

**А.Л. Верткин**

# **Коморбидный пациент**

**Из серии: Амбулаторный прием**

**Москва, 2015**

**Аркадий Львович Верткин** – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, руководитель Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи, заслуженный деятель РФ, член президиума Российского научного медицинского общества терапевтов

**Ховасова Н.О.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Белялов Ф. И.** - руководитель кардиоаритмологического центра, председатель Иркутского общества кардиологов, профессор кафедры геронтологии и гериатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Коморбидный пациент: Руководство для практических врачей /Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Белялов Ф.И.

Если приоткрыть завесу в кабинет участкового терапевта и взглянуть на входящих пациентов, то можно уловить себя на мысли, что в каждом случае врач сталкивается с проблемой коморбидной патологии. Недаром мы провозгласили термин: коморбидный пациент – «герой нашего времени!» Сегодня коморбидность - главная тема повсеместного обсуждения в медицинских кругах, самый востребованный материал для публикаций, клондайк для научных изысканий, но самое главное предмет ежедневной практической деятельности врачей амбулаторного врача. В данной книге, адресованной участковому врачу авторы предприняли попытку

сформировать основные клинические положения, особенности диагностики и лечения коморбидных пациентов.

## **Рецензия**

Сериал под названием: «Амбулаторный прием» продолжается новой книгой: коморбидный пациент. Первые 5 книг из этой серии уже стали неким бестселлером, что вполне объяснимо, поскольку авторы взяли на себя труд восполнить информационный «голод» для врачей амбулаторного звена. Фактически серия «Амбулаторный прием» восстанавливает после долгого перерыва некогда популярную «Библиотеку практического врача».

«Viam super vadet vadens» - дорогу осилит идущий. Так звучит известная латинская пословица, символизирующая о трудности врачевания, о профессионализме и образованности врачей и о проблемах, идущих рядом по той же дороге пациентов. Все это особенно актуально явствует на этапе амбулаторно-поликлинической помощи. Эта служба переживает сегодня очередной этап реформирования: компьютеризируются рабочие места участковых врачей, оптимизируется маршрутизация больных, в какой то мере усложняется документооборот и пр. Недаром в одном из своих выступлений министр здравоохранения В.И. Скворцова, подчеркивая ключевую роль терапевта поликлиники, вместе с тем указывает, что «из-за обилия бумаг у него (от ред.: терапевта) не остается времени на самое главное-на общение с пациентом». В то же время понимая, что дефицит времени не должен ухудшать качество медицинской помощи, надо концентрировать усилия для повышения образования врачей первичного звена. Профессиональный врач – залог успешности его работы.

Маршруты повышения образования достаточно разнообразны, однако, как показала практика лучшим является «доставка» знаний непосредственно в кабинет врачу. Для этого и создана новая серия книг «Амбулаторный прием», призванная для помощи участковому терапевту профессионально разобраться с наиболее частыми ситуациями на приеме больных в поликлинике.

Президент Российского научного медицинского общества терапевтов,  
академик РАН *Мартынов А.И.*

## **Введение**

Эта книга посвящена коморбидной патологии - малоизученному и малоизвестному вопросу внутренней медицины. Каждый врач хорошо знает, что пациент сегодня - это носитель нескольких заболеваний, каждое из которых может ухудшать состояние больного, повышать риски инвалидизации и смерти. Но вместе с тем, особенности медицинской статистики не позволяют судить о количестве подобных больных, поскольку все определяет основная патология, а другая – не учитывается. В отличие от многочисленных заболеваний коморбидность требует участие в ее диагностике и лечении разных специалистов, согласованного мнения экспертов, представляющих многие медицинские профессии. Вместе с тем, сегодня в авангарде медицинского отряда выступает врач общей практики, на долю которого и возложено сегодня решение сложных клинических задач, одной из которых и является коморбидная патология. Именно для них написана данная книга, в которой информационный раздел представлен клинико-морфологическим разбором конкретных пациентов с коморбидной патологией, предложены правила формулировки диагнозов и алгоритм диагностики и лечения.

Авторы приносят благодарность всему коллективу кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова, которые на протяжении многих лет занимаются вопросами коморбидных заболеваний, а также руководителям патологоанатомической службы городской клинической больницы №50 Департамента здравоохранения города Москвы профессору Зайратьянцу О.В. и Астаховой О.И. за огромную помощь в подборе материалов и его обработки.

## **Содержание**

1. Вместо предисловия – демонстрация больного с коморбидной патологией на амбулаторном приеме у терапевта
2. Коморбидность, «как много в этом слове...»
3. «Чем непонятнее зло, тем ожесточеннее и грубее борются с ним»
4. «Кто не рискует...»: факторы риска и развитие коморбидности
5. Методы оценки коморбидной патологии
6. Коморбидный пациент «герой» нашего времени
  - 1) сосудистая коморбидность
  - 2) коморбидность при ХОБЛ
  - 3) алкогольная поливисцеропатия
  - 4) хирургические пациенты с коморбидной патологией
  - 5) маломобильные пациенты еще одна «модель» коморбидности
7. Формулировка диагнозов при коморбидности
8. Лекарственный портфель коморбидного больного
9. Заключение

**Ключевые слова:** коморбидная патология, факторы риска, гипоксия, системное воспаление, коморбидность, артериальная гипертензия, ожирение, атеросклероз, алкогольная поливисцеропатия, хроническая обструктивная болезнь легких, корректоры метаболизма, статины

## **Сокращения:**

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГК – гипертонический криз

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – индекс курильщика

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛЖ – левый желудочек

МКБ – мочекаменная болезнь

НГН – нарушение гликемии натощак

НД – нежелательное действие

НК – недостаточность кровообращения

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПСА – простатспецифический антиген

СД – сахарный диабет

СМП – скорая медицинская помощь

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФЛ - фосфолипиды

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСВ – хроническое системное воспаление

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭОС – электрическая ось сердца

**Вместо предисловия – демонстрация больного с коморбидной патологией на амбулаторном приеме у терапевта**

Итак, на прием к участковому терапевту обратился пациент К., 68 лет, с жалобами на учащенное неритмичное сердцебиение, колющие боли за грудиной, головную боль, шаткость при ходьбе. В поликлинике пациент наблюдается более 10 лет, достаточно регулярно, состоит на диспансерном учете у терапевта и кардиолога. Имеет инвалидность 2 группы. Известно, что много лет страдает АГ с максимальными цифрами АД 180\110 мм.рт.ст, регулярно принимает эналаприл 10 мг в сутки, конкор 2,5 мг. В 2007 году перенес ОИМ со стационарным лечением, после чего рекомендован прием антиагрегантов, статинов. С 2009 года диагностирована постоянная форма ФП, рекомендован прием дигоксина, который пациент принимает

нерегулярно. Кроме того, пациент наблюдается урологом по поводу МКБ, ДГПЖ, принимает омник 0,4 мг. ПСА 6,2 нг\мл. Курит по 1\2 пачке сигарет в день. Алкоголем не злоупотребляет. Перенесенные операции: аппендэктомия, холецистэктомия (по поводу ЖКБ).

При расспросе оказалось, что ухудшение самочувствия отмечает в течение суток – появилось учащенное сердцебиение, головная боль, головокружение, шаткость при ходьбе. СМП не вызывал, обратился в поликлинику.

При осмотре участковый терапевт отметил повышение АД до 170\90 мм.рт.ст. и тахисистолию, в связи с чем была вызвана СМП, и пациент госпитализирован. В приемном отделении многопрофильного стационара после осмотра терапевтом состояние было оценено, как тяжелое в связи с тахиформой ФП и сердечной недостаточностью и пациент был госпитализирован в КРО с диагнозом:

Основной: ИБС: постинфарктный кардиосклероз.

Фон: Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск 4.

Осложнения: Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия. НК 2Б.

Сопутствующий: МКБ. ДГПЖ. Хроническая ишемия головного мозга. ЖКБ, холецистэктомия.

В КРО состояние также было оценено, как тяжелое. В сознании. Дезориентирован. ЧДД 18 в мин, в легких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧСС 150, ФП, дефицит пульса 10-12 уд. в мин. АД 150\100 мм.рт.ст. В связи с жалобами на головную боль, головокружение, тошноту и дезориентацию пациент был консультирован неврологом, который высказал предположение об инфаркте головного мозга, выполнена КТ, на которой выявлены признаки инфаркта головного мозга. Пациент был переведен в нейрореанимационное отделение, где на 4 сутки, несмотря на проводимое лечение, при нарастающих явлениях отека головного мозга и большой скончался.

На аутопсию труп был направлен с диагнозом:

Комбинированная патология:



Основной: 1. Инфаркт головного мозга в бассейне левой мозговой артерии

2. ИБС: постинфарктный кардиосклероз

Фон: Гипертоническая болезнь III ст, степень АГ – 3, риск ССО – 4.

Осложнения: Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия. НК 2.

Отек головного мозга.

Сопутствующий: ХОБЛ: хронический обструктивный бронхит, вне обострения.

МКБ. ДППЖ. ЖКБ. Холецистэктомия.

При аутопсии (рис.1-5) клинический диагноз был подтвержден.

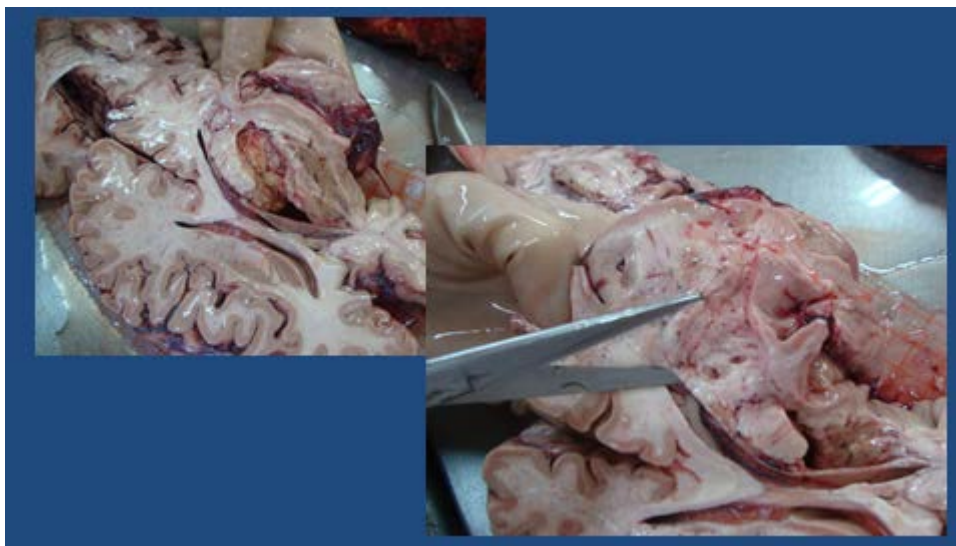


Рисунок 1. Инфаркт головного мозга



Рисунок 2. Постинфарктный кардиосклероз с хронической аневризмой ЛЖ



Рисунок 3. Застойная пневмония в нижней доле правого легкого



Рисунок 4. МКБ, камень левой почки



Рисунок 5. Гиперплазия предстательной железы

А вот еще один пример.

Пациент В., 64 лет, обратился в поликлинику к участковому терапевту с жалобами на повышение температуры тела до 37,5С, периодический малопродуктивный кашель с отхождением слизисто-гноной мокроты серо-желтоватого цвета, а также одышку. Известно, что он много лет страдает

ХОБЛ, регулярно наблюдается участковым терапевтом и пульмонологом поликлиники, неоднократно госпитализировался в связи с обострениями данного заболевания.. Злостный курильщик (1,5 пачки сигарет в день – около 30 лет). Регулярно пользуется ингаляционными глюкокортикостероидами («Беклазон» или «Фликсотид») и бронхолитиками («Беродуал») в форме дозированных аэрозольных ингаляторов. Настоящее ухудшение около 2-х суток, когда появилась лихорадка, усилился кашель, выросла одышка, мокрота стала гнойной. Самостоятельно принимал парацетамол, небулайзер с пульмикортом и лазолваном с положительным эффектом. Для коррекции терапии обратился к участковому терапевту.

Соеди перенесенных заболеваний: в 1969 году нефрэктомия справа по поводу апостематозного пиелонефрита, в 2008 году перенес ОИМ, имеет постоянную форму ФП, АГ и СД 2 типа. Регулярно принимает ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, антиагреганты, пероральные сахароснижающие препараты. Кроме того, страдает язвенной болезнью 12-перстной кишки, ЖКБ, МКБ, ДГПЖ. Регулярно принимает ингибиторы протонной помпы, спазмолитики.

При осмотре в поликлинике: состояние расценено, как средней тяжести. Одышка с ЧДД до 22 в мин. В легких дыхание жесткое, масса сухих хрипов, справа в нижних отделах выслушивается фокус мелкопузырчатых хрипов. ЧСС 100 уд. в мин, ФП. АД 130\85 мм.рт.ст. Выполнена рентгенография органов грудной клетки и выявлена пневмония. С диагнозом: внебольничная нижнедолевая правосторонняя пневмония. ХОБЛ в стадии обострение пациент был госпитализирован.

В стационаре при осмотре состояние тяжелое за счет интоксикации и бронхообструкции. Контактен, адекватен, ориентирован. Гиперстеник. Кожные покровы чистые, обычной влажности. Температура тела 38,4 С. Пастозность голеней. Легкий цианоз лица, туловища и конечностей. Лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка гиперстеническая. Межреберные промежутки расширены. ЧДД до 22 в минуту. В легких при аускультации 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. АД 160/90 мм.рт.ст., ЧСС 130 ударов в минуту, ФП. Дефицит пульса до 30 ударов в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный.

Систолический шум над аортой. Живот увеличен в объёме за счет подкожной жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени на 2 см выступает из-под края правой реберной дуги. Селезенка не увеличена. По тяжести состояния пациент был госпитализирован в реанимационное отделение с диагнозом:

Основной диагноз:

1. ХОБЛ, хронический гнойный-обструктивный бронхит, обострение.

Эмфизема легких. Пневмосклероз.

2. ИБС, постинфарктный кардиосклероз.

Фон: Ожирение III степени. Сахарный диабет 2 типа, тяжёлое течение, субкомпенсация. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 ст, риск. 4.

Осложнения: ДН II степени. Отёк головного мозга. Гипоксическая энцефалопатия с эпизодами неадекватного поведения. Хроническое лёгочное сердце. НК II А. Постоянная форма мерцательной аритмии. Рецидивирующая ТЭЛА с развитием инфарктной пневмонии. Диабетическая нефропатия, хронический пиелонефрит единственной левой почки. ХПН, латентная стадия. Эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

Сопутствующие: Атеросклероз аорты со стенозом её устья, артериолонефросклероз. Нефрэктомия справа по поводу апостематозного пиелонефрита (1969 г.). Мочекаменная болезнь, камень левой почки.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. ЖКБ, хронический калькулёзный холецистит.



В отделение реанимации, несмотря на проводимую терапию, нарастали явления интоксикации, дыхательной недостаточности, отека головного мозга, что привело к летальному исходу.

При аутопсии (рис. 6-13) диагноз был подтвержден:

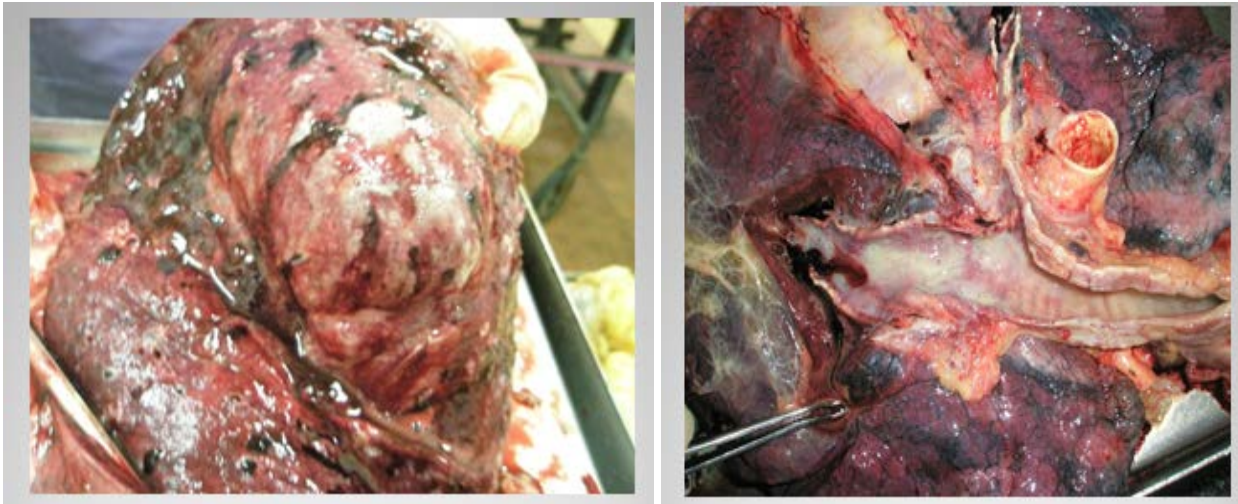


Рисунок 6. ХОБЛ. Хронический гнойно-обструктивный бронхит, обострение

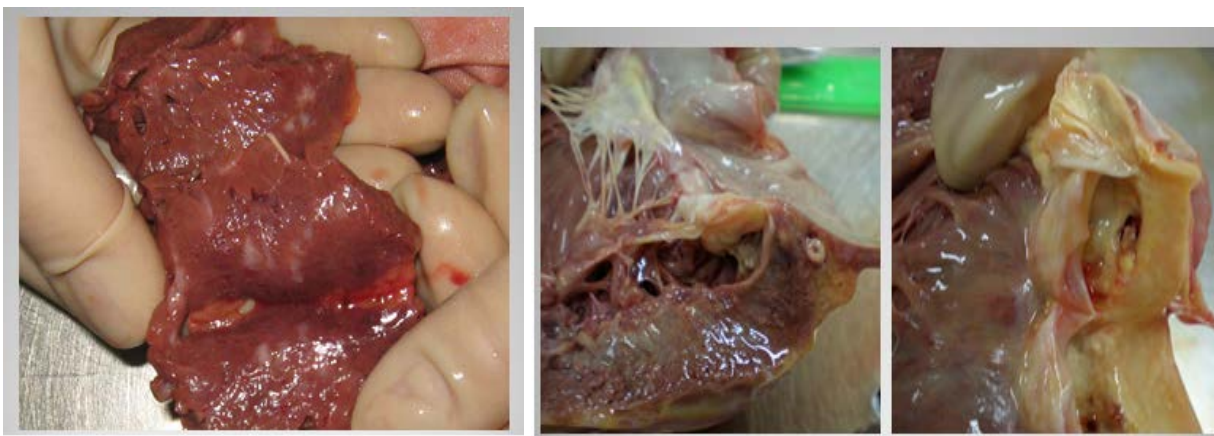


Рисунок 7. Постинфарктный кардиосклероз. Атеросклероз коронарных артерий



Рисунок 8. Хроническая аневризма верхушки сердца

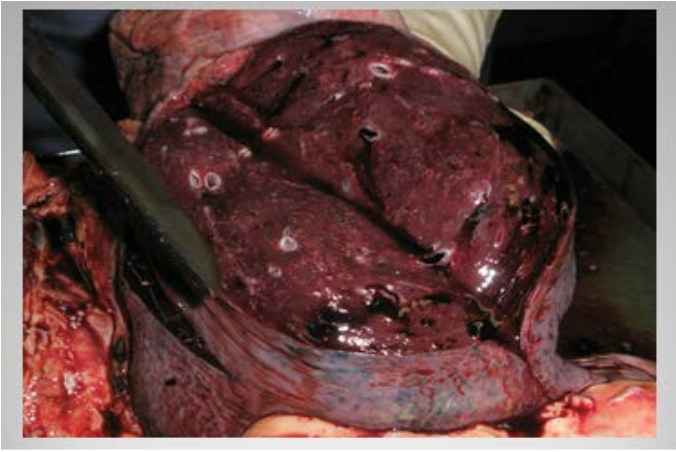


Рисунок 9. Пневмония в нижней доле правого легкого



Рисунок 10. Отек головного мозга

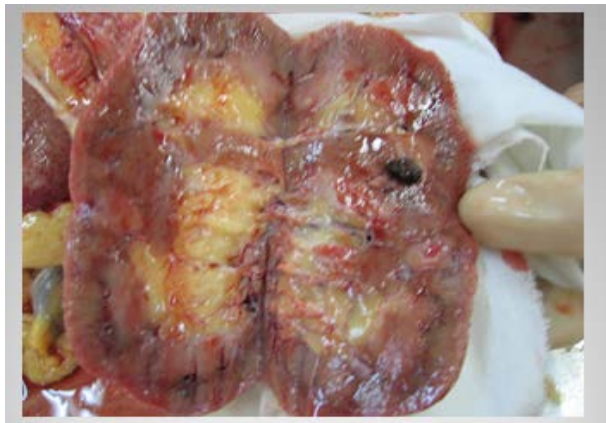
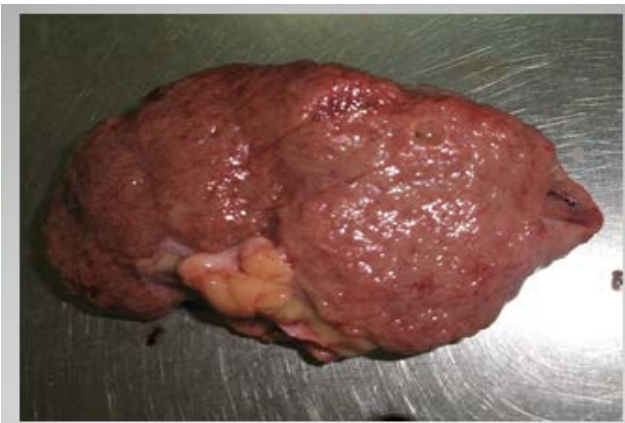


Рисунок 11. Нефроангиосклероз. МКБ. Камень левой почки



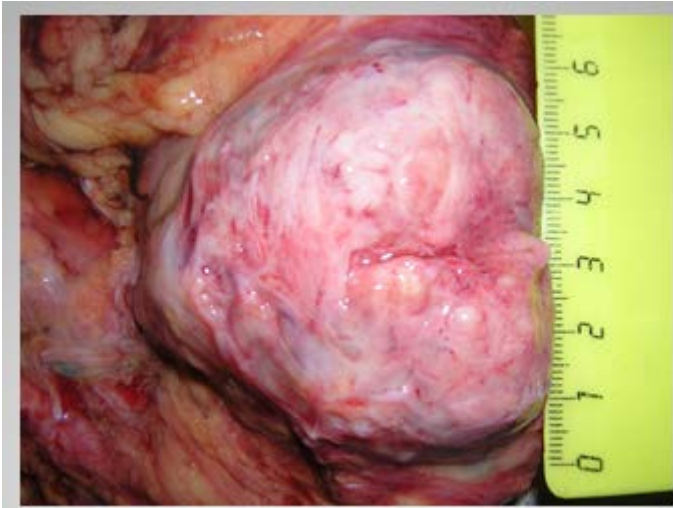


Рисунок 12. ДГПЖ



Рисунок 13. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит.

