орлокк К.* Нет — старению / Пер. с англ. — М.: КРОН-Пресс, 1998. — 231 с.
424. *Останин Б.В., Баскакова Ж.Ю.* В помощь пожилому человеку. С.-Пб., «Изд-во «Петрополис», 2001. Объем: 144 с.
425. *Островская И.В.* Психологические особенности профессионального общения медсестры с пациентами пожилого и старческого возраста. Медицинская сестра, 2003, № 6.
426. *Пархон К.И.* Возрастная биология. Бухарест: Меридианы, 1960. 348 с.
427. *Погодина А.Б., Газимов А. Х.* Основы геронтологии и гериатрии. 2007. М., 253 с.
428. *Подопригора Г.М.* Современные аспекты сестринского дела в гериатрии // Медицинская сестра. 2002. № 1.
429. *Полторанов В.В.* Руководство по медицинскому отбору и направлению больных на курорты и в местные санатории. М.: Профиздат, 1983.
430. Популярная энциклопедия пожилого человека / Под ред. Г.П. Котельникова, О.Г. Ковлева. Самара, 1997.
431. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Патарая В.А., Вышинская И.Д.* Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин различного возраста. Проблема эффективности и безопасности статинов // Кардиология. 2007. №11. С. 75–85.
432. *Процаев К.И., Ильницкий А. Н., Коновалов С.С.* Избранные лекции по гериатрии. СПб., Праймеврознак, 2008. 457 с.
433. *Пушкарев А.Л., Аринчина Н.Г.* Методика оценки качества жизни больных и инвалидов. Минск, 2000.
434. *Пушкова Э.С. с соавт.* «Тревожная кнопка» помогает пожилым // Медицинская сестра, 2005, № 6.

435. *Румянцев Г.И., Вишневецкая Е.Е., Козлова Т.А.* Общая гигиена. — М.: Медицина, 1985. 432 с.
436. *Рюбен К.* Антиоксиданты в борьбе с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, плохой памятью и процессами старения / Пер. с англ. — М.: КРОН-Пресс, 1998. 223 с. (Будьте здоровы). 7000 экз.
437. *Самсон В.И., Коломоец М.Ю.* Поликлиническая терапия. — Киев: Вища шк., 1985. 263 с.
438. *Самсонов М.А., Мещерякова В.А.* Питание людей пожилого возраста. — М.: Медицина, 1979. 80 с.
439. *Сидоренко Б.А., Савченко М.В., Преображенский Д.В.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертонической болезни // Кардиология. 2000. № 2. С. 74–82.
440. *Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Тхостов А.Ш.* Депрессии и коморбидные расстройства. М., 1997
441. *Соколинский В.Е., Соколинская В.А.* Кризис среднего возраста: Как победить усталость от жизни. - СПб.: Тимошка, 1999. 184 с. 10000 экз.
442. *Стадченко Н.А., Алисова Ю.М., Лаврова А.А.* Врачебно-трудовая экспертиза. — М.: Медицина, 1986. 238 с.
443. *Стаценко М.Е.* Возможность применения миокардиального цитопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // Кардиология, 2010, № 12 (10). С. 76–82.
444. *Стюарт-Гамильтон. Я.* Психология старения. Пер. с англ. яз. 3-е международное изд.. СПб.: Питер, 2002. 256 с.
445. *Сурнина О.Е.* Геронтология (медико-биологический и психологический аспекты) : учеб. пособие/ Екатеринбург: Изд-во ФГАОУ ВПО «Росс.гос. проф.-пед. ун-т», 2009. 234 с
446. *Тиблова А.У.* Восстановительная терапия психически больных позднего возраста. Л.: Медицина, 1992 . 187 с.
447. *Тополянский В.Д., Струковская Н.В.* Психосоматические расстройства. — М.: Медицина, 1986.
448. *Топчий Н.В.* Возможные решения проблемы полиморбидности при артериальной гипертензии путем применения ингибиторов АПФ // Русский медицинский журнал, 2010. № 22. С.1372–1378.
449. *Топчий Н.В., Голубева Н.А.* Особенности применения антибактериальных препаратов у пожилых пациентов в общей лечебной практике. Медицинская сестра, 2003, № 6.
450. *Транквиллитати А.Н.* Золотая осень жизни. М.: Физкультура и спорт, 2000. 157 с. — (Физкультура и здоровье).