Что же объединяет эти 2 случая?

В первом наблюдении – сосудистый, во втором – легочный больной. Оба мужчины, имеющие длительный анамнез разных заболеваний (не менее 5), которые следует трактовать, как коморбидность. Именно о коморбидности и пойдет речь далее.

Наличие одного заболевания у пациента, особенно пожилого возраста, - сегодня редкое явление. Гораздо чаще встречается сочетание двух и более нозологических единиц. Однако, современные тенденции узкой специализации привели к тому, что врачи консультируют больного по

отдельным органам и системам. Как сказал К. Прутков: «Специалист подобен флюсу – полнота его одностороння». Вместе с тем, в век тотальной распространенности коморбидной патологии требуется интегральная оценка состояния больного.

### **Коморбидность, «как много в этом слове...»**

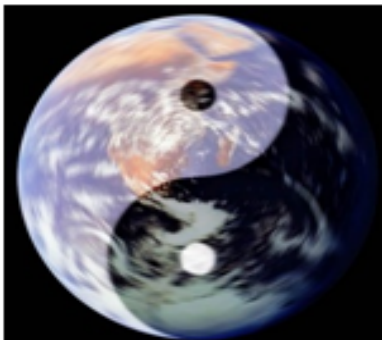
Итак, как явствует из приведенных примеров, а они, повторяем, не есть исключение из правил, сегодня портрет пациента терапевта поликлиники представлен комбинацией различных заболеваний.

Возникает вопрос: это просто сумма болезней или каждая нозологическая единица влияет на другую, изменяя патоморфоз, способствует росту полипрагмазии и негативного прогноза?

Эта дискуссия длится многие века. Гипотеза, что отдельных болезней нет, необходимо рассматривать организм в целом, учитывать ранее перенесенные болезни, сопутствующую патологию, знать факторы риска, прогноз и потенциальные осложнения и др. появилась давно.

Еще в Древнем Китае зародилась народная медицина, использовавшая комплексный подход к лечению организма, всестороннюю диагностику заболеваний в купе с общим оздоровлением организма и единением его с природой (рис.14).





**Основу древней китайской медицины составляет учение о двух противоположных началах Инь и Ян. В человеческом организме в целом и в каждом органе существуют в отдельности. «Плотные органы» (печень, сердце, перикард, селезёнка, лёгкие, почки) относятся к Инь, а полые органы (желчный пузырь, мочевой пузырь, тонкий и толстый кишечник, желудок, «три обогревателя» или «три части туловища») – к Ян. Инь и Ян должны быть уравновешены и в природе, и в обществе, и в человеческом организме**

Рисунок 14. Философия китайской медицины

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 её 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 (рис.15).



Для того, чтобы стать врачом, необходимо было учиться не меньше десяти лет и столь интенсивно, что ученик переселялся в дом своего учителя и успевал навещать родителей всего несколько раз в году.

При лечении врачи Вавилонии учитывали не только возраст и другие индивидуальные особенности организма пациента, но даже то, от каких недугов страдал его родственник

## Рисунок 15. Медицина Вавилонии и Средней Азии

Таким образом, многие поколения врачей пропагандировали целесообразность комплексного подхода в выявлении болезни и исцелении больного.

Русская медицинская школа словами М.Я. Мудрова провозгласила принцип ведения соматических больных: *«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 орган, его силы»*.

Ясность в трактовке комбинированной патологии появилась во второй половине 20 века, когда в 1970 году американский ученый, эпидемиолог, А.Р. Feinstein впервые ввел понятие коморбидности (лат. *co* - вместе, *morbus* - болезнь): наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него [1].

Явление коморбидности профессор Feinstein продемонстрировал на примере соматических больных острой ревматической лихорадкой,

обнаружив худший прогноз у пациентов страдающих одновременно несколькими заболеваниями.

В дальнейшем коморбидность была выделена в качестве отдельного научно-исследовательского направления. Ученые Н.С. Kraemer и M. van den Akker дали свое определение: коморбидность это два и более патологических синдромов или заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени (Akker M., 1996) [2, 3, 4].

Согласно этим представлениям на развитие коморбидности влияют многочисленные факторы, среди которых выделены главные: хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экология, генетическая предрасположенность [4].

Следующим этапом в изучении коморбидности были обозначены виды коморбидности: транссиндромальная, транснозологическая и хронологическая. Первые два варианта представляет собой сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой, а последний - требует их временного совпадения.

У коморбидности имеется множество синонимов: полиморбидность, мультиморбидность, мультифакториальные заболевания, полипатия, соболезненность, двойной диагноз, плюрипатология и т.д.

Итак, последовательное изучение коморбидности внесло определенную ясность не только в трактовке данного термина, но и в понимании ее сути, обусловленной анатомической близостью, единым патогенетическим механизмом формирования и причинно-следственной связью появления клинических вариантов и осложнений.

Благодаря клинико-морфологическому анализу можно выделить как минимум 5 вариантов коморбидности.

*Причинная коморбидность* вызвана параллельным поражением различных органов и систем, обусловленное единым патологическим агентом, например алкоголем [5], курением или ожирением (рис. 16).



Рисунок 16. Алкогольная поливисцеропатия как пример причинной коморбидности: цирроз печени, ЖКК, алкогольная нефропатия, варикозное расширение вен пищевода, алкогольная кардиомиопатия, алкогольная энцефалопатия

С проблемой злоупотребления алкоголем ситуация обстоит не лучше, чем с курением. Как сказал У. Гладстон: «Алкоголизм делает больше опустошения, чем три исторических бича вместе взятые: голод, чума и войны». По данным Министерства здравоохранения, каждый гражданин России сегодня в среднем за год потребляет 14 литров алкоголя. Между тем ВОЗ считает, что уже 8 литров алкоголя на 1 человека в год - это предел, который угрожает генофонду любой нации. ВОЗ в 2009 г. перечислены 10 основных причин смертей в России, среди которых по-прежнему лидирующие позиции занимают ССЗ. Такова же картина и в США. Но примечательно другое: заболевания печени, в числе которых велика роль алкогольного поражения, в России занимают 7 место по количеству смертей в год, а в США только 19.

«Человек, который не курит и не пьёт, поневоле вызывает вопрос: а не сволочь ли он?», - любил говаривать Антон Павлович Чехов. Однако каждый

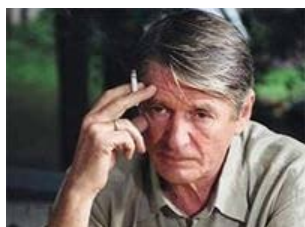
раз, видя проявления какой-либо зависимости, он вспоминал своего спившегося брата Николая. Но, постойте, каким же словом, в таком случае нужно называть тот асоциальный слой нашего общества и его яркого представителя, который постоянно курит и даже не задумывается – правильно ли он делает?

Для количественной оценки курения существует ИК, равный количеству выкуриваемых сигарет в день, умноженного на 12. «Злостным курильщиком» считается человек с ИК более 200. Данный индекс позволяет прогнозировать осложнения, ассоциированные с курением. Так, курение увеличивает риск ОИМ от 40% (при выкуривании от 1 до 5 сигарет в день) до 900% (при выкуривании 2 пачек сигарет в день) по сравнению с некурящими. У злостного курильщика смерть от дыхательной недостаточности наступает намного раньше, чем у человека, который никогда не курил. Курение – причина смерти каждого десятого жителя планеты [18].

«История учит нас тому, что мы у нее ничему не учимся». Иначе и не скажешь, глядя на примеры известных всем нашим великим соотечественникам, умерших от рака легких в результате курения сигарет (рис. 17).

		<p><b>Ролан Быков.</b> Советский и российский киноактер, театральный актер, кинорежиссер, сценарист Скончался в возрасте 68 лет от рака легких.</p>	
<p>Марк Бернес, 58 лет, рак легких.</p>			<p><b>Борис Пастернак.</b> Русский писатель, один из крупнейших поэтов XX века. Умер от рака легкого в возрасте 70 лет</p>
<p>Лев Яшин, 60 лет, рак лёгких.</p>			





Александр Абдулов,  
54 года, рак легких.

«Четыре месяца боли. Я просто устал... Люди, делайте что хотите, только не курите...»

Рис. 17 Примеры известных людей, умерших от рака легкого в результате длительного курения.

И подобные примеры, раскаявшихся людей бесчисленны. Предлагаем ознакомиться с банальной историей двоих больных с одинаковыми раковыми диагнозами. Первый пациент – злостный курильщик, второй – категорически не приемлет курение и всю жизнь боролся с ним. Первый убежден, что его фатальный диагноз не связан с курением: «Ведь не у всех же курящих развивается рак, и ведь не все же раковые больные курят!», - безапелляционно восклицает он. В то же время, второй пациент уверен, что страшной болезнью его «наградили» именно окружающие с сигаретами: «Я может быть и в больницу-то никогда не попал бы если бы не эти курильщики!». Однако, насколько примитивно представление о курении, как о факторе риска рака легкого.

«У него повторился приступ грудной жабы. Через несколько дней началось сильнейшее удушье. А с ним тоска, страх смерти, обрывочные мысли о детях, о незаконченных работах... Воздуху все меньше, и грудные боли все нестерпимее. Стало отдавать в лопатку, тянуть ногу, нестерпимо заболела рука. Самое трудное — отсутствие дыхания, темнело в глазах, выступал пот. Казалось, приближается смерть». Так описал последние дни жизни крупнейшего терапевта С.П. Боткина, умершего от инфаркта миокарда А.П. Чехов



Умирая в 57 лет заядлый курильщик С.П. Боткин сказал: «Если бы я не курил, то прожил бы ещё 10-15 лет...»

Итак, несколько десятилетий назад курение ассоциировалось преимущественно с заболеваниями органов дыхания, сегодня – это целая палитра болезней: кардио- и цереброваскулярные, ХОБЛ, онкологические заболевания различной локализации, в общем – типичный пример коморбидности.

А вот и другие малоизвестные факты. Например, тахикардия, вызываемая никотин-обусловленной активацией симпато-адреналовой системы, на сегодняшний день является независимым фактором риска развития острого коронарного синдрома и повышенного риска сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, никотин приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, что приводит к нарушению выработки ряда биологически активных веществ и нарушению патогенетических основ кардиологических заболеваний. У курильщиков атеросклеротические повреждения сосудистой стенки более выражены, чем у некурящих людей, а, к тому же, прогрессируют у первых сильнее. Доказано, что риск развития летального исхода напрямую зависит от количества выкуриваемых в сутки сигарет. Такая же ситуация обстоит и с инфарктом миокарда: 5 выкуренных сигарет в день увеличивает риск на 40%, 1 пачка (20 сигарет) в день – на 400%, 2 пачки (40 сигарет) в день – на 900%.

Из всего можно сделать один вывод: курение это самое типичное коморбидное состояние.

Ожирение – это серьезное хроническое (обменное или гормональное) полиорганное заболевание, которое характеризуется отложением жира,

увеличением массы тела за счёт жировой ткани и приводит к таким последствиям как СД второго типа и ССЗ.

Существует две формы нарушения эмоциогенного пищевого поведения, которое может привести к ожирению. Первая форма - «синдром ночной еды». Характеризуется сочетанием отсутствия аппетита по утрам и вечерним или ночным повышенным аппетитом. Некоторые диетологи утверждают, что каждый третий толстый человек устраивает себе перекусы в вечернее и ночное время (<30%). Вторая форма – компульсивное пищевое поведение. В его основе лежат повторяющиеся эпизоды значительного переедания. При этом в такие периоды полностью теряется самоконтроль над количеством и скоростью поглощения пищи. Характерно, что данные эпизоды продолжаются в среднем несколько часов и наблюдаются два и более раз в неделю, особенно часто случаются в моменты эмоциональных стрессов, тревог и депрессий. Такая форма нарушения пищевого поведения при ожирении встречается у 25% пациентов, чаще у женщин.

Совершенно не понятна низкая частота диагностики ожирения. При том, что она совершенно проста и основывается на измерении окружности талии и бедер (в норме ОТ\ОБ у мужчин меньше 1, у женщин – меньше 0,85) или расчета ИМТ.

ИМТ — величина, позволяющая оценить степень соответствия массы тела человека и его роста и определить, является ли масса тела недостаточной, нормальной или избыточной. В норме ИМТ равен 18-25, при ИМТ менее 18 диагностируется недостаточная масса тела, а при ИМТ 25-30 – избыточная. Если ИМТ 30-35 – это ожирение 1 степени, ИМТ 35-40 – ожирение 2 степени, а ИМТ более 40 – ожирение 3 степени.

Определение ИМТ – это не праздный интерес, а возможность определения прогноза для жизни пациента. Так, при ИМТ 22,5-25 кг\м<sup>2</sup> смертность является минимальной. Тогда как каждые дополнительные 5 кг\м<sup>2</sup>



увеличивают смертность в целом на 30%, от ССЗ – на 40%, вследствие СД, патологии почек и печени - на 60-120%, вследствие рака – на 10%. По данным ВОЗ до 60 лет доживают только 60% людей с избыточной массой тела, до 70 лет - лишь 30%, до 80 лет - всего 10%.

Однако, несмотря на грозные прогнозы, наши данные свидетельствуют, что рутинно ожирение в стационаре диагностируется лишь в 40%, в поликлинике – в 34%. Но при активном выявлении цифры получаются совершенно другими. Доказательством этого факта стали скрининговые исследования, проведенные нами в одной из поликлиник Москвы. В течение двух недель посетителям поликлиники было предложено определить их ИМТ. Оказалось, что из 557 посетителей поликлиники, которые прошли измерения веса, роста и объема талии, нормальную массу тела имели лишь 138 человек (24,8%), 419 (75,2%) страдали различными формами ожирения, в том числе 1 степени – 128 пациентов, 2 степени - 83 и 3 степени - 59, еще 149 - имели избыточную массу тела

Полученные данные подтверждаются и на аутопсии: распространенность ожирения составляет 84%, которое в 2 раза чаще встречается у женщин. Висцеральное ожирение, наряду с нефроангиосклерозом и генерализованным атеросклерозом (рис. 18) являются морфологическими критериями метаболического синдрома, тем самым представляя коморбидную патологию.

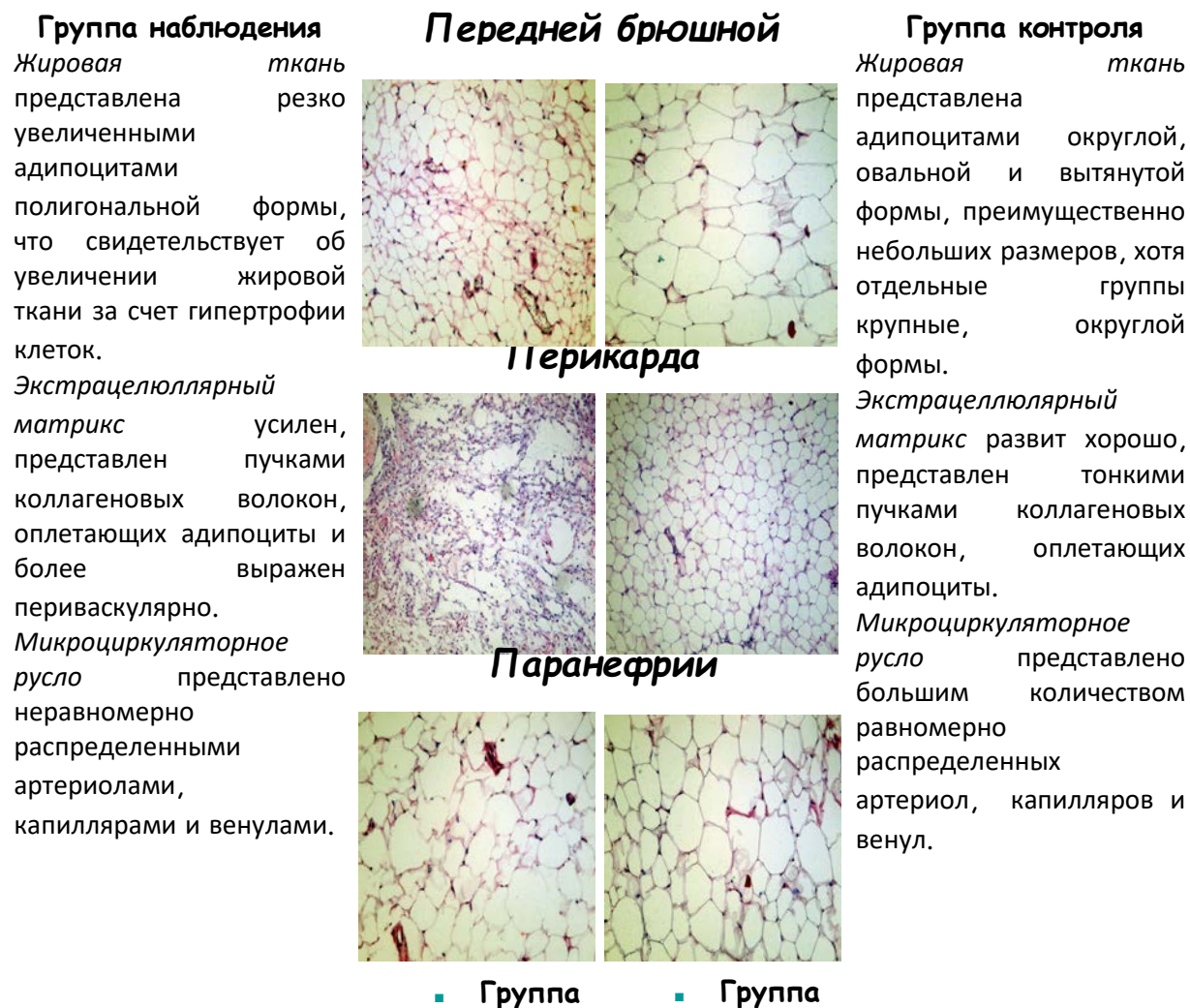


Рис. 18 Сравнительная характеристика жировой ткани брюшной стенки, перикарда, паранефрии при ожирении и при нормальной массе тела

*Осложнённая 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 ХПН вследствие гипертонической болезни, развитие ОНМК в результате осложненного гипертонического криза или гнойно-септические осложнения с вовлечением различных органов у больных СД 2 типа (рис.19).

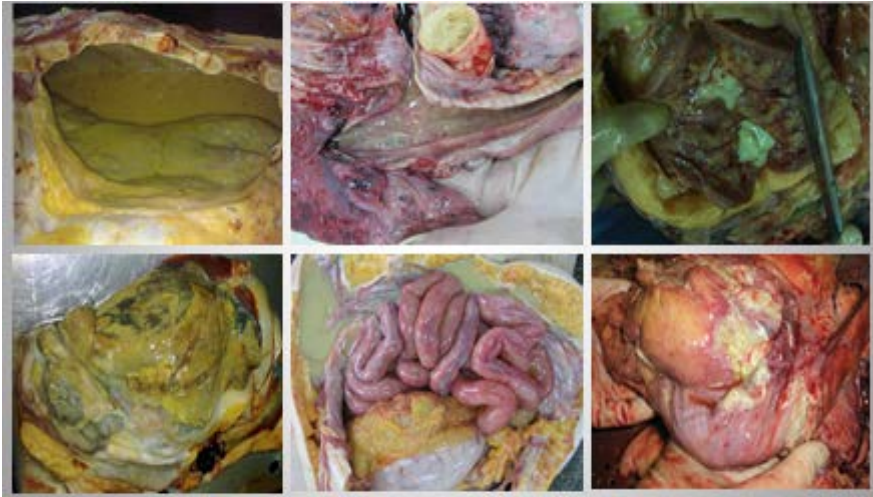


Рисунок 19. Гнойно-септические осложнения при СД 2 типа как пример осложненной коморбидности

*Ятрогенная коморбидность* проявляется при вынужденном негативном воздействии врача на пациента, при условии заранее установленной опасности той или иной медицинской процедуры. Широко известен лекарственный гепатит в результате лечения туберкулеза легких или полиорганные осложнения у больных длительное время получающих терапию системными гормонами (рис. 20).

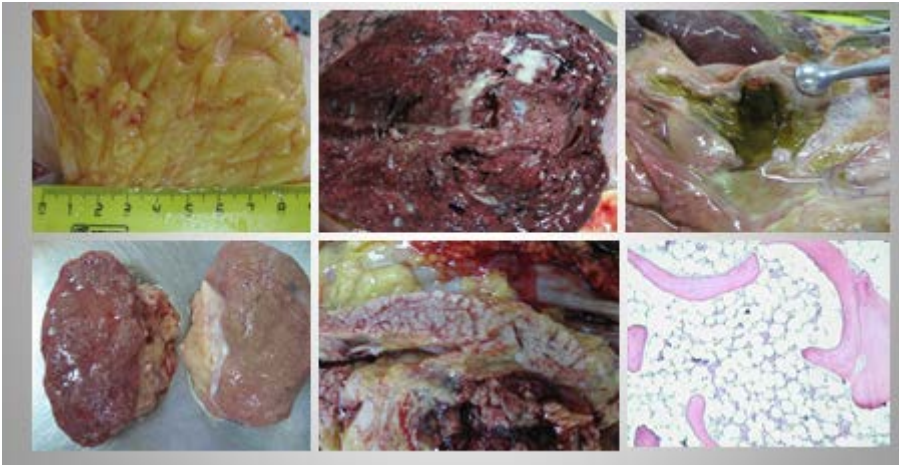


Рисунок 20. Осложнения при длительной системной глюкокортикоидной терапии ревматоидного артрита как пример ятрогенной коморбидности: ожирение, абсцедирующая пневмония, апостематозный пиелонефрит

*Уточнённая коморбидность* предполагает наличие единых патогенетических механизмов развития заболеваний, составляющих данную комбинацию. Примерами этого вида коморбидности служат развитие полиорганных изменений у больных с мультифокальным атеросклерозом (рис. 21).



Рисунок 21. Развитие острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки ЖКТ у пациента с ПИКС и генерализованным атеросклерозом как пример неуточненной коморбидности.

Примером, так называемой «случайной» коморбидности, является сочетание ИБС и ЖКБ или же 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 (рис. 22).



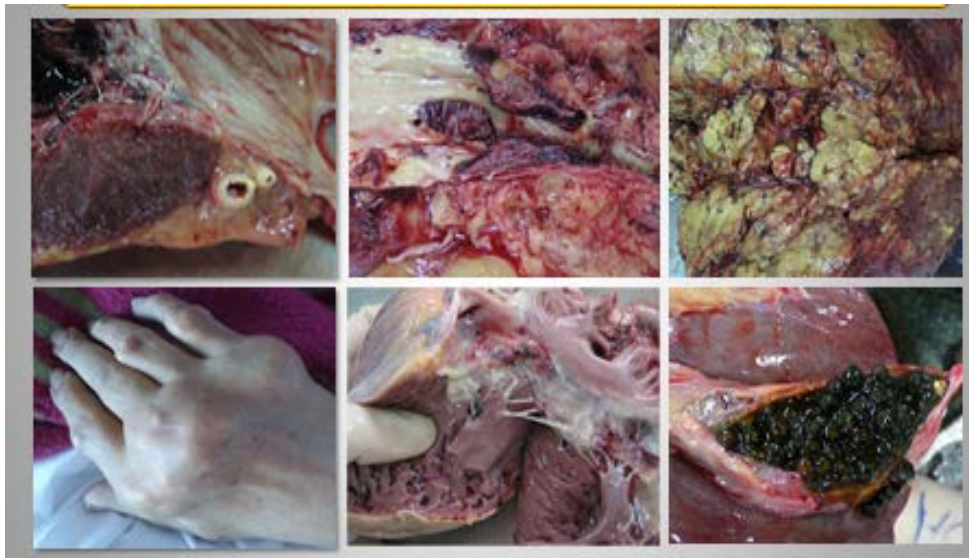


Рисунок 22. Сочетание ИБС, рака тела матки, ревматоидного артрита и ЖКБ как пример случайной коморбидности

Коморбидность - состояние неоднородное, в котором выделяют три формы взаимовлияния заболеваний друг на друга: синтропия («взаимное притяжение») – сочетание двух и более патологических состояний с общими этиопатогенетическими механизмами; дистропия («взаимное отталкивание») - невозможность сочетания определенных болезней и нейтропия («нейтральное состояние») - случайное сочетание болезней. Примерами синтропии являются сердечно-сосудистый континуум, метаболический синдром, сочетание ХОБЛ и ИБС. К дистропии можно отнести сочетание туберкулеза легких и бронхиальной астмы или сахарного диабета 1 типа и язвенной болезни.

Итак, коморбидность это 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.

**«Чем непонятнее зло, тем ожесточеннее и грубее борются с ним»**

Выделяют две основные роли коморбидности – это клиническая и экономическая. По порядку о каждой из них.

*Клиническая роль коморбидности*

Клиническая роль коморбидности характеризуется несколькими позициями:

1. Широкая распространенность у больных, увеличивающаяся с возрастом.

Коморбидность затрагивает большинство пациентов. По данным зарубежных ученых распространенность коморбидности составляет от 21% до 98% [6]. Было выяснено: чем старше пациент, тем чаще регистрируется коморбидная патология. У больных молодого возраста (18 - 44 лет) частота коморбидности составляет 69%, увеличивается до 93% среди лиц средних лет (45 - 64 лет) и достигает 98% – у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет). Авторы данной книги, основываясь на материалах более трёх тысяч патологоанатомических секций больных (средний возраст  $67,8 \pm 11,6$  лет), госпитализированных в связи с декомпенсацией хронического заболевания, определили распространенность коморбидности, которая составила 94,2% [7]. Более аргументированные сведения приведены О.В. Зайратьянцем, который по данным более 600.000 аутопсий, проведенных в ЛПУ взрослой сети Москвы в течение 20 лет, отмечает не просто высокую распространенность коморбидности, но и ее ежегодный рост (рис. 23).

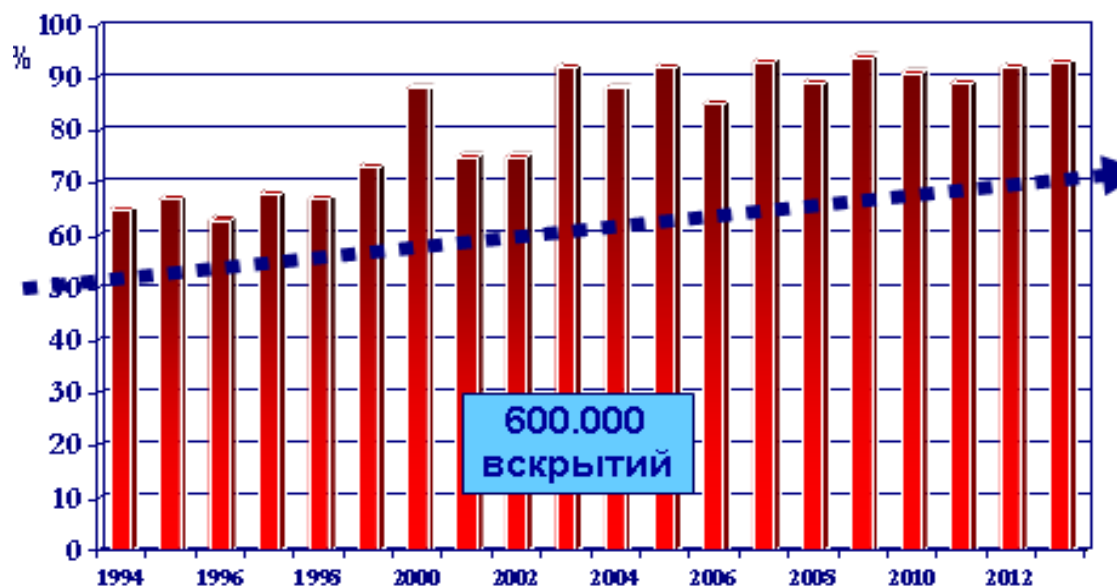


Рисунок 23. Рост случаев коморбидной патологии по данным аутопсий

К тому же с возрастом увеличивается и число хронических заболеваний от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 – у стариков [8, 9] (рис.24). Наиболее часто в практике врача встречаются комбинации из двух и трёх нозологий, но

в единичных случаях (до 2,7%) у одного пациента сочетаются до 6 - 8 болезней одновременно – индекс коморбидности [10]. Таким образом, коморбидность является массовым явлением, затрагивающим практически каждого пациента, особенно пожилого возраста.



Рисунок 24. Возраст и коморбидность

2. Коморбидность видоизменяет классическую клинику течения заболеваний, утяжеляет состояние больных, удлиняет диагностический процесс и усложняет лечение больных.

Коморбидность — это не просто механическая сумма нескольких нозологий, а определенное взаимодействие болезней, приводящее к возникновению нового патоморфологического состояния и формирующее в итоге новую болезнь с индивидуальными клиническими проявлениями, что требует персонализированной терапии (рис.25).



Рисунок 25. Взаимодействие отдельных нозологий в структуре коморбидности

Измененный патоморфоз, нередко, приводит к расхождению клинического и патологоанатомического диагнозов при коморбидной патологии [11, 12]. Так, из 3500 протоколов аутопсий пациентов с коморбидной патологией в 14,5% случаев имело место расхождение диагнозов. Основными нераспознанными заболеваниями были цереброваскулярные (28,6%) и кардиоваскулярные (20,6%), а также злокачественные новообразования (18%). Объективные причины (ошибки I категории) при расхождении диагнозов, выявленные в 62,2% случаев, доминируют над субъективными причинами (ошибки II категории), которые обнаружены в 37,8% случаев. Ошибки I категории в 28,3% были связаны с тяжестью состояния больного, в 23% кратковременностью пребывания в стационаре, в 10% с трудностью диагностики. При этом большее количество расхождений клинико-патологоанатомических диагнозов приходится на 1-е сутки пребывания больных в стационаре.

3. Коморбидность – независимый фактор риска летального исхода. Накопленные данные показывают, что коморбидность определяет прогноз заболевания и жизни, увеличивая вероятность летального исхода. Так, при



наличии 3-4 заболеваний риск смерти составляет 25%, при увеличении числа нозологий более 5 риск смерти достигает уже 80% [13, 14, 15] (рис.26).

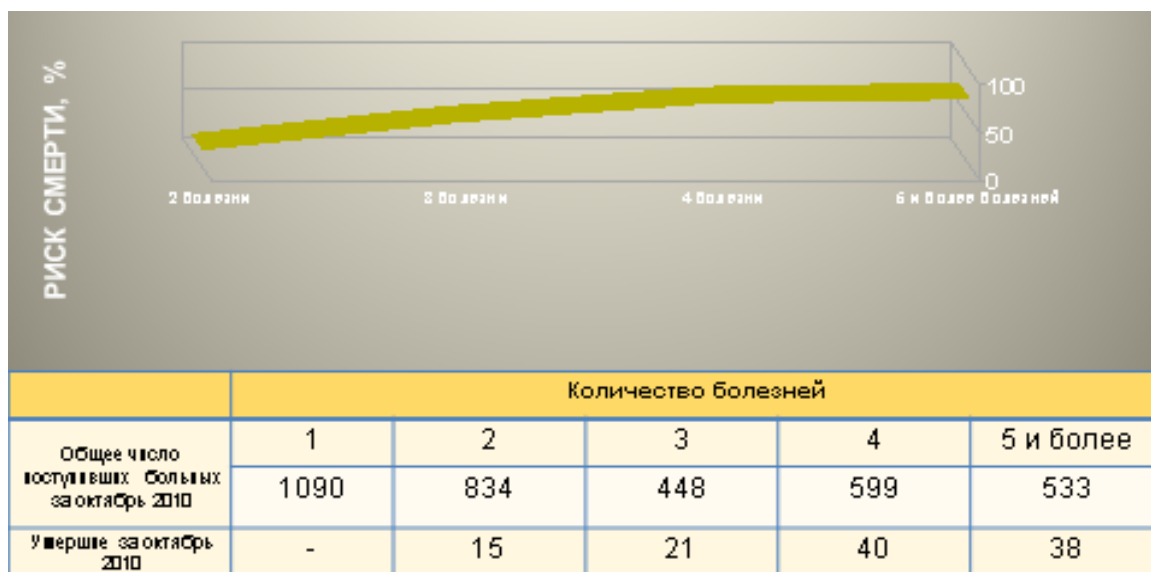


Рисунок 26. Увеличение риска смерти в зависимости от количества болезней в структуре коморбидности

К примеру, летальность при желудочно-кишечном кровотечении, в целом не превышающая 10%, у больных пожилого возраста с отягощенным коморбидным статусом достигает 30%. А в исследовании, проведенном в США, было включено 196 больных раком гортани и показано, что выживаемость пациентов с различными стадиями рака гортани различается в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности. На первой стадии рака выживаемость составляет всего 17% и 83%, соответственно, при наличии или отсутствии коморбидности, на второй - 14% и 76%, на третьей - 28% и 66%, а на четвертой - 0% и 50%, соответственно.

Таким образом, наличие коморбидной патологии определяет неблагоприятный прогноз для пациента.

#### 4. Вынужденная полипрагмазия

Сочетанные заболевания требуют назначения большого числа лекарственных препаратов. Это, безусловно, повышает риски осложнений,

связанных с полипрагмазией, увеличивая материальные затраты пациентов и снижая их комплаенс.

По данным Л.Б. Лазебника, пациенты старше 60 лет в среднем ежедневно принимают 5,8 лекарственных препаратов. Причем, чем старше становится пациент, увеличивается и число принимаемых препаратов: к 80 годам их количество достигает уже 8 (рис.27).

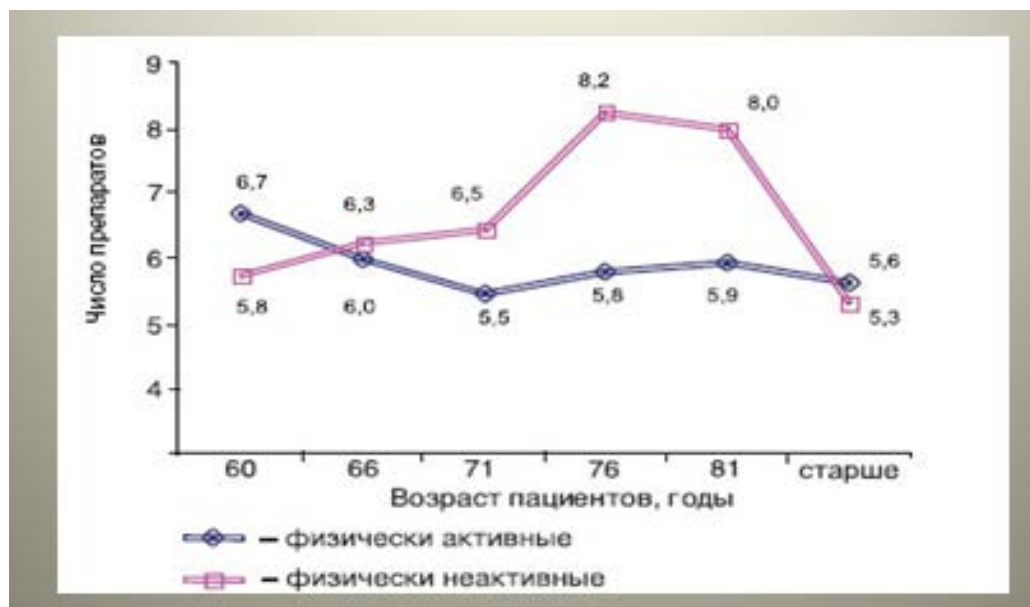


Рисунок 27. Среднее число лекарственных препаратов, ежедневно принимаемых пожилыми пациентами

Количество принимаемых лекарственных препаратов увеличивается и с числом заболеваний (рис.28).

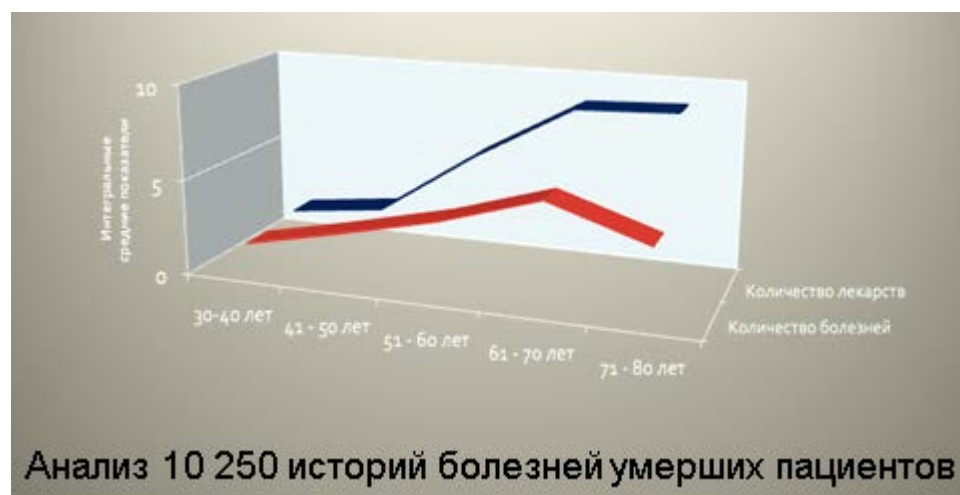


Рисунок 28. Зависимость числа лекарственных препаратов от числа болезней

А в итоге, увеличение количества препаратов приводит к снижению интегрального показателя их эффективности (рис. 29).

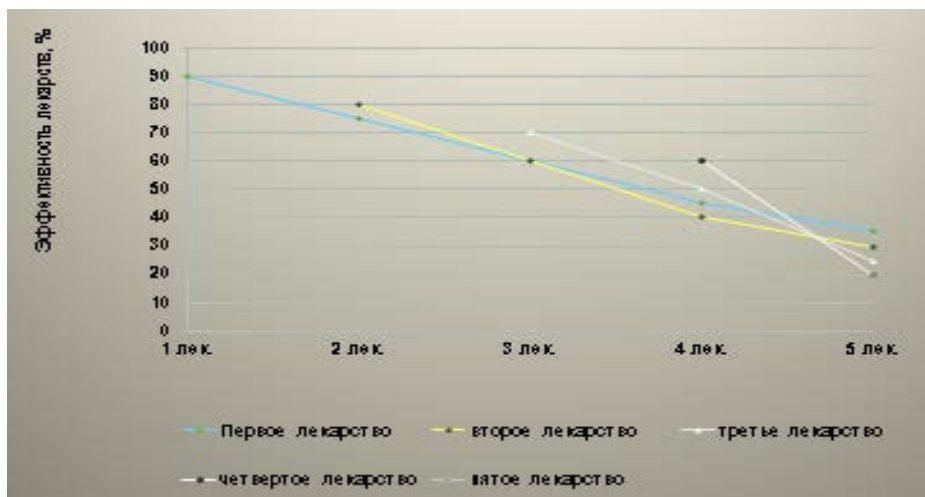


Рисунок 29. Эффективность лекарственных препаратов при полипрагмазии

Эффективность политерапии снижается и при игнорировании известных лекарственных взаимодействий. Так, в 20–30% случаев пациенты с АГ принимают одновременно с гипотензивными препаратами еще и НПВП, которые не только снижают антигипертензивный эффект, к примеру, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, но и являются небезопасными для сердечно-сосудистой системы.

Вынужденная полипрагмазия увеличивает риск развития НД препаратов у пожилых больных в 5 – 7 раз по сравнению с более молодыми пациентами. Частота развития НД пропорциональна количеству принимаемых лекарств: 6% - при приеме 1 препарата, 50% - 5 препаратов и достигает практически 100% при приеме 10 лекарств.

Таким образом, одновременное лечение нескольких болезней требует строгого учета сочетаемости препаратов и соблюдения правил рациональной фармакотерапии, основанной на постулатах Е.М. Тареева «Каждое непоказанное лекарство противопоказано».