451. *Тулчинский М.М.* Особенности социально-психологической работы с людьми позднего возраста. Психология в обучении социальных работников. Программы, технологии / Под. ред. С.А. Беличевой, В.С. Торохтия. М., 1998.
452. *Урланис Б.Ц.* Эволюция продолжительности жизни. М., 1978.
453. *Филатова С.А. с соавт.* Геронтология. М., 2005.
454. *Филленбаум Г.Г.* Здоровье и благополучие пожилых. Подходы к многоаспектовой оценке / ВОЗ, пер.с англ. М.: Медицина, 1987.
455. *Фролькис В.В., Мурадян Х. К.* Старение. Эволюция и продление жизни. Киев: Наукова думка, 1992. 336 с.
456. *Фролькис В.В., Мурадян Х.К.* Экспериментальные пути продления жизни. Л.: Наука, 1988. 248 с.
457. *Хавинсон В.Х., Анисицов В.И.* Пептидная биорегуляция и старение. СПб.: Наука, 2003. 223 с.
458. *Хавинсон В.Х., Коновалов С.С.* Избранные лекции по геронтологии. СПб.: 2009, 806 с.
459. *Хей Д.* Потеря слуха: Вопросы и ответы. М., 1998.
460. *Холостова Е.И.* Социальная работа с пожилыми людьми. Учебное пособие. М., 2002.
461. *Хрисанфова Е.Н.* Основы геронтологии: Антрополог. аспекты: Учеб. для вузов. М.: ВЛАДОС, 1999. 151 с.
462. *Чеботарев Д.Ф. и др.* Гериатрия: Уч.пособие. М.: Медицина, 1990. 240 стр.
463. *Чеботарев Д.Ф., Бойко В.И.* Уход за больным пожилым и старческого возраста. Киев, 1975.
464. *Шабалин В.Н.*Руководство по геронтологии. Москва изд. «Цитадель трейл» 2005., 676 с.
465. *Шелюженко А.А., Браиловский А.А.* Кожные болезни пожилого и старческого возраста. Киев, 1982.
466. *Шиллер Н., Осипов М.А.* Клиническая эхокардиография. 1994.
467. *Щепин О.П., Царегородцев Г.И., Ерохин В.Г.* Медицина и общество. — М.: Медицина, 1983. 390 с.
468. *Шукина Н.П.* Самопомощь и взаимопомощь в работе с пожилыми людьми. М., 2000.
469. *Шукина Н.П.* Самопомощь и взаимопомощь в системе социальной поддержки пожилых людей. М., 1999.
470. *Эльштейн Н.В.* Медицина и время. Таллинн: Валгус. 1990
471. *Эльштейн Н.В.* Общемецинские проблемы терапевтической практики. Таллинн: Валгус. 1983
472. *Эндрюс Г. Р.* Стратегические направления работы Международной ассоциации геронтологии // Успехи геронтол., 2001. Т. 8. С. 7–13.
473. *Этинген Л.Е.* Нормальная морфология старческого возраста. М., 2003. 256 с.

474. *Ярыгин В. Н. Мелентьев А. С.* Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 томах. ГЭОТАР-Медиа, 2008.
475. *Ястребов А.П., Мещанинов В.Н.* Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. Екатеринбург: Уральский следопыт, 2005. 220 с.
476. *Яцемирская Р.С., Беленькая И.Г.* Социальная геронтология: Учеб. пособие М.: Гуманитарно-издательский центр Владос; Московский государственный социальный университет, 1999. 224 с.

Справочное издание

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО

Лазебник Леонид Борисович
Вёрткин Аркадий Львович
Конев Юрий Владимирович
Ли Елена Дениновна
Скотников Антон Сергеевич

СТАРЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ВРАЧЕБНЫЙ ПОДХОД

Директор редакции *Е. Капъёв*
Ответственный редактор *О. Шестова*
Редактор *Н. Никольская*
Выпускающий редактор *А. Голомазова*
Художественный редактор *Ю. Щербаков*
Технический редактор *Л. Зотова*
Компьютерная верстка *М. Лазуткина*
Корректор *В. Чернявская*

ООО «Издательство «Эксмо»
123308, Москва, ул. Зорге, д. 1. Тел. 8 (495) 411-68-86, 8 (495) 956-39-21.
Home page: www.eksmo.ru E-mail: info@eksmo.ru

Өндіруші: «ЭКСМО» АҚБ Баспасы, 123308, Мәскеу, Ресей, Зорге көшесі, 1 үй.
Тел. 8 (495) 411-68-86, 8 (495) 956-39-21
Home page: www.eksmo.ru E-mail: info@eksmo.ru.

Тауар белгісі: «Эксмо»
Қазақстан Республикасында дистрибьютор және өнім бойынша
арыз-талаптарды қабылдаушының
өкілі «РДЦ-Алматы» ЖШС, Алматы қ., Домбровский көш., 3«а», литер Б, офис 1.
Тел.: 8 (727) 2 51 59 89,90,91,92, факс: 8 (727) 251 58 12 вн. 107; E-mail: RDC-Almaty@eksmo.kz
Өнімнің жарамдылық мерзімі шектелмеген.
Сертификация туралы ақпарат сайтта: www.eksmo.ru/certification

Өндірген мемлекет: Ресей
Сертификация қарастырылмаған

Сведения о подтверждении соответствия издания
согласно законодательству РФ о техническом регулировании
можно получить по адресу: <http://eksmo.ru/certification/>

Подписано в печать 22.10.2013. Формат 84x108 ¹/₁₆.
Гарнитура «NewtonCTT». Печать офсетная. Усл. печ. л. 33,6.

ISBN 978-5-699-68589-9



9 785699 685899 >