## *Экономическая роль коморбидности*

Современные условия работы врача предполагают не только адекватное ведение пациента с медицинской точки зрения, но и учет экономических затрат лечебного учреждения на каждого пациента. При этом абсолютно понятно, что наличие коморбидной патологии приводит к большим экономическим затратам, чем при лечении единственной нозологии. Так, в США примерно 80% расходов на медицинское обслуживание тратится на больных с четырьмя и более хроническими заболеваниями [17]. В США выплаты по страховке у пациента с 1 болезнью составляют 211 долларов, тогда как с 4 и более болезнями – почти 14 тыс. долларов. К примеру, у пациентов с СД и коморбидными заболеваниями значительно повышается использование медицинских ресурсов. При отсутствии, а также наличии одного, двух, трех и более сопутствующих заболеваний частота контактов с врачом общей практики составляла 9, 14, 21 и 29%, выписка рецептов – 18, 26, 40 и 57%, число госпитализаций в год – 1,7, 2,3, 2,9 и 3,2%. В России пока данных о стоимости лечения коморбидных пациентов нет, но можно не быть экономистом и понимать, что она не малая.

Помимо увеличения стоимости диагностических и лечебных мероприятий при коморбидной патологии увеличиваются сроки госпитализации, что выражается в увеличении койко-дня, а значит, и стоимости лечения.

Кроме того, наличие клинического патоморфоза у коморбидных пациентов приводит к диагностическим ошибкам и непрофильной госпитализации больных, что также значительно повышает экономические затраты.

Итак:

1. Коморбидные пациенты составляют абсолютное большинство.

2. Существует «коморбидный патоморфоз»: изменение привычной клиники заболеваний, что приводит к тактическим ошибкам и расхождению диагнозов при летальном исходе.
3. Коморбидность – фактор риска неблагоприятных исходов.
4. Вынужденная полипрагмазия при коморбидности снижает эффективность лекарственных интервенций и увеличивает риск нежелательных эффектов.
5. Коморбидность приводит к резкому увеличению экономических затрат на пациента в любом лечебном учреждении.

В заключении необходимо отметить, что несмотря на очевидной клиническое и экономическое значение коморбидности данная патология не присутствует в Международной классификации болезней (МКБ 10), что является существенным препятствием для клинического изучения данной широко распространенной патологии.

### **«Кто не рискует...»: факторы риска и развитие коморбидности**

В 2011 году на Европейском конгрессе кардиологов рассматривалась проблема: «Острый коронарный синдром у лиц старше 90 лет». Что же было наиболее примечательным? Во всех случаях такого долгожития у пациентов не было факторов риска ССЗ, за исключением контролируемой АГ. К сожалению, в России такой симпозиум вряд ли бы удалось провести по нескольким причинам. Во-первых, пациентов, старше 90 лет, единицы, продолжительность жизни в России на 10-15 лет ниже, чем в странах Европы. Во-вторых, отсутствие других факторов риска, кроме АГ, у наших пациентов – большая редкость: наличие одного фактора риска отмечается только у 10% пациентов. Представьте пациента с ожирением, курящего и периодически употребляющего алкоголь, с эпизодическим повышением АД и нестабильными значениями гликемии. Разве такие пациенты редки? Конечно, нет.

Примечательно, что в Англии, где продолжительность жизни людей в среднем составляет 80-85 лет, о факторах риска начинают говорить в молодом возрасте. В среднем возрасте их начинают активно выявлять и корректировать: сначала не медикаментозно, а затем и с помощью лекарственных препаратов. А в России позиция в отношении выявляемости факторов риска другая: проводится только констатация и повсеместно не предпринимаются адекватные попытки для коррекции. Да и констатация проводится далеко не всегда: в 80% амбулаторных карт пациентов о факторах риска ССЗ информации нет (рис.30).

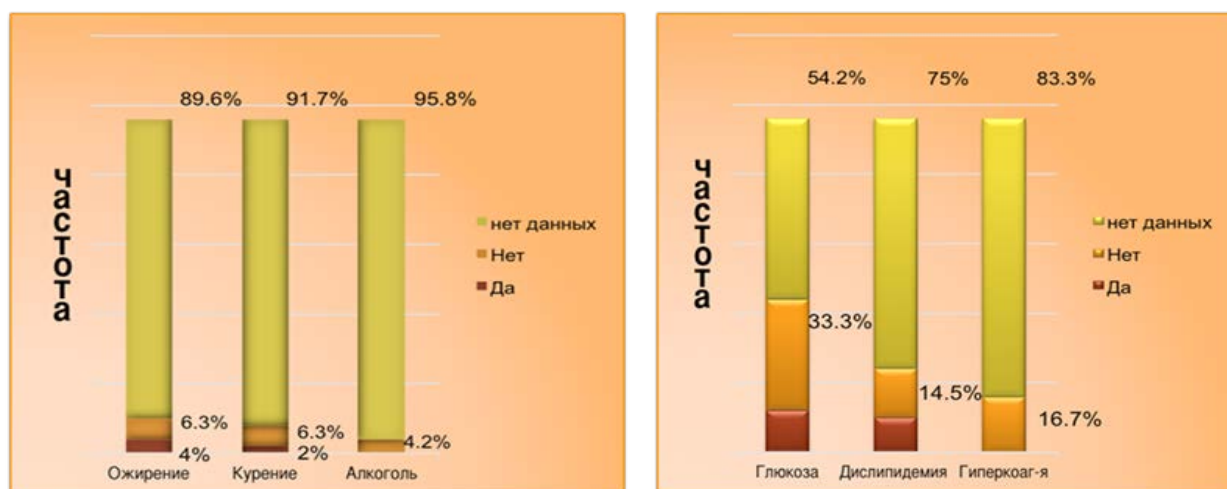


Рисунок 30. Частота выявления факторов риска по данным амбулаторных карт (n=241)

Как объяснить такую ситуацию? Возможно, одной из причин является то, что курение и злоупотребление алкоголем в России считаются вредными привычками, АД 150\90 мм.рт.ст. и глюкоза крови 8,2 ммоль\л почти нормой, а ожирение – косметическим дефектом, а не заболеваниями. Возникает «стереотип» необратимости: есть фактор риска, но с ним ничего сделать или невозможно, или не предпринимается никаких для этого попыток.

Так все-таки, необходимо уделять такое пристальное внимание факторам риска или это необязательно? Накопленные данные отвечают на этот вопрос однозначно «да». В результате многочисленных генетических исследований показано, что в основе возникновения коморбидности лежат сложные взаимодействия генетических и средовых факторов с синергизмом их

эффектов. Факторы, сопряженные с токсическим влиянием на организм (курение, употребление алкоголя, длительный контакт с химическими веществами), позволили установить более 85 статистически значимых взаимодействий генотип-среда. Таким образом, факторы риска являются «началом конца» - начальным механизмом для запуска патофизиологических процессов (стимуляция синтеза свободных радикалов, деструктивных медиаторов воспаления, потеря способности синтеза белков, дефицит ферментов цикла Кребса), приводящих к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, воспалению, инициации апоптоза клеток и формированию дефицита энергии. Этот универсальный механизм повреждения действует однотипно во всех органах и тканях и вызывает развитие кислородного голодания - гипоксии.

Как известно, гипоксия – это патологическое состояние, обусловленное несоответствием поступления кислорода к тканям или способностью тканей использовать кислород и их потребности в нём. Системная гипоксия затрагивает любой орган, это приводит к полиорганному и полисистемному поражению и развитию коморбидной патологии.

В формировании коморбидности можно выделить несколько периодов. В возрасте 25-50 лет появляются первичные факторы риска, которые из-за непродолжительного влияния еще не приводят к полиорганному поражению, однако действуют на регуляторные системы организма (иммунитет, гормональная регуляция) – это так называемая иммунологическая стадия. С 50 до 65 лет эти факторы риска суммируются, появляются новые – вторичные факторы риска, начинает оказывать влияние биологический возраст, дефицит половых гормонов, что обуславливает развитие органных поражений – это период формирования коморбидности. С 65 до 75 лет – период клинической прогрессии коморбидности. В это время органные поражения начинают проявлять себя клинически в виде симптомов и синдромов определенных заболеваний, определяющих основные

нозологические составляющие коморбидности – период клинической прогрессии коморбидности. С 75 лет начинает формироваться полиорганная недостаточность, что приводит к тяжелым осложнениям, обуславливающих летальный исход (рис.31).

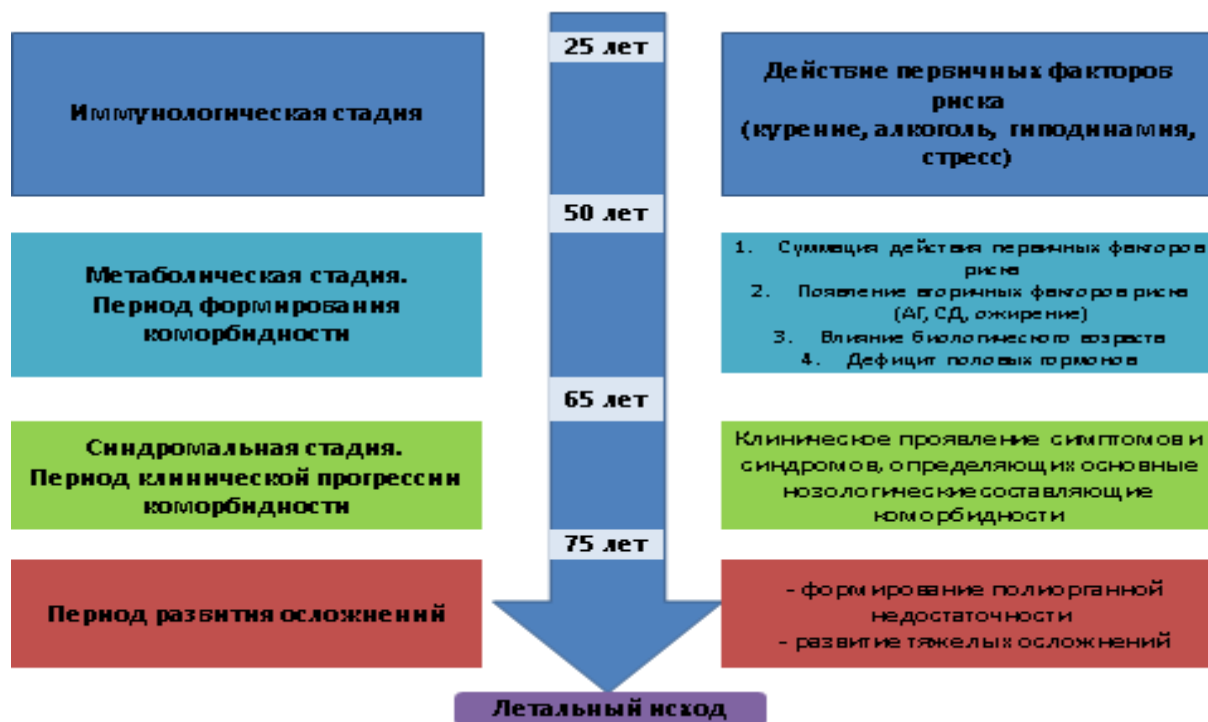


Рисунок 31. Этапы формирования коморбидной патологии

Подобный подход отражен в обзоре R. Yancik, определяющий коморбидность как промежуточное звено между основными патофизиологическими процессами (воспаление, оксидативный стресс, гипоксия, апоптоз, гормоны) и клиническими исходами (выживаемость, функциональный статус, когнитивный статус, качество жизни) (рис. 32).

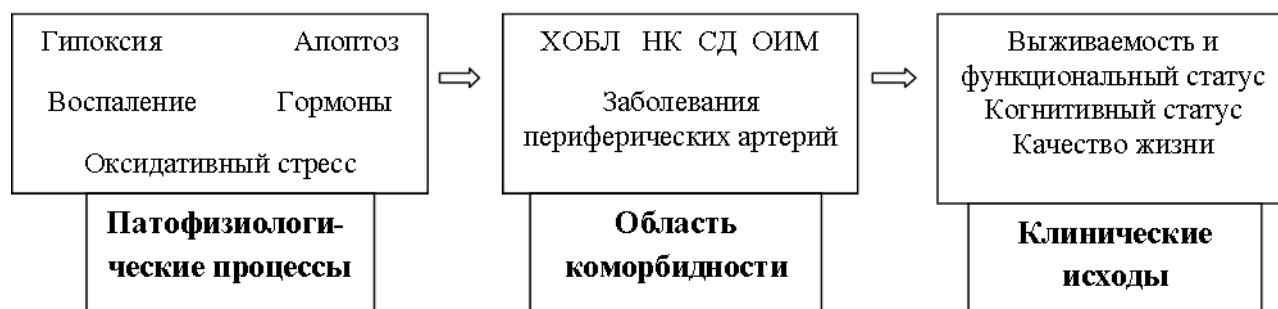


Рисунок 32. Коморбидность как промежуточный фактор между патофизиологическими процессами и клиническими исходами



Нами проанализированы 567 летальных случаев курящих пациентов. На секции основными заболеваниями были выявлены следующие: ПИКС у 221 (39%), ХОБЛ – у 74 (13%), злокачественные новообразования легких (113, 20%), желудка (56, 19%), поджелудочной железы (16, 3%), реже – гортани, губы и кишечника, а также пневмония (43, 8%).

Приведем клинический пример.

Пациент Г., 71 год госпитализирован по СМП с направительным диагнозом: прогрессирующая стенокардия. Предъявлял жалобы на боли за грудиной сжимающего характера, длящиеся около 20 мин со слабым эффектом от нитроглицерина, с иррадиацией в левое плечо, кашель с мокротой с прожилками крови, тошноту. В клинике ведущими были болевой синдром за грудиной, НК. Известно, что курит 35 лет по 2 пачки сигарет в день.

Объективно: состояние тяжелое, акроцианоз, одышка с ЧДД 26 в мин, ортопноэ, дыхание слева в нижних отделах ослабленное, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. ЧСС 108 в мин., ФП. АД 120\60 мм.рт.ст. Лабораторные показатели - без особенностей. Рентгенография органов грудной клетки: деформация легочного рисунка, пневмония и ателектаз в нижней доле левого легкого. На ЭКГ: ФП с ЧСС 120 в мин, ЭОС влево. ГЛЖ. Рубцовые изменения миокарда ЛЖ.

Пациент госпитализирован в кардиореанимационное отделение. Несмотря на проводимое лечение на 2 сутки при явлениях нарастающей сердечной недостаточности наступила смерть. На секцию был поставлен клинический диагноз:

Основной: 1. ИБС: острый повторный инфаркт миокарда передней стенки. Постинфарктный кардиосклероз.

2. Рак левого легкого.

Фон: Гипертоническая болезнь 3 ст, 3 ст, риск 4.

Осложнения: Фибрилляция предсердий, постоянная форма, тахисистолия.

Сердечная астма. НК ПБ ст. Отек головного мозга. Канцероматоз плевры.

Параканкрзная левостороння пневмония. Метастазы в регионарныe лимфатическые узлы

Сопутствующые: Хроническая ишемия головного мозга.

Результаты аутопсии представлены на рис. 33-39.

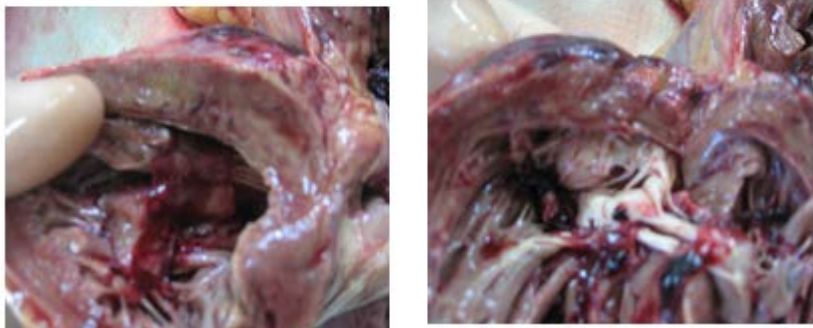


Рисунок 33. Трансмуральный ОИМ

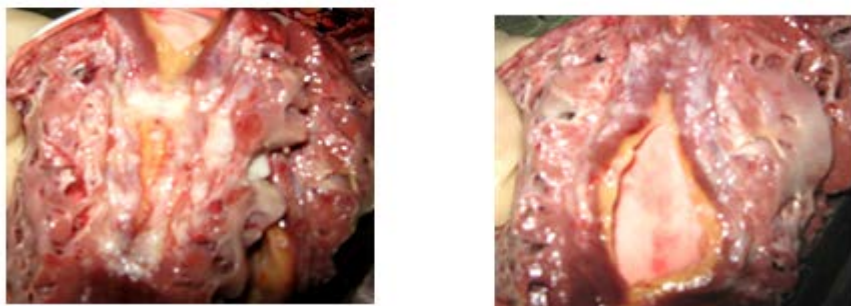


Рисунок 34. Рубцовые изменения передней стенки миокарда ЛЖ

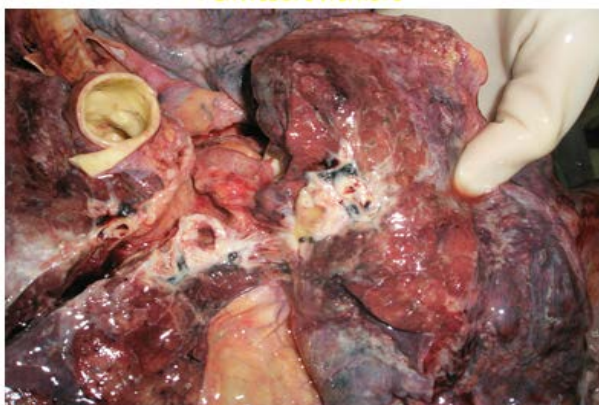


Рисунок 35. Рак левого легкого



Рисунок 36. Левосторонняя параканкрозная пневмония



Рисунок 37. Канцероматоз плевры слева



Рисунок 38. Метастазы в парааортальные лимфатические узлы

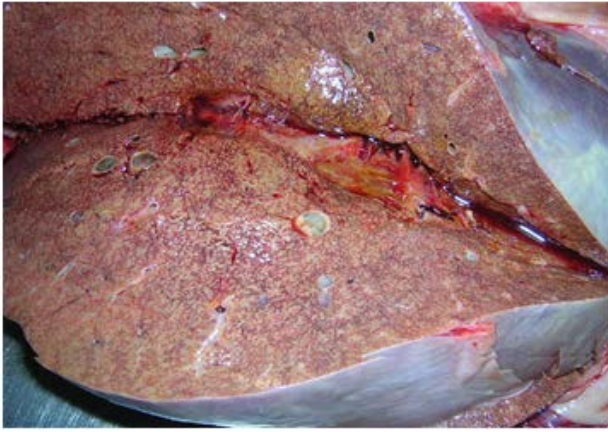


Рисунок 39. Мускатная печень

Естественно, что подобная клиническая картина требует адекватной терапии, с одной стороны – отказ от курения или применение препаратов с антеникотинным эффектом, с другой – во время назначенная профилактическая терапия полиорганной недостаточности. Но об этом позже. Ну, а пока, анализ 567 карт умерших курящих пациентов показал в 100% отсутствие какого-либо лечения.

Мы уже упоминали, что злоупотребление алкоголем и его суррогатами обуславливает развитие так называемой алкогольной поливисцеропатии, которую составляют кардиомиопатия, энцефалопатия, нефропатия, полинейропатия. И сегодня предсказать, какой орган будет в большей степени подвержен действию алкоголя, а главное – его суррогатами не возьмется ни один врач. По современным представлениям, учитывая полиорганность повреждения тканей при злоупотреблении алкоголем, высокий процент фатальных осложнений и негативный прогноз для жизни алкогольная поливисцеропатия из простой констатации факта, стала основной патологией вне зависимости какими еще болезнями страдает пациент.

Приведем пример правильной формулировки заключительного клинического диагноза у пациента 55 лет, злоупотребляющего алкоголем. Основной: Цирроз печени алкогольной этиологии, класс «С» по Чайлд-Пью, декомпенсация.

Фон: Хроническая алкогольная поливисцеропатия: кардиомиопатия; энцефалопатия, полинейропатия, ХОБЛ: хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, пневмосклероз; язвенная болезнь 12-перстной кишки, осложненная рубцовым стенозом привратника, резекция 2/3 желудка.

Осложнения: Портальная гипертензия. Асцит. Печеночно-клеточная недостаточность. Печеночная энцефалопатия. Правосторонняя полисегментарная пневмония. Интоксикация. Отек головного мозга.

Сопутствующий: ЖКБ: хронический калькулезный холецистит. ДГПЖ.

Вместе с тем, также как и при курении ни в одной из 2500 историй болезни умерших пациентов с алкогольной поливисцеропатией не было указаний на коррекцию полиорганных нарушений.

Мы уже указывали, что нерациональное питание, гиподинамия приводят к развитию ожирения, которое в свою очередь является фоном для возникновения сосудистых заболеваний, СД 2 типа и метаболического синдрома, а также ХОБЛ, ТЭЛА, неалкогольной жировой болезни печени с исходом в цирроз, ЖКБ и остеоартрита. Такая палитра нозологий свидетельствует о полиорганности поражения при ожирении и развитии коморбидности. Иллюстрацией тому служат следующие наши наблюдения:

причиной смерти у больных с ожирением наиболее часто являются ССЗ (68%), в том числе у 37% - ОНМК, у 39% - ОИМ, у 17% - сердечная недостаточность вследствие ПИКС и у 24% - последствия перенесенного ОНМК. Почти у трети больных на фоне ожирения развивалась ХОБЛ. В 57% случаев течение основного заболевания было осложнено развитием ТЭЛА, что значительно чаще, чем у пациентов с нормальной массой тела (23%). В 16% причиной летального исхода стали онкологические заболевания и в 8% - цирроз печени. По канонам классической медицины онкологические больные и больные с декомпенсированным циррозом печени (как причина смерти) имеют скорее недостаточную массу тела или кахексию. Возможно, именно



поэтому зачастую у больных с ожирением своевременно не диагностируется онкологическая патология. Трудности диагностики злокачественных новообразований отчасти можно объяснить той самой коморбидной патологией, к развитию которой приводит, в том числе и ожирение. На рис. 40 показаны устойчивые сочетания 3-5 заболеваний, выявленные у женщин с ожирением и онкологическими заболеваниями.

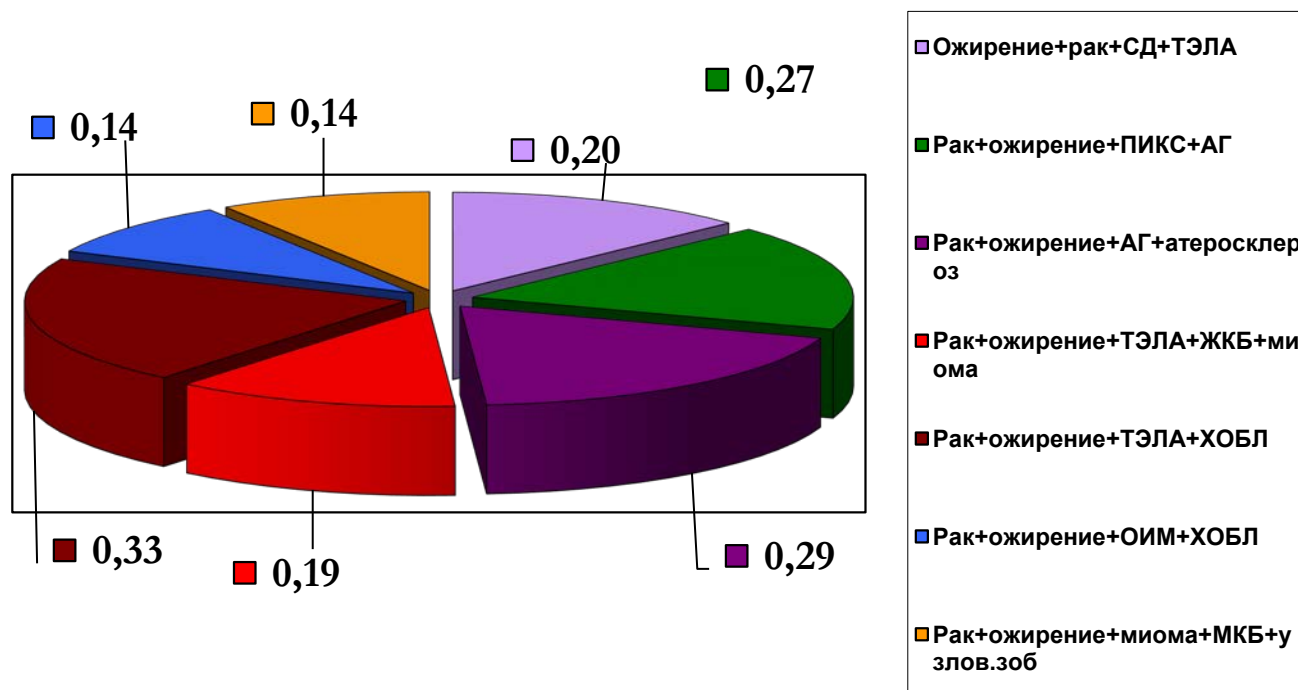


Рисунок 40. Коморбидная патология у женщин с ожирением и онкологическими заболеваниями

Нередко внимание участкового терапевта переключается на более очевидные заболевания, при этом онкологическая настороженность ослабевает. Важно помнить, что у пациентов с ожирением необходимо проводить скрининг не только сосудистых заболеваний, но и онкологических.

Ожирение становится причиной и гипогонадизма – одной из составляющих коморбидности. Так, у мужчин, чем больше жировой ткани, тем менее вырабатывается тестостерон, который формирует брутальный вид, мужественное поведение, яркое либидо. Когда его показатель понижается до

12 нмоль/л, можно уже говорить о необратимости ожирения. Плюс ко всему, в жировой ткани вырабатывается гормон лептин, повышенный уровень которого снижает выработку тестостерона в яичках. Получается замкнутый круг: чем больше жировой ткани, тем меньше уровень тестостерона, тем больше уровень эстрогенов, тем больше отложения жировой ткани, а это - прогрессивное уменьшение силы и объема мышц, снижение жизненного тонуса и развитие депрессии, плохой сон, рассеянность, СД 2 типа, развитие гинекомастии, снижение метаболизма и иммунитета, снижение либидо и сексуальных возможностей (рис. 41, 42) [19].

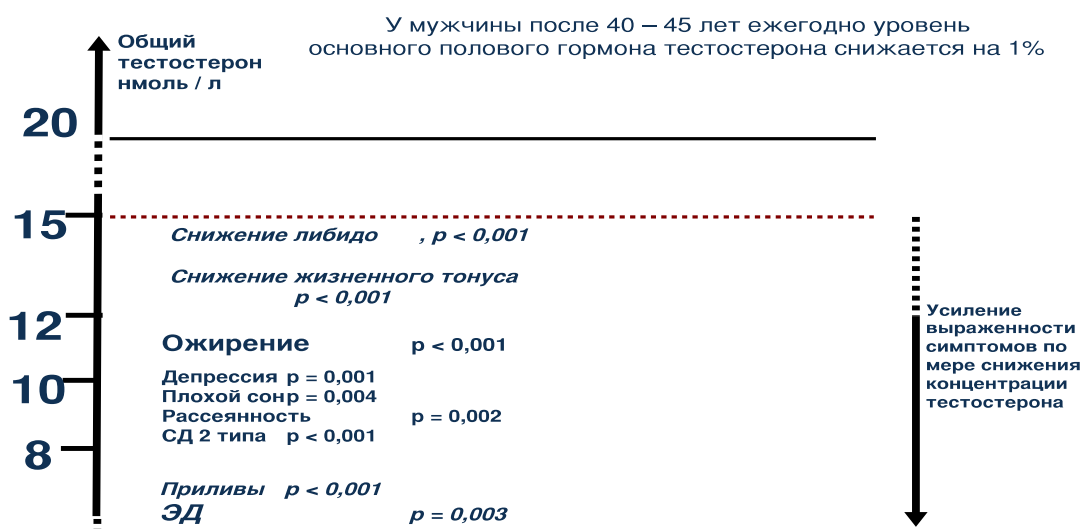
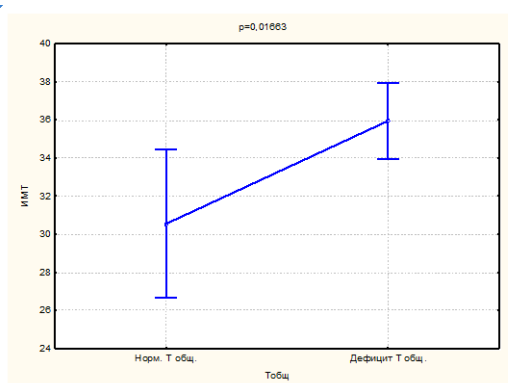
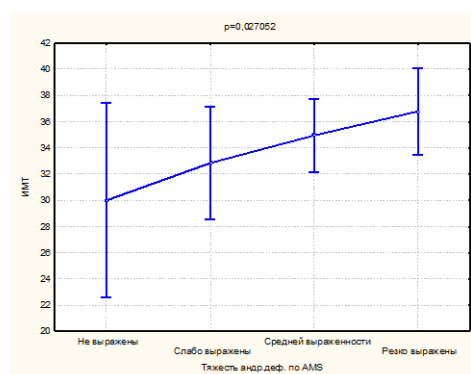


Рисунок 41. Соотношение уровня тестостерона и висцеральных нарушений



Значение ИМТ в зависимости от уровня общего тестостерона



Значение ИМТ в зависимости от тяжести клинических симптомов андрогенного дефицита



## Рисунок 42. Взаимосвязь уровня тестостерона и ИМТ у 80 мужчин

У женщин, страдающих ожирением, снижается содержание рецепторов к эстрогенам в адипоцитах. В дальнейшем у них развиваются различной степени тяжести гинекологические заболевания. Так, из 23 женщин, страдающих ожирением, в возрасте 43-49 лет у 4 были диагностированы киста яичников, у 3 – миома и у 2 - рак матки.

Все выше сказанное не оставляет сомнений, что ожирение - это не то состояние человека, которое можно игнорировать, его нужно и важно лечить. Но анализ амбулаторных карт и историй болезней стационарных пациентов с ожирением показывает обратное - отсутствие лечения, в прочем, как и этого фактора риска.

Резюмируя данную главу, хочется отметить, что имеется определенный парадокс: о факторах риска все знают, их легко диагностировать, немедикаментозно коррегировать или лечить, но в реальной жизни это не выполняется. В результате факторы риска делают свое дело, приводя к полиорганному поражению и формированию коморбидной патологии.

### **Методы оценки коморбидной патологии**

В настоящее время существует 12 общепризнанных методов измерения коморбидности. Первым способом оценки коморбидности была система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), разработанная в 1968 году. Система CIRS, предложенная B.S. Linn, стала настоящим открытием, так как дала возможность практикующим врачам оценивать количество и тяжесть хронических заболеваний в структуре коморбидного статуса пациента [20]. Однако данная система не учитывала возраст больных и специфику болезней пожилого возраста. Спустя 23 года, система CIRS была пересмотрена M.D. Miller. Эта разновидность системы CIRS у пожилых больных получила название CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) [21, 22].

Кумулятивная шкала рейтинга заболеваний CIRS включает оценку наличия патологии всех систем организма, но без использования конкретной нозологической единицы [20, 23].

Правильное пользование системой CIRS подразумевает суммарную оценку состояния каждой из систем органов. «0» баллов соответствует отсутствию заболеваний в этой системе органов или имеется патология, которая не мешает нормальной жизнедеятельности, не влияет на прогноз и не требует лечения. «1» – это лёгкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания. «2» балла соответствуют заболеванию, при котором необходимо назначение медикаментозной терапии, «3» балла – заболеванию, ставшему причиной инвалидности, а «4» – заболеванию, угрожающему жизни (острый инфаркт миокарда (ОИМ), инфаркт головного мозга, ЖКК, ТЭЛА) и требующее проведения неотложной терапии. Система CIRS оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56. По мнению её авторов, максимальные результаты не совместимы с жизнью больных (табл.1).

**Таблица 1.** Система оценки коморбидности CIRS (пример)

Заболевания	Баллы				
	0	1	2	3	4
Болезни сердца					
Болезни сосудов (кровеносных и лимфатических)					
Болезни крови (костного мозга, селезенки и периферической крови)					
Болезни органов дыхательной системы (трахеи, бронхов и лёгких)					
Болезни органов чувств (глаз, носа, ушей, глотки и гортани)					
Болезни органов верхних отделов пищеварительной системы (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы (не включая сахарный диабет) и желчного пузыря)					
Болезни органов нижних отделов пищеварительной системы (тонкого и толстого кишечника)					
Болезни печени					
Болезни почек					
Болезни органов мочеполовой системы (мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, предстательной железы и половых органов)					
Болезни органов опорно-двигательной системы (мышц, суставов, костей) и кожных покровов					
Болезни органов центральной и периферической нервной системы (головного мозга, спинного мозга и нервов)					
Болезни органов эндокринной системы и нарушения метаболизма (включая сахарный диабет)					
Психические нарушения					
Сумма баллов					

Среди существующих сегодня систем оценки коморбидности наиболее распространен и удобен индекс Charlson, который был предложен в 1987 году профессором M.E. Charlson для оценки отдаленного прогноза больных с длительными сроками наблюдения (табл. 2). Этот индекс оценки коморбидности представляет собой бальную систему оценки возраста и

наличия определенных сопутствующих заболеваний. Суммарная оценка складывается из баллов, соответствующих коморбидным заболеваниям, а также добавляется балл за каждые прожитые 10 лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста, то есть более 50 лет - 1 балл, 60 лет и более - 2 балла и так далее. Индекс позволяет прогнозировать риск смерти в течение года у больного с отягощенным коморбидным фоном [14, 15].

Индекс коморбидности Charlson имеет свои достоинства: учет возраста пациента; большое количество нозологических единиц с ранжированием их по стадиям заболевания и степени компенсации; возможность определения риска смерти, который при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1 - 2 баллах – 26%; при 3 - 4 баллах – 52%, а при сумме более 5 баллов – 85%. Индекс коморбидности более 3 ассоциируется с высоким риском смерти.

К сожалению, представленная методика не является идеальной и имеет определенный недостаток – при расчете коморбидности отсутствует ряд прогностически важных заболеваний, что было исправлено R.A. Deo в 1992 году. Так появился модифицированный индекс Charlson, в который были добавлены хронические формы ИБС и стадии НК [16].

**Таблица 2.** Индекс коморбидности Charlson

<b>Заболевания</b>	<b>Балл</b>	
Инфаркт миокарда	1	
Сердечная недостаточность	1	
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1	
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 двенадцатиперстной кишки	1	
Цирроз печени без портальной гипертензии	1	
Сахарный диабет без конечно-органных поражений	1	
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2	
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг%	2	
Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2	
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		

Кроме выше описанных систем оценки коморбидности в настоящее время существуют индекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity, 2002), индекс FCI (Functional Comorbidity Index, 2005), индекс TIBI (Total Illness Burden Index, 2009), а также ряд шкал, позволяющих пациентам самостоятельно оценивать свою коморбидность [27-31].

Несмотря на разнообразие методов оценки коморбидности отсутствует единый общепринятый стандартизованный способ её оценки, лишенный недостатков. Однако, широкое распространение коморбидной патологии обязывает терапевта оценивать коморбидный фон и учитывать риски, связанные с коморбидной отягощенностью в ежедневной практической деятельности.

### **Коморбидный пациент «герой» нашего времени**

В данном разделе нам бы хотелось остановиться на 2 клинически важных ситуациях – это так называемая сосудистая коморбидность и коморбидность при ХОБЛ. Если вспомнить, то примеры в самом начале книги демонстрируют те же заболевания. Однако это не специально подобранные случаи. Такое на первый взгляд совпадение отражает закономерность: сосудистая коморбидность и коморбидность при ХОБЛ – самые частые клинические ситуации и самые неблагоприятные в отношении прогноза. Это подтверждают следующие данные: в структуре общей коморбидности наиболее распространенными нозологиями являются сосудистые заболевания, болезни мочевой и дыхательной систем (рис.43).

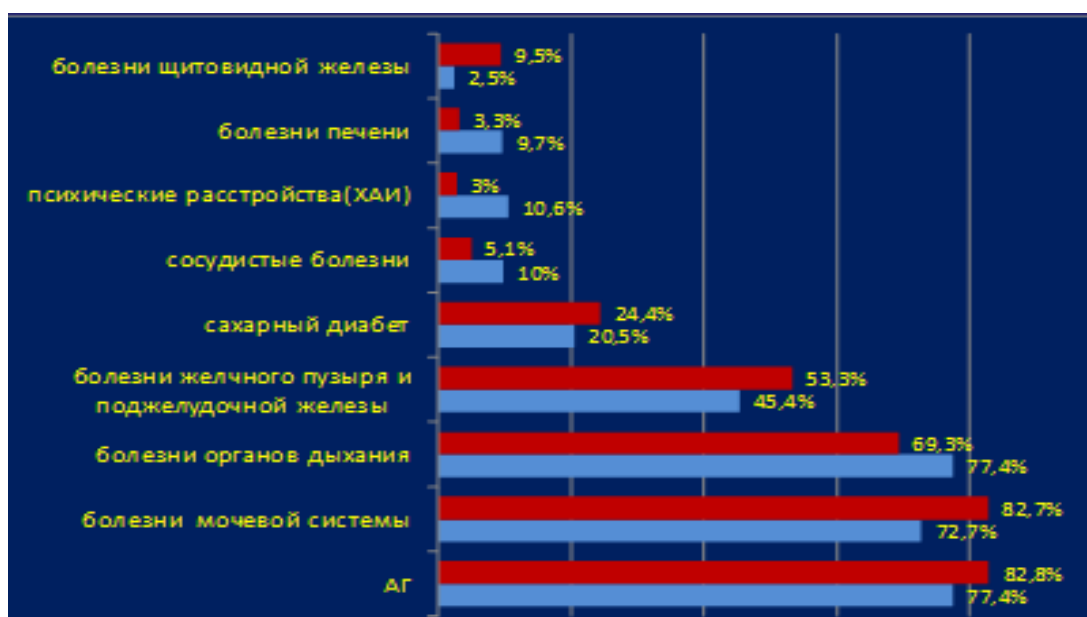


Рисунок 43. Распространенность нозологий при коморбидности

«Сосудистые» заболевания являются и самыми частыми причинами летальных исходов у подавляющего большинства коморбидных больных. При этом на долю ее острых форм приходится 19% и 37%, соответственно (рис. 44).

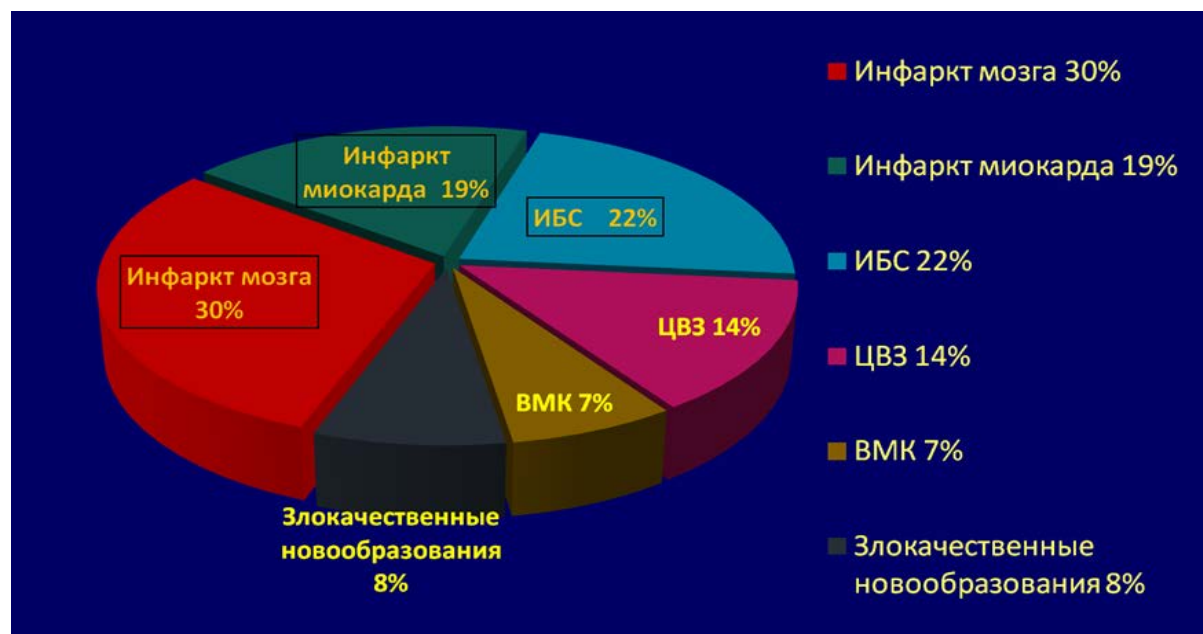


Рисунок 44. Причины смерти у коморбидных пациентов

Необходимо отметить, что ОИМ сочетался в 92% случаев с АГ, в 71% с ХОБЛ, в 34% - с СД 2 типа. Инфаркт головного мозга наиболее часто сочетался с АГ (92,2%), несколько реже с ХОБЛ (68,7%) и ИБС (68%). При этом болеют и умирают не только пожилые пациенты, но и лица трудоспособного возраста. Имеется тенденция: в более молодом возрасте почти в два раза чаще от ССЗ умирают мужчины, а в пожилом возрасте преобладают женщины (рис. 45).



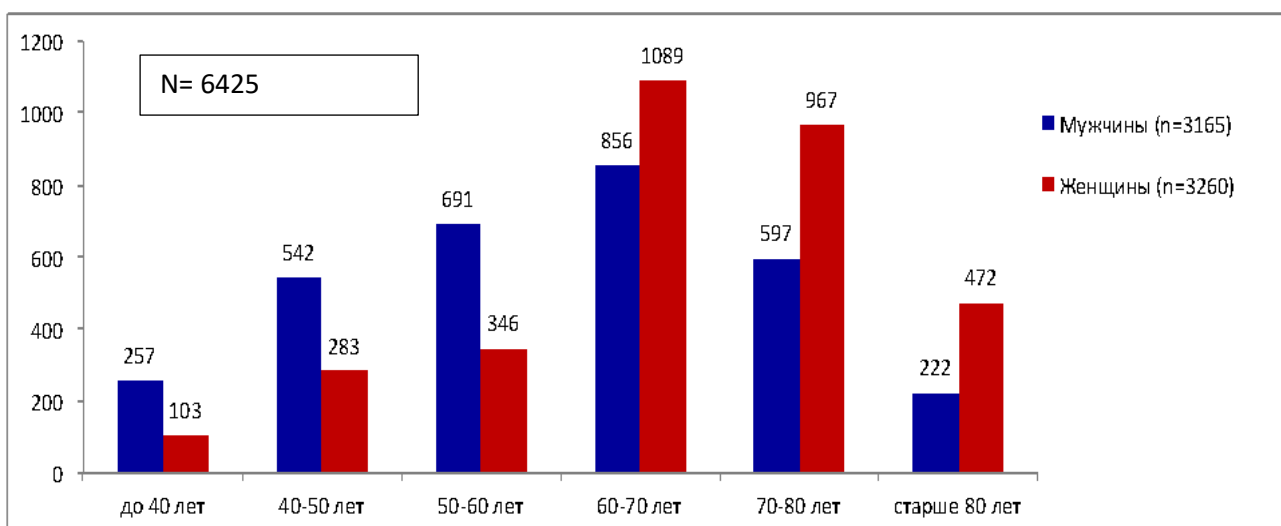


Рисунок 45. Летальность от ССЗ в зависимости от пола и возраста

### ***Сосудистая коморбидность***

Широкая распространенность сосудистой коморбидности, во-многом, обусловлена фоновыми заболеваниями, практически облигатно присутствующими в данной ситуации и обуславливающие развитие эндотелиальной дисфункции, развитие сердечно-сосудистого континуума и полиорганных изменений. Напомним, что фоновым заболеванием является такое, которое этиологически не связано с основным, но включилось в общий патогенез с основным заболеванием, явилось одной из причин его развития, впоследствии отягощало течение и способствовало развитию смертельных осложнений, приведших к летальному исходу. К самым распространенным и прогностически значимым фоновыми заболеваниями являются АГ, атеросклероз и СД. Механизм развития сосудистой коморбидности представлен на рис. 46.



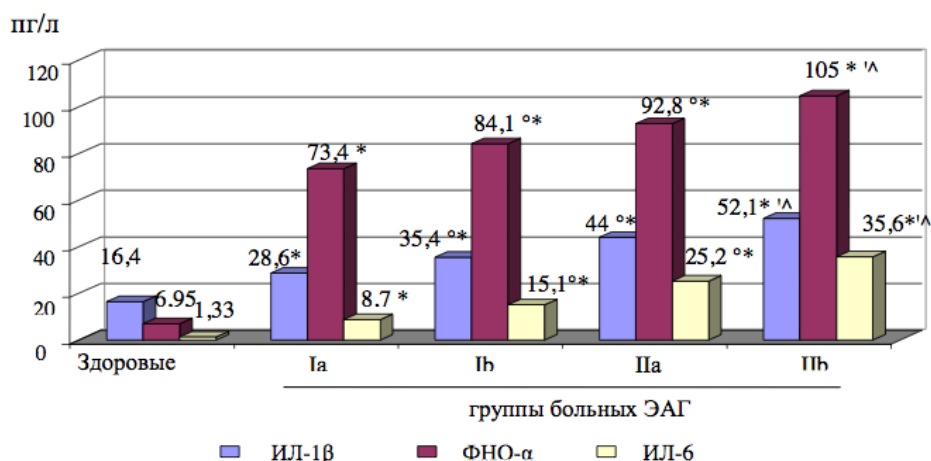
Gibbons GH, Dzau VJ. *N Engl J Med* 1994;330:1431-1438.

Рисунок 46. Механизм формирования сосудистой коморбидности

Остановимся на роли самых главных фоновых заболеваниях.

Многие великие цари, императрицы на Руси страдали АГ и умирали от инфаркта головного мозга – одного из основных осложнений гипертонического криза. Но в те далекие времена мало знали о заболеваниях в принципе. Но список «жертв» повышения АД можно продолжить и сейчас, хотя сегодня врачи достаточно информированы в вопросах лечения АГ, и, тем не менее, большое количество людей умирают от осложнений этого заболевания.

АГ имеет свои органы – мишени: сердце, сосуды головного мозга, почки, сетчатка глаза. При длительном течении АГ происходит поражение этих органов с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ, хронической ишемии головного мозга, нефропатии, ангиопатии сетчатки. Кроме того, АГ приводит к развитию воспаления: в несколько раз повышается уровень ИЛ – 1В, ФНО – а, ИЛ – 6 по сравнению с группой здоровых людей (рис.47) [32].



Примечание: \* - достоверно по сравнению со здоровыми лицами, ° - по сравнению с Ia группой, ^ - по сравнению с Ib группой, ' - достоверно по сравнению с IIa группой.

Рисунок 47. Цитокины и эссенциальная артериальная гипертензия.

При осложненном течении АГ развиваются так называемые ассоциированные клинические состояния – сосудистые катастрофы: ОИМ, ОНМК, отслойка сетчатки, почечная недостаточность. Все это еще раз демонстрирует полисистемность поражения с формированием сосудистой коморбидной патологии. Безусловно, АГ – важное звено этого вида коморбидности.

По данным аутопсии 1566 сосудистых пациентов, умерших в стационаре, признаки АГ выявлялись в 96% случаев. Так, наличие АГ было у 75% мужчин и 94% женщин, умерших от ОИМ. Сочетание АГ и ПИКС выявлялось у 55% мужчин и 79% женщин. А при инфаркте головного мозга признаки АГ наблюдались у 95% мужчин и женщин.

Примерно такая же статистика и у пациентов, умерших вне стационара: из 241 пациентов АГ имела место у 221 (92%). При ретроспективном анализе амбулаторных карт выяснилось, что среднее значение АД было 154/92 мм.рт.ст. При этом 53 пациентам (24%) гипотензивные препараты вообще не назначались. А 72 пациентам (42,8%) из 168, которым проводилось лечение АГ, гипотензивная терапия была назначена в режиме монотерапии. Неудивительно, что лишь 13% пациентов смогли достичь целевых уровней АД. Неудивительно и другое: каждый четвертый пациент вызывал СМП по

поводу ГК, что достоверно отражает неадекватное ведение на догоспитальном этапе. Сегодня известно, что ГК – это не только повышение уровня АД. Каждый ГК усиливает стеноз церебральных и коронарных артерий, что увеличивает риск сосудистых катастроф в 17 раз, а риск смерти - в 4 раза [33]. Каждый ГК вызывает склерозирование 5-20% терминальных приносящих артериол почки, что является причиной развития хронической болезни почек [34].

Поэтому ранее выявление АГ, диспансерное наблюдение таких пациентов, а также рациональная комбинированная гипотензивная терапия современными препаратами – важная задача амбулаторного этапа, направленная на прерывание патологической цепи развития сосудистой коморбидности и профилактику осложнений.

Другое, не менее важное, звено формирования сосудистой коморбидности – атеросклероз - хроническое системное заболевание, поражающее артерии эластического и мышечно-эластического типа с изменением всех слоев сосудистой стенки. Атеросклероз – системный процесс с большей или меньшей выраженностью в определенных артериях, с чем и связаны клинические проявления. Мультифокальный характер атеросклеротического поражения демонстрируют данные 202 аутопсий пациентов с ПИКС: атеросклероз коронарных артерий был выявлен в 100% случаев, почечных артерий – в 74%, церебральных сосудов - в 60%, аорты – в 58%, артерий ног – в 9%. Вместе с тем, при анализе амбулаторных карт этих пациентов оказалось, что статины были назначены не более чем в 10% случаев, а ежегодный контроль за уровнем холестерина проводился лишь у 7%. При этом высокотехнологические методы, в частности, кардиохирургические и сосудистые операции, выполнялись вообще в единичных случаях, что свидетельствует о неадекватном ведении таких пациентов на амбулаторном этапе.

Развитие атеросклероза начинается еще с юного возраста, достигая клинической прогрессии в пожилом возрасте (рис.48).

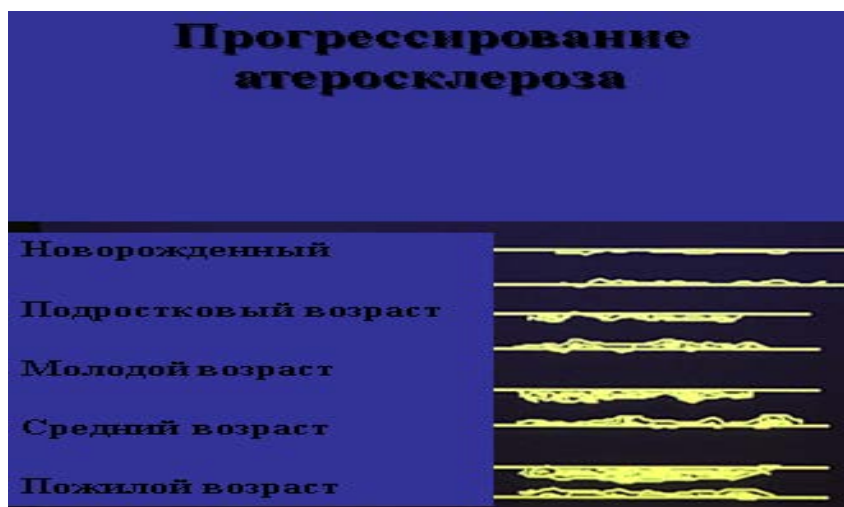


Рисунок 48. Прогрессирование атеросклероза в зависимости от возраста

Заболевание сопровождается локальным воспалением, отложением патологически модифицированных липидов, дисфункцией эндотелия, пролиферацией и изменением сократимости гладкомышечных клеток, развитием фиброзной ткани и кальцификацией с последующим стенозом и окклюзией, приводящим к гемодинамическим нарушениям в зоне ответственности пораженного сегмента сосуда.

Повышение АД, атерогенных липопротеидов, увеличение индекса интима-медиа – все это приводит к клиническим проявлениям АГ и атеросклеротического поражения артерий [35].

Таким образом, можно говорить о существовании универсального механизма развития сосудистой коморбидности - дисфункции эндотелия, который представлен на рис.49.

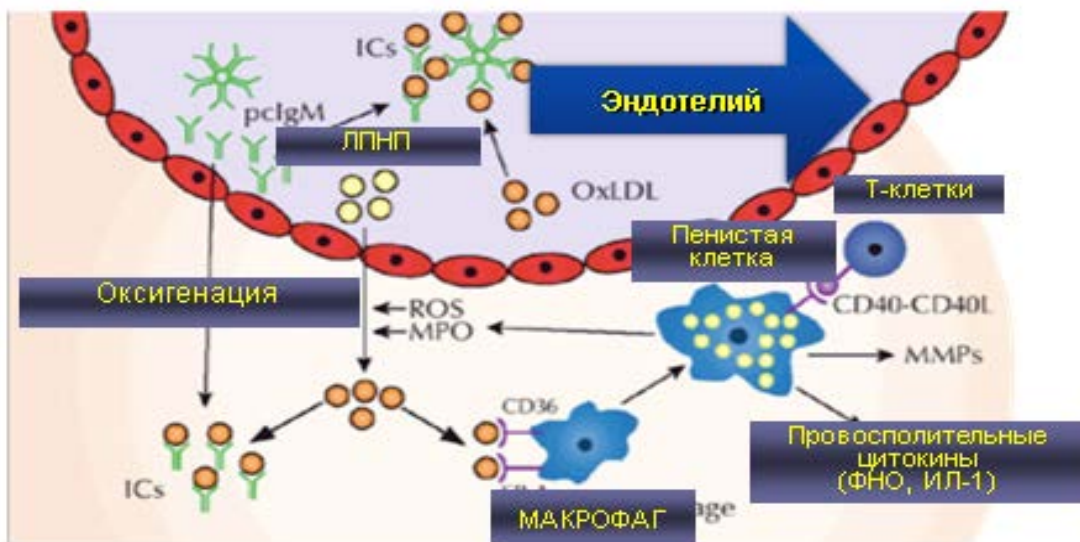


Рисунок 49. Механизм развития эндотелиальной дисфункции

Липопротеиды низкой плотности диффундируют в кровь через эндотелий, соединяясь с атомами кислорода; далее макрофаги поглощают эти молекулы, превращаясь в пенистые клетки, их задача - массивный выброс провоспалительных цитокинов, которые и разрушают эндотелий. В местах разрушений образуются липидные бляшки. Таким образом, при наличии факторов риска формируется «порочный круг» в виде эндотелиальной дисфункции, запускающей синтез интерлейкинов, деятельность которых приводит к потере функциональности тканей, появлению ассоциированных заболеваний, и в конечном итоге, коморбидности. Иллюстрацией этому является, что риск СС осложнений напрямую зависит от концентрации СРБ: менее 1 мг\л – риск ССО минимальный, 1,1 – 1,9 мг\л – низкий, 2,0-2,9 мг\л – умеренный и более 3 мг\л – высокий. Иными словами такая корреляция СРБ с риском ССО подтверждает значимость хронического воспаления, развивающегося при сосудистой патологии.

Помимо привычных клинических форм, развивающихся при атеросклерозе (ИБС, нефроангиосклероз, АГ, хроническая цереброваскулярная болезнь), в последние годы все большее внимание клиницистов направлено на

необходимость выявления поражений суставов и, в частности, остеоартрита (рис.50).



Рисунок 50. Клинические проявления мультифокального атеросклероза

Было показано, что в артериях, питающих сустав, выявляются атеросклеротические бляшки с признаками нестабильности – такие же изменения, как и в коронарных артериях при ОИМ. Это подтвердило исследование проф. Верткина А.Л. и проф. Наумова А.В., в котором сравнивались изменения в суставах и периартикулярных тканях у умерших коморбидных сосудистых пациентов (основная группа) и погибших при ДТП, не имеющих соматических заболеваний (контрольная группа). У всех больных с наличием коморбидной сосудистой патологии в артериях, питающих сустав, определялись изменения по типу склероза и гиалиноза, что является признаком атеросклеротического поражения. А у 92% среди этих пациентов имелись признаки нестабильной атеросклеротической бляшки в артериях сустава. Типичные изменения в артериях, питающих сустав, как и в любых артериях, обусловило возникновение нового термина «атеросклероз суставов». К сожалению, эти последние тенденции никак не воспринимаются терапевтами, поскольку в амбулаторных картах эти факты не приводятся.



Таким образом, пренебрежение в практической работе к широко известным факторам риска (курение, алкоголь, ожирение) и фоновым заболеваниям, таким как АГ и атеросклероз обуславливает не только становление коморбидной патологии, но и ее прогрессирование и летальные исходы.

Еще одним фактором риска, фоновым заболеванием, приводящим к эндотелиальной дисфункции, является СД 2 типа. По прогнозам Международной Федерации Диабета к 2025 году количество больных СД в мире увеличится вдвое, а к 2030 году с этим диагнозом будет около 500 миллионов человек – грозит настоящая пандемия. По данным той же статистики ежегодно в мире каждые 10 секунд возникает 3 новых случая СД 2 типа. При этом печальное лидерство среди стран Европы по распространенности СД 2 типа принадлежит России.

При СД 2 типа развивается целая палитра изменений: диабетическая нейропатия, диабетическая микроангиопатия (ретинопатия, нефропатия), синдром диабетической стопы, диабетическая нейроостеоартропатия, диабетические макроангиопатии (ИБС, ХСН, цереброваскулярные заболевания, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей); АГ, дислипидемия. Все это вносит существенный вклад в формирование коморбидной патологии.

Необходимо помнить, что наличие СД повышает риск неблагоприятного исхода у коморбидных сосудистых больных. Так, риск смерти от ОИМ при наличии СД у мужчин повышается в 3-4 раза, а у женщин - в 7-8 раз по сравнению с пациентами, не имеющими СД. Помимо сосудистой коморбидности СД ассоциируется так же со снижением легочной функции и развитием ХОБЛ.

Несмотря на столь грозные проявления, мы вынуждены констатировать все те же проблемы участковой службы: участковые терапевты не акцентируют внимание на СД 2 типа и не фиксируют наличие этого заболевания в медицинской документации. Так, выборочный анализ 514

амбулаторных карт показал, что в клиническом диагнозе, поставленном терапевтом амбулаторного звена, СД 2 типа присутствовал лишь у 16 из 514 больных, что составило 3%. При этом по данным клинико-анатомической базы из 1864 умерших в стационаре 19% пациентов имели СД 2 типа.

Интересно, что уровень глюкозы крови на момент смерти у подавляющего большинства был избыточен: от 8 до 12 ммоль\л – у 218 пациентов (49%), 12-16 ммоль\л – у 76 (17%), более 16 ммоль\л – у 19 (4%), что свидетельствует о неадекватном ведении этих пациентов. При этом у 84% СД 2 типа имел осложненное течение. Среди подтвержденных при аутопсии осложнений были: пневмония (36,7%), ХПН (27,5%), гнойно-септические осложнения: пиелонефрит (8,3%), гнойный бронхит (10%), перитонит (5%), гнойный холецистит (6,7%).

Необходимо помнить, что на формирование коморбидной патологии и ее осложнений влияет не только клинически манифестированный СД 2 типа, но и НТГ, а также НГН. Так, у пациентов с НТГ риск сердечно-сосудистой смертности по отношению к лицам с нормогликемией составляет 1,32, а у пациентов с НГН – 1,14 [36]. Поэтому ранняя диагностика нарушений углеводного обмена – это самая адекватная профилактика осложнений СД 2 типа и важнейшая задача работы врача общей практики.

Важно подчеркнуть, что диагностика СД 2 типа проста и доступна на амбулаторном этапе – необходимо определить уровень гликемии и гликированного гемоглобина. Однако, данные 241 амбулаторных карт «сосудистых пациентов» - главная группа риска по развитию СД 2 типа – свидетельствуют, что в 54,2% случаев уровень глюкозы вообще не определялся (рис. 51).



Рисунок 51. Частота определения глюкозы крови на амбулаторном этапе у сосудистых больных

В скрининг СД необходимо включать и оценку риска заболевания СД 2 типа в течение 10-летнего периода. Для этого разработана шкала FINDRISK (FINnish Diabetes Risk Score) (табл. 3), состоящая из 7 простых вопросов, на которые должен ответить пациент [37].

Таблица 3. Шкала FINDRISK

1. Возраст	
0 баллов	Менее 45 лет
2 балла	45-54
3 балла	55-64
4 балла	65 и более
2. ИМТ	
0 баллов	Менее 25 кг\м <sup>2</sup>
1 балл	25-30 кг\м <sup>2</sup>
3 балла	Более 30 кг\м <sup>2</sup>
3. Как часто Вы едите овощи и фрукты?	
0 баллов	Каждый день
1 балл	Не каждый день

Объем талии	мужчины	женщины
0 баллов	Менее 94 см	Менее 80 см
3 балла	94-102 см	80-88 см
4 балла	Более 102 см	Более 88 см
4. Занимаетесь ли Вы физическими упражнениями регулярно?		
0 баллов	Да	
2 балла	Нет	
5. Принимали ли Вы когда-либо регулярно лекарственные препараты для снижения АД?		
0 баллов	Нет	
2 балла	Да	
6. Определяли ли у Вас когда-нибудь уровень сахара крови в крови выше нормы?		
0 баллов	Нет	
5 баллов	Да	
7. Был ли у Ваших родственников сахарный диабет 1 или 2 типа?		
0 баллов	Нет	
3 балла	Да: дедушка\бабушка, тетя\дядя, двоюродные братья\сестры	
5 баллов	Да: родители, брат\сестра или собственный ребенок	

После суммации полученных баллов, можно узнать суммарный риск развития СД 2 типа в ближайшие 10 лет (табл. 4).

Таблица 4. Оценка риска развития СД 2 типа

Общее количество баллов	Уровень риска СД	Вероятность развития СД
Менее 7	низкий	1%
7-11	промежуточный	4%

12-14	умеренный	17%
15-20	высокий	33%
Более 20	Очень высокий	50%

При выявлении с помощью данной шкалы высокого и очень высокого риска развития СД 2 типа, такого пациента необходимо взять на тщательный динамический амбулаторный мониторинг.

Анализ медицинской документации коморбидных больных с ПИКС позволил выделить наиболее распространенные у них и другие заболевания, в том числе ДГПЖ, хронический пиелонефрит, ЖКБ (рис. 52, 53).

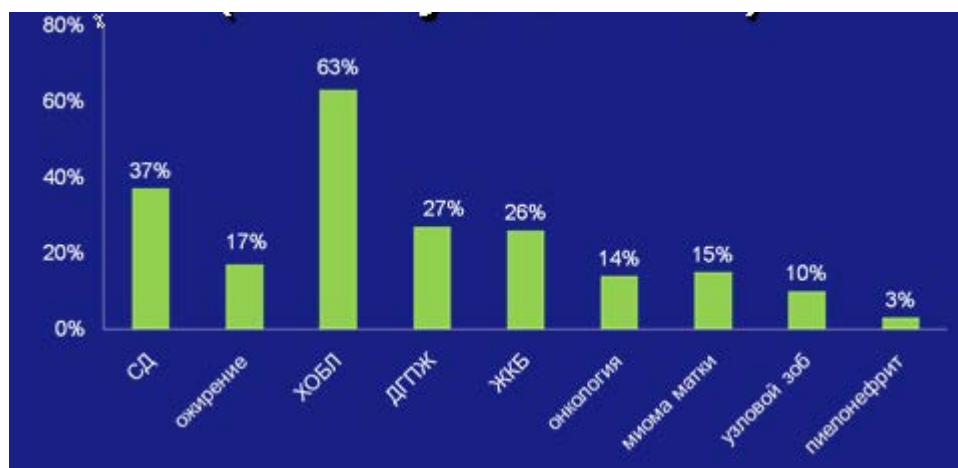


Рисунок 52. Структура коморбидной патологии у пациентов с ПИКС (n=202).

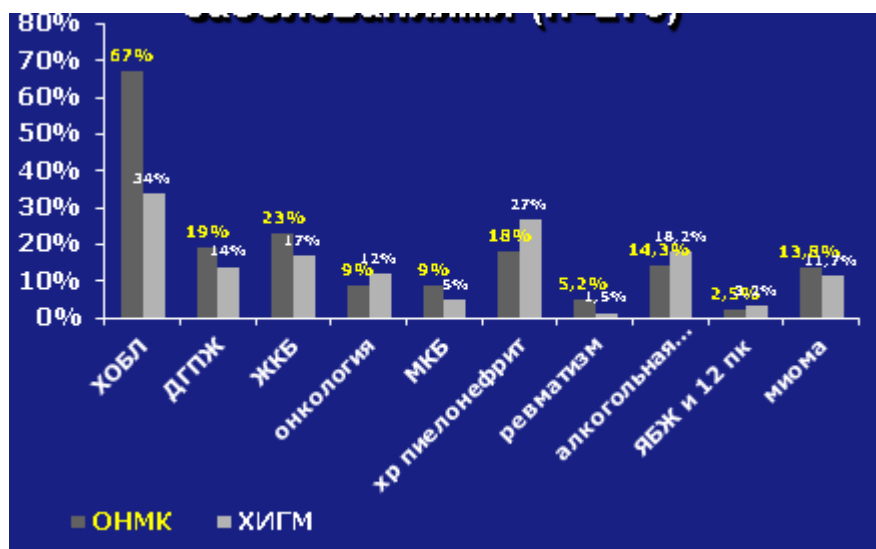


Рисунок 53. Структура коморбидной патологии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (n=270).

Так же необходимо помнить и о возрастной инволюции, приводящей к дефициту половых гормонов, в том числе и тестостерона, что влияет не только на снижение половой функции, но и является фактором риска развития соматической патологии, в первую очередь, сосудистой. Нами была выявлена распространенность андрогенного дефицита у 721 пациентов с ССЗ (рис. 54).

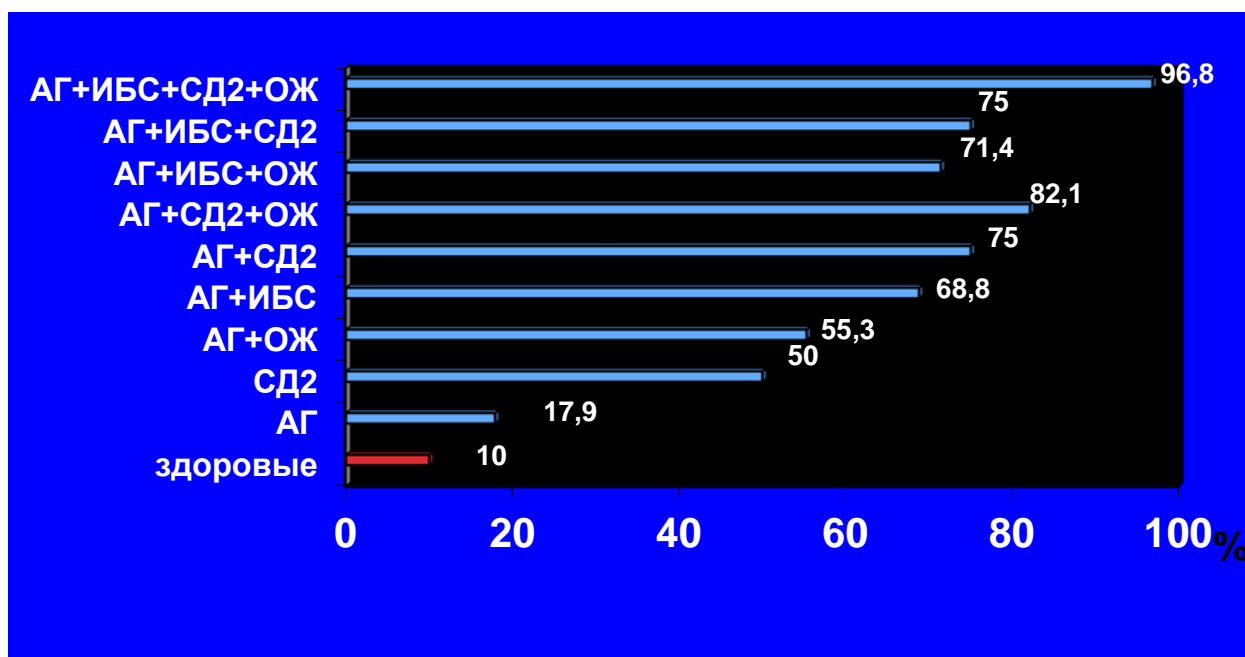


Рисунок 54. Андрогенный дефицит у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Из рис. 54 видно, что наиболее часто андрогенный дефицит встречается при сочетании ИБС с АГ, СД 2 типа и ожирением (96,8% против 10% у пожилых мужчин, не имеющих такой патологии).

А что у женщин? Как известно, эстрогены – главные половые гормоны, защищающие женщин от сосудистых заболеваний. Естественное старение организма обуславливает дефицит эстрогенов, что приводит к дефициту оксида азота, повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в связи с чем повышается АД, прогрессирует атеросклероз,

развивается остеопороз, возникают заболевания щитовидной железы, ЖКБ, т.е. формируется коморбидность.

Итак, сосудистая коморбидность – самая распространенная и прогностически неблагоприятная форма, формирующаяся под воздействием факторов риска, приводящих к локальному воспалению, эндотелиальной дисфункции, что ведет к запуску сердечно-сосудистого континуума, росту осложнений и летальных исходов.

### ***Коморбидность при ХОБЛ***

Результаты скрининга 120 пациентов, обратившихся в поликлинику к терапевту, свидетельствуют, что у каждого пятого была ХОБЛ. Данные амбулаторных карт этих пациентов говорят, что тяжесть течения определена только у 21 (77,8%), информация о регулярной терапии представлена у 6 (22,2%). При этом половина пациентов лечится эуфиллином, а не показанными ингаляционными глюкокортикостероидами и бета-агонистами. При этом указано, что частота обострений достигает 3 – 6 раз в год, пикфлоуметрия не используется, небулайзер имеют 4 человека, курят – большая половина, немедикаментозные методы лечения никто не использует. Представленные факты выявляют определенные недостатки амбулаторного этапа в ведении пациентов с ХОБЛ.

Данные аутопсий 6425 пациентов, умерших в многопрофильном стационаре, свидетельствуют о распространенности ХОБЛ у 14% пациентов. Помимо высокой распространенности ХОБЛ, нельзя забывать, что коморбидный фон этих пациентов отягощён ничуть не меньше соматического статуса сосудистых больных, при этом очевидно, что ХОБЛ по ряду клинических и лабораторных показателей усугубляет клиническое течение большинства известных сегодня заболеваний.



Результаты наших исследований, основанных на ретроспективном анализе патологоанатомических вскрытий больных ХОБЛ (n=3239, средний возраст 72,2±5,7 лет), демонстрируют данные, согласно которым у больных ХОБЛ:

- в 85% имеет место АГ с поражением органов-мишеней;
- в 64% выражен коронарный атеросклероз;
- в 19% признаки перенесенного ишемического инсульта;
- в 21% подтверждается диагноз ТЭЛА;
- в 39% имеется ожирение;
- в 27% диагностируются злокачественные новообразования разных локализаций;
- в 34% присутствует ДГПЖ;
- в 67% имеется снижение минеральной плотности костной ткани и т.д.

Часто основной причиной смерти у больных с документированной ХОБЛ являются не респираторные заболевания, а коморбидные состояния. В том числе кардиоваскулярные причины (25%), опухоли различных локализаций, преимущественно рак легких (20-33%) и только в 4-35% от всех смертельных случаев отмечена легочная недостаточность на фоне обострения ХОБЛ. ССЗ, остеопороз и другие коморбидные состояния при ХОБЛ связаны с наличием хронического системного воспаления [38-40].

Хроническое системное воспаление – это типовой патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [41].

Реакция микрососудов носит тотальный характер и вмешивается в интересы абсолютно всех органов, в связи с чем можно заключить, что микроциркуляторные расстройства являются его ключевыми составляющими. Кроме того, ХСВ проявляется окислительным стрессом,

повышением концентраций циркулирующих цитокинов и активацией клеток воспаления, синтезирующих собственные медиаторы [42]. Системная воспалительная реакция невозможна без вовлечения внутрисосудистых нейтрофилов, системы гемостаза и комплемента, а также стромальных клеток периваскулярной соединительной ткани, которые приводят к отсроченному развитию во внутренних органах склеротических изменений, метаболических нарушений и снижению их функциональных резервов, вплоть до появления полиорганной недостаточности. Таким образом, ХОБЛ является базовой моделью воспаления с развитием коморбидной патологии (рис. 55).

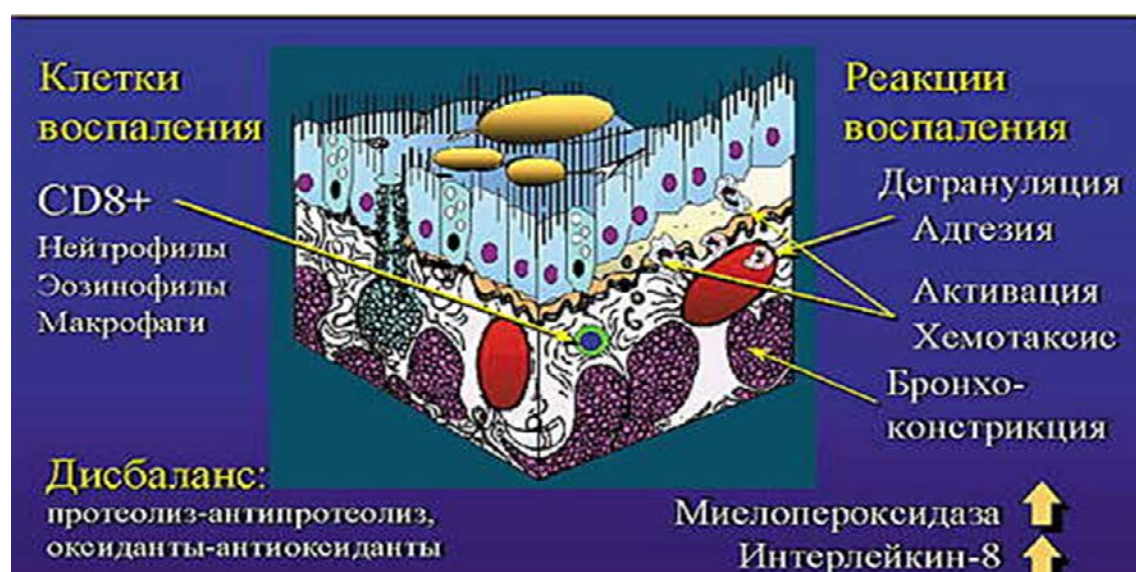


Рисунок 55. ХОБЛ – модель воспаления

Самым частым фоном у больных ХОБЛ является АГ, что доказывает общность патогенеза развития сосудистой коморбидности и коморбидности при ХОБЛ. Аргументами в пользу этого являются следующие факты: повышение АД возникает через 4-7 лет после манифестации ХОБЛ; повышение АД сопровождается обострением ХОБЛ; АД снижается по мере регресса симптомов обострения ХОБЛ; разрешения бронхообструкции и пр. [43].

Среди патогенетических механизмов АГ у больных ХОБЛ ведущая роль принадлежит первичной активизации симпато-адреналовой системы. Основным механизмом системной и лёгочной АГ на фоне ХОБЛ является

хроническая артериальная гипоксемия и гиперкапния [44]. Снижение напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, вызывая усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны, и далее усиливает эфферентную симпатическую вазоконстрикторную активность на периферии. По мере усугубления бронхиальной обструкции и прогрессирования АГ повышается центральная  $\alpha$ -адренергическая и дофаминергическая активность, которую повышают даже относительно короткие периоды гипоксии [45].

Повышение активности симпато-адреналовой системы посредством увеличения выработки катехоламинов способствует нарушению функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы и усилению модулирующего влияния адренокортикотропного гормона на минералокортикоидную функцию надпочечников, что приводит к увеличению секреции альдостерона.

Таким образом, к патогенезу АГ при ХОБЛ подключается почечное звено, заключающееся в гиперреактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышении активности юктагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, при этом почечный механизм формирования АГ при ХОБЛ быстро становится доминирующим. При бронхиальной обструкции в сочетании с АГ наблюдается высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы уже в начальной стадии ХОБЛ.

Помимо гипоксии, причиной повышения АД у больных ХОБЛ могут служить резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов удушья, которые также приводят к значительной активации симпато-адреналовой системы и развитию системной вазоконстрикции. Колебания интраторакального давления влияют не только на симпатическую нервную систему, но и на синтез гормонов, ответственных за регуляцию объёма циркулирующей крови (простагландины, предсердный натрий-уретический пептид) [46].

Как упоминалось ранее, гипоксия, развивающаяся при хронической бронхообструкции в условиях недостаточной оксигенации, способствует ещё большему повышению потребности миокарда в кислороде и дальнейшему ухудшению микроциркуляции. Кроме того, прогрессирование гипоксии способствует повышению порога болевой чувствительности и формированию безболевой ишемии миокарда, аналогичной таковой у пациентов, страдающих СД.

Однако в поиске общих механизмов патогенеза ХОБЛ и ИБС не следует забывать о системном воспалении. Как известно, высокая концентрация различных системных маркеров воспаления, среди которых С-РБ, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$  ассоциирована с усугублением атеросклероза и развитием его осложнений [47].

Наиболее изученным фактором риска является С-РБ, который, будучи центральным белком острой фазы воспаления, может увеличивать воспалительный каскад, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , стимулируя захват липопротеидов низкой плотности макрофагами, а также усиливая адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием [48].

Взаимодействуя с другими провоспалительными медиаторами, С-РБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки и образовании «пенистых» клеток [49]. Вместе эти изменения ведут к развитию острого воспаления, протекающему в основании атеромы, её дестабилизации, вазоконстрикции, тромбообразованию и окклюзии ветвей коронарных артерий, лежащих в основе ОКС.

С другой стороны, известно, что при стабильном течении ХОБЛ уровни данных маркеров воспаления также повышены, что отражается в наличии прямой корреляции между тяжестью ХОБЛ и концентрациями С-РБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ряда других провоспалительных цитокинов [50-52]. При обострении ХОБЛ их уровни увеличиваются в 2,5-3 раза [53], а, следовательно, каждое обострение ассоциировано с повышенным риском развития новых

кардиоваскулярных событий. Поскольку обострение ХОБЛ заведомо сопровождается нарастанием системно-воспалительных сдвигов, то можно предположить более выраженную структурно-геометрическую перестройку сердца в случае развития инфаркта миокарда в фазу обострения бронхолёгочной патологии. Так, у больных ХОБЛ имеющих 5 и более обострений в течение года риск ОИМ увеличивается примерно в 5 раз [54].

Таким образом, фаза обострения ХОБЛ является фактором, провоцирующим развитие ОИМ и триггером ОКС у пациентов с хронической бронхообструкцией.

Кроме того, сегодня известно о влиянии обострения ХОБЛ на последующие процессы постинфарктного ремоделирования миокарда за счет усугубления систолической дисфункции ЛЖ, которая развивается в результате значительного увеличения концентрации С-РБ, ФНО- $\alpha$  и гаптоглобина, последующему избыточному синтезу коллагена, нарастанию размеров полостей сердца, утолщению его стенок и усугублению ишемии миокарда с развитием очагов некроза и повторного воспаления в сердечной мышце [55].

Таким образом, ХОБЛ – это базисная модель коморбидной патологии, в основе которой лежит системное воспаление, обуславливающее развитие полиорганных внелегочные изменений.

### ***Алкогольная поливисцеропатия***

Анализируя данные 7288 аутопсий, проведенных в 3-х городах России (Москва, Казань, Брянск), нельзя не отметить, что каждый десятый человек (13,3%) умирает от осложнений хронической алкогольной интоксикации (рис. 56). Одним из объяснений столь трагедийной ситуации является

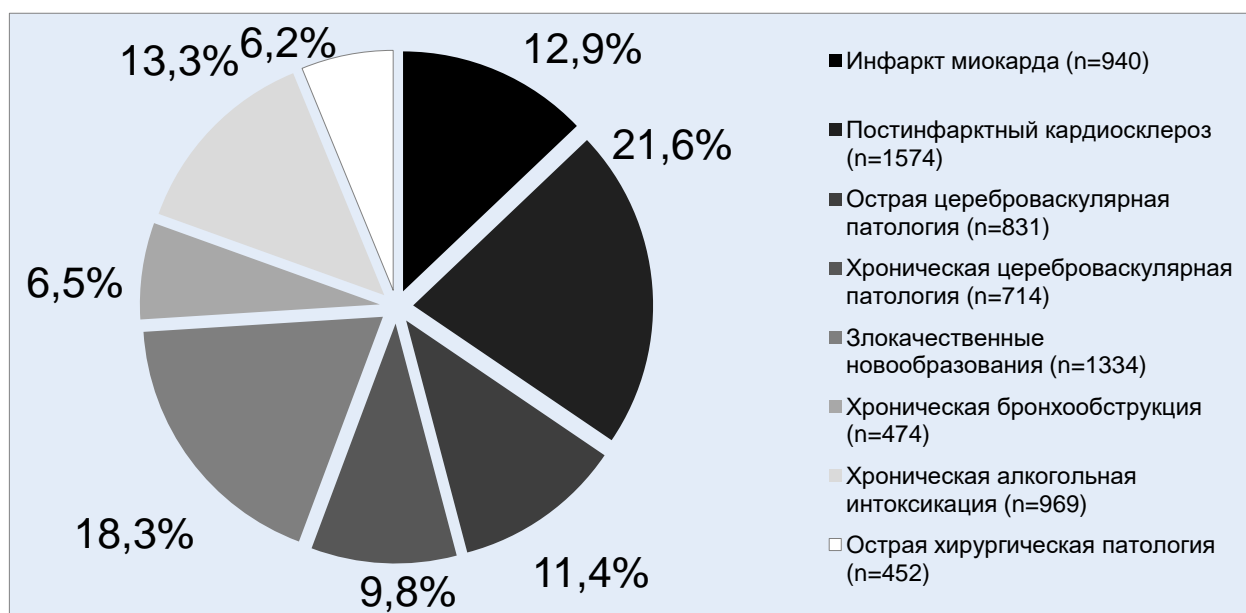


Рисунок 56. Структура патологии, приведшей к смерти (по данным 7288 аутопсии).

употребление не только некачественных алкогольных напитков, но и суррогатов алкоголя. Суррогаты алкоголя — различные жидкости, не предназначенные для внутреннего употребления, но, тем не менее, используемые взамен алкогольных напитков. В зависимости от состава, они могут причинять существенный вред здоровью. По данным российского центра судебно-медицинской экспертизы смертельные отравления алкоголем и его суррогатами составляют более 52% всех отравлений. На долю смертельных отравлений непосредственно суррогатами алкоголя приходится около 3-5%. Резко возросло количество отравлений органическими растворителями и техническими жидкостями, принимаемыми внутрь. Все суррогаты алкоголя условно можно разделить на следующие группы:

1. Малоопасные: одеколоны, лосьоны, непищевой этиловый спирт, лекарства, содержащие спирт (настойки боярышника, пустырника и др).
2. Среднеопасные: технические жидкости на основе этилового спирта.
3. Очень опасные: метиловый спирт, этиленгликоль, дихлорэтан и жидкости, их содержащие.

Употребление некачественного алкоголя и его суррогатов приводит к непредсказуемым клиническим вариантам течения хронической алкогольной поливисцеропатии с быстрым, а иногда фульминантным развитием полиорганной недостаточности.

Под влиянием алкоголя поражаются большинство клеток организма – именно поэтому развивается поливисцеропатия. И, прежде всего, под влиянием алкоголя повреждаются клеточные мембраны, структурной единицей которых являются ФЛ. ФЛ составляют основной «каркас» биологических мембран, поэтому от того, какие ФЛ входят в мембраны и как они расположены друг относительно друга, зависят во многом свойства мембран. Степень подвижности жирно-кислотных цепей ФЛ определяет термин «жидкость» ФЛ. Эти физические параметры играют весьма существенную роль, так как они составляют молекулярную основу функционирования мембран и липопротеинов, поэтому оказывают влияние на механизмы возникновения или развития ряда патологических состояний. Со снижением жидкости мембран (т.е. увеличение вязкости) возникают препятствия для протекания некоторых стадий ферментативных реакций – затрудняется диффузия субстратов и продуктов в более вязкой фазе, тормозится движение веществ как вдоль поверхности мембраны («латеральная» диффузия), так и между наружным и внутренним слоями мембраны (так называемая диффузия «флип-флоп»). Фосфолипидный состав мембраны определяет ее функциональную активность. Под влиянием алкоголя поражаются как мембраны клеток, так и сами клетки, которые начинают испытывать кислородное голодание. Таким образом, главные механизмы развития алкогольной поливисцеропатии – это повреждение клеточных мембран и гипоксия.

Структура хронической алкогольной поливисцеропатии на сегодняшний день выглядит следующим образом: преобладают алкогольная кардиомиопатия, алкогольный гепатит с исходом в цирроз печени,

энцефалопатия, нередко встречаются алкогольный панкреатит и нефропатия (рис. 57).

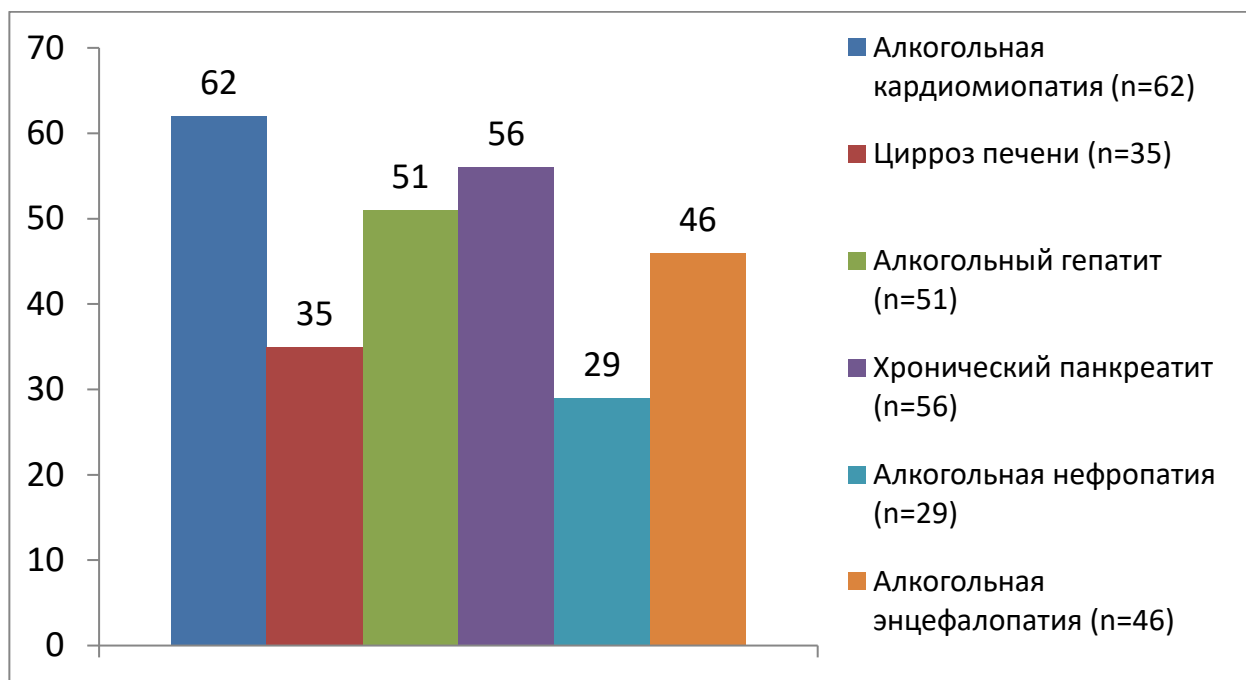


Рисунок 57. Структура алкогольной поливисцеропатии.

Помимо алкогольной поливисцеропатии, пациенты с хронической алкогольной интоксикацией имеют и другие коморбидные заболевания (рис. 58).

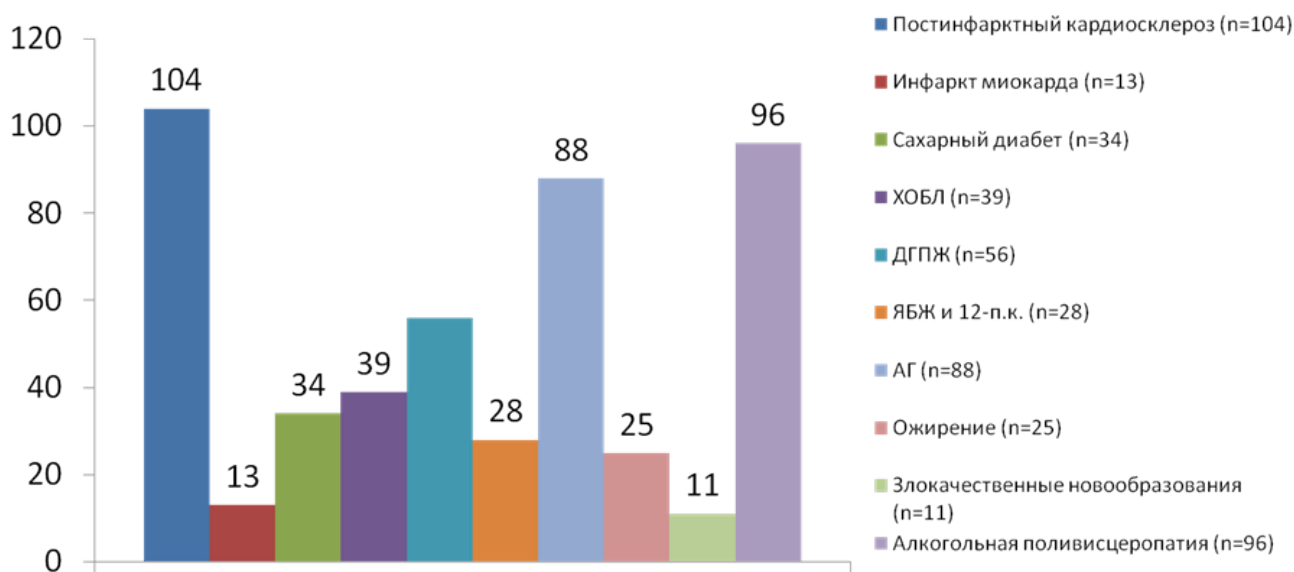




Рисунок 58. Структура коморбидной патологии у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией (n=117)

Сегодня одним из устойчивых сочетаний являются алкогольная поливисцеропатия и ИБС, что ранее считалось взаимоисключающим, так как прием алкоголя как будто бы «защищал» от развития атеросклероза.

Рассмотрим клинический пример. Пациент К., 53 года. Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдает неконтролируемой АГ с повышением АД до 225/150 мм.рт.ст., СД 2 типа, три года назад перенёс ОИМ. Также страдает варикозной болезнью вен ног, ДГПЖ, эректильной дисфункцией. Пациент злоупотребляет алкоголем, с запойным синдромом, курит по 1 пачке в день.

При осмотре обращает на себя внимание ожирение, гепатомегалия, ненапряженный асцит. Клинический диагноз следующий: цирроз печени алкогольной этиологии (класс «В» по Чайлд-Пью) на фоне: алкогольной поливисцеропатии: хронический панкреатит, панкреатогенный сахарный диабет, алкогольная энцефалопатия, артериальная гипертензия, ХОБЛ. Осложнения: портальная гипертензия: асцит, гепатоспленомегалия, варикозно расширенные вены пищевода 2 степени. Сопутствующие заболевания: ИБС: постинфарктный кардиосклероз, атеросклероз коронарных артерий.

Данный клинический пример демонстрирует высокий индекс коморбидности, а также ставшее устойчивым сочетание алкогольной поливисцеропатии и ИБС, что отражает еще один вариант патоморфоза при коморбидности.

### **Хирургические пациенты с коморбидной патологией**

Еще одним типичным представителем коморбидных пациентов является соматический больной с хирургическим заболеванием. Таких пациентов нередко приходится консультировать терапевту поликлиники или стационара перед предстоящей плановой или экстренной операцией. Соматический

коморбидный статус и степень компенсации составляющих его нозологий определяют возможность проведения оперативного вмешательства, его радикальность, уровень анестезиологического пособия, исход операции и развитие осложнений в послеоперационном периоде. При этом надо понимать, что таких пациентов не единицы. В настоящее время в хирургических отделениях количество больных с коморбидной терапевтической патологией составляет более 70%.

Хирургические больные – особая группа пациентов, подвергающаяся определенному виду лечения – операции. Как известно, любая операция сопровождается операционной травмой и стресс-ответом на нее. Под операционным стрессом понимают совокупность патофизиологических процессов, вызванных изменениями метаболизма и иммунными реакциями, индуцированными оперативным вмешательством. Во время оперативного вмешательства, в условиях гиповолемии и гипоксии, происходит мощная активация процессов перекисного окисления, развивается гипоксия тканей и органов с генерализованными расстройствами микроциркуляции и метаболизма. Этот оперативный стресс коморбидный пациент переживает достаточно тяжело. Именно поэтому соматическая коморбидная патология влияет на тактику ведения и определяет прогноз у хирургического больного.

Одной из частых нозологий, встречающейся в практике хирурга, является острый холецистит. На примере этого заболевания очень легко продемонстрировать значимость коморбидной соматической патологии для хирургического пациента. Так, летальность при остром холецистите в общей популяции невысока и составляет в среднем 2,3%. Однако у пожилых пациентов, имеющих коморбидную соматическую патологию, летальность достигает уже 20%, а у больных старше 80 лет – 40 - 50% [56].

Золотым стандартом лечения острого холецистита считается лапароскопическая холецистэктомия, а при невозможности ее выполнения - традиционное оперативное вмешательство [57, 58]. Но у пациентов с коморбидными заболеваниями внутренних органов приходится выбирать более

щающиеся и не всегда оперативные методы лечения: малоинвазивные паллиативные оперативные вмешательства (холецистостомия) или консервативное ведение [59]. Таким образом, у больных с отягощенным соматическим фоном при острой ситуации не всегда возможно радикальное оперативное лечение в связи с высоким риском, связанным с соматическим статусом пациента.

У пациентов пожилого возраста с хирургической патологией коморбидная отягощенность является основной причиной развития смертельных осложнений, важнейшими из которых являются пневмония, ТЭЛА, декомпенсация ССЗ и ЖКК из острых эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов ЖКТ.

Среди коморбидных заболеваний у пациентов, отобранных для проведения хирургического лечения, ССЗ являются наиболее распространенными. Самыми частыми причинами, как местных, так и системных осложнений, встречающихся в процессе подготовки и проведении операции, а также в раннем послеоперационном периоде являются дестабилизация АД и ухудшение течения НК [60]. Некоторые пациенты с компенсированным состоянием до операции могут не выдержать нагрузки на ССС в течении периоперационного периода. В этом случае могут развиваться различные аритмии, ишемия миокарда и сердечная недостаточность. Как следствие, развиваются сердечно-сосудистые катастрофы, нередко летальные, такие как ОИМ, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, опасные нарушения ритма и проводимости во время операции и в послеоперационном периоде [61].

Для предотвращения этих осложнений терапевт должен провести полное предоперационное обследование, целями которого являются определение риска возможных ССО и выявление пациентов, нуждающихся в дополнительном лечении. Риск ССО при внесердечных операциях оценивают с помощью индекса Гольдмана и Lee Index. Индекс Гольдмана (табл. 5)

позволяет на основании данных анамнеза, физикального исследования, ЭКГ, общего состояния и вида операции отнести больного к одному из четырех классов.

**Таблица 5.** Индекс определения риска сердечно-сосудистых осложнений Гольдмана

Признак	Характеристика	Баллы
Возраст	Старше 70 лет	5
ИБС в анамнезе	ИМ в предшествующие 6 мес	10
Недостаточность кровообращения	Ритм галопа или растяжение шейных вен	11
Нарушения ритма сердца	Несинусовый ритм	7
	Желудочковые экстрасистолы > 5 в 1 мин	7
Другие заболевания сердца	Выраженный стеноз аортального клапана	3
Общее состояние	Любое из следующих:	3
	$PO_2 < 60$ мм	
	$pCO_2 > 50$ мм рт. ст.	
	калий крови $< 3$ ммоль/л	
	остаточный азот крови $> 50$ ммоль/л	
	постельный режим вследствие некардинальных причин	
Характер операции	Операция на грудной клетке, в брюшной полости или на аорте	3
	Экстренная операция	4

По сумме баллов определяется класс, которому соответствует определенный риск осложнений (табл. 6).

**Таблица 6.** Интерпретация баллов индекса Гольдмана

Класс	Количество баллов	Риск угрожающих жизни осложнений, %	Смертность от осложнений, %
1 класс	0-5	1-8	0,2
2 класс	6-12	3-30	2
3 класс	13-25	14-38	2

4 класс	> 25	30-100	56
---------	------	--------	----

Согласно индексу L.Goldman больные с 1-м или 2-м классом имеют небольшой риск развития ССО. В то же время у пациентов, имеющих 3-й или 4-й класс, ССО возникают значительно чаще, таких пациентов перед планируемой операцией необходимо готовить гораздо тщательнее, начиная на амбулаторном этапе [62].

Lee Index включает 5 факторов, определяющих вероятность развития серьезных кардиальных осложнений: ИБС, цереброваскулярные заболевания, НК, инсулинозависимый СД, почечная недостаточность. Шестым фактором считают высокий риск предстоящего оперативного вмешательства (табл. 7).

**Таблица 7.** Lee Index.

<b>Клинические характеристики</b>	<b>Баллы</b>
Стабильная стенокардия и/или перенесенный ОИМ	1
НК	1
Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе	1
Сахарный диабет, требующий инсулинотерапии	1
Хроническая почечная недостаточность (креатинин плазмы >177 ммоль/л) или гемодиализ	1
Операция высокого риска	1

За каждое из перечисленных состояний начисляется 1 балл. Полученная сумма баллов и определяет периоперационный риск развития ССО.

Прогнозируемая частота развития кардиальных осложнений составляет 0,4, 0,9, 7 и 11% для значений Lee Index 0, 1, 2 и  $\geq 3$  соответственно.

К.Eagle и соавторы выделили пять клинических факторов риска развития периоперационных ССО: возраст старше 70 лет, стенокардия, наличие патологического зубца Q на ЭКГ, наличие желудочковых

экстрасистол и СД, требующий лечения. При этом частота осложнений у больных без факторов риска составляла 3,1%, с 1–2 факторами – 15,5%, с 3 факторами и более – 50% [63]. Очень высокий риск развития ССО имеют больные с нестабильной или тяжелой стенокардией (III или IV класс по Канадской классификации), ОИМ давностью менее 30 суток, декомпенсированной НК, атриовентрикулярной блокадой высокой степени, желудочковой аритмией высоких градаций при наличии органической патологии сердца, неконтролируемой суправентрикулярной аритмией, тяжелым поражением клапанов сердца. Оперативное вмешательство при такой патологии целесообразно отменить или отложить на более поздний срок. Стенокардия I или II класса по Канадской классификации, перенесенный ОИМ в анамнезе, компенсированная НК, СД 2 типа являются существенными факторами риска, и такие больные нуждаются в дополнительных исследованиях для уточнения операционного риска.

Другое грозное осложнение у коморбидного хирургического пациента - ТЭЛА. По данным Фрамингемского исследования, ТЭЛА составляет 15,6% от всей внутригоспитальной летальности, причем на хирургических больных приходится 18%, а 82% составляют больные с терапевтической патологией. В этих 82% случаев ТЭЛА развилась у пациентов с коморбидной отягощенностью и факторами риска развития ТЭЛА [64]. Риск летального исхода существенно повышают такие соматические состояния, как низкое систолическое АД, НК, тахипноэ, гипокинез правого желудочка при эхокардиографии, ХОБЛ, онкологические заболевания.

У каждого больного, готовящегося к операции, должен быть оценен риск тромбоэмболических осложнений и спланирована программа профилактики.

Существует несколько шкал оценки риска развития ТЭЛА. По данным Riedel (табл. 7) среди хирургических пациентов выделяют 3 группы риска развития ТЭЛА [65].

**Таблица 7.** Определение риска развития ТЭЛА в послеоперационном периоде по Riedel

<b>Низкий риск</b>	<b>Средний риск</b>	<b>Высокий риск</b>
Возраст менее 40 лет	Возраст более 40 лет	Возраст более 60 лет
Продолжительность операции менее 30 мин	Продолжительность операции более 30 мин	Продолжительность операции более 60 мин
Отсутствие других факторов риска	Отсутствие других факторов риска	Наличие других факторов риска

Также существует более адаптирована схема оценки риска и прогноза, предложенная С.Samama и М.Samama в модификации В. С. Савельева и А. И. Кириенко (табл. 8) [66].

**Таблица 8.** Степени риска послеоперационных венозных тромбозмболических осложнений (по С. Samama и М. Samama)

Риск	Факторы риска, связанные с	
	операцией	состоянием больного
Низкий (1А)	1 Неосложненные вмешательства	А. Отсутствуют
Умеренный (1В, 1С, 2А, 2В)	2 Большие вмешательства (холецистэктомия, резекция желудка или кишечника, осложненная аппендэктомия, кесарево сечение, ампутация матки)	В. – возраст старше 40 лет - варикозная болезнь - прием эстрогенов - ХСН - постельный режим более 4 дней - инфекция - ожирение - послеродовой период
Высокий (2С, 3А, 3В, 3С)	3 Расширенные вмешательства (гастрэктомия, панкреатэктомия, колэктомия, экстирпация матки, остеосинтез бедра, протезирование суставов)	С. – онкологические заболевания - ТГВ или ТЭЛА в анамнезе - паралич ног - тромбофилии

После стратификации риска развития ТЭЛА проводятся соответствующие профилактические мероприятия.

Не менее значимое осложнение у хирургических больных - пневмония, которая по происхождению является нозокомиальной – это инфекционное поражение легких, развившееся более чем через 48 часов после поступления больного в лечебное учреждение [67].

Пневмония - это всегда осложнение в послеоперационном периоде. Частота развития пневмонии у хирургических больных после плановых операций – 6%, после экстренных абдоминальных операций по поводу воспалительных и деструктивных заболеваний органов брюшной полости – 15%. При необходимости искусственной вентиляции легких частота развития пневмонии составляет уже 22% в плановой хирургии, в экстренной



абдоминальной хирургии – 34,5%, при остром респираторном дистресс-синдроме или длительности ИВЛ более 2 суток – 55% [68].

В 80% случаев значительный риск развития пневмонии в послеоперационном периоде обусловлен сочетанием хронических заболеваний легких, ожирения, СД 2 типа, атеросклероза, АГ, т.е. коморбидной терапевтической патологией [69]. Летальность при пневмонии колеблется от 19% до 45% и зависит от тяжести основного заболевания, соматической патологии и объема операции. При развитии у пациента пневмонии в послеоперационном периоде длительность его госпитализации в стационаре увеличивается на 7 - 20 дней [70]. Необходимо помнить, что меры по профилактике развития пневмонии должны начинаться еще в предоперационном периоде на амбулаторном этапе (при плановых операциях).

Таким образом, несмотря на век высоких медицинских технологий, возможность и результат оперативного лечения зачастую определяется не филигранной хирургической тактикой, а соматической коморбидной патологией пациента, компенсация которой зависит во многом от терапевта амбулаторного звена: умения прогнозировать возможные послеоперационные осложнения и их своевременно профилактировать.

### **Имобилизированные пациенты еще одна «модель» коморбидности**

К длительно иммобилизированным (от лат. *Immobilis* - неподвижный) относятся пациенты, которые в силу своего заболевания самостоятельно не передвигаются, полностью себя не обслуживают и вынужденно находятся в состоянии покоя более 1 месяца (приказ №70 от 26.03. 2013 года ГКУ ДЗ САО города Москвы «Об улучшении качества медицинского обслуживания длительно иммобилизированных больных»).

По данным многопрофильного стационара Москвы ДИП составили 11 % от общего числа умерших. Это были пожилые люди, средний возраст которых составил  $77,8 \pm 10,9$  лет (67 % женщин и 33% - мужчин). Основными

причинами иммобилизации были в 64 % ЦВБ, в 13 % травмы различной локализации и в 6 % злокачественные новообразования. При этом структура диагнозов была представлена хроническими и острыми формами ЦВБ (43 % и 19 % соответственно), ИБС (47%) и онкологическими заболеваниями (11%). Фоном служили ГБ - в 75 % случаев, СД 2 типа - в 33 %, ожирение - в 7% и хроническая алкогольная интоксикация - в 3 %.

Таким образом, в подавляющем большинстве ДИП были коморбидными больными ( рис. 59).

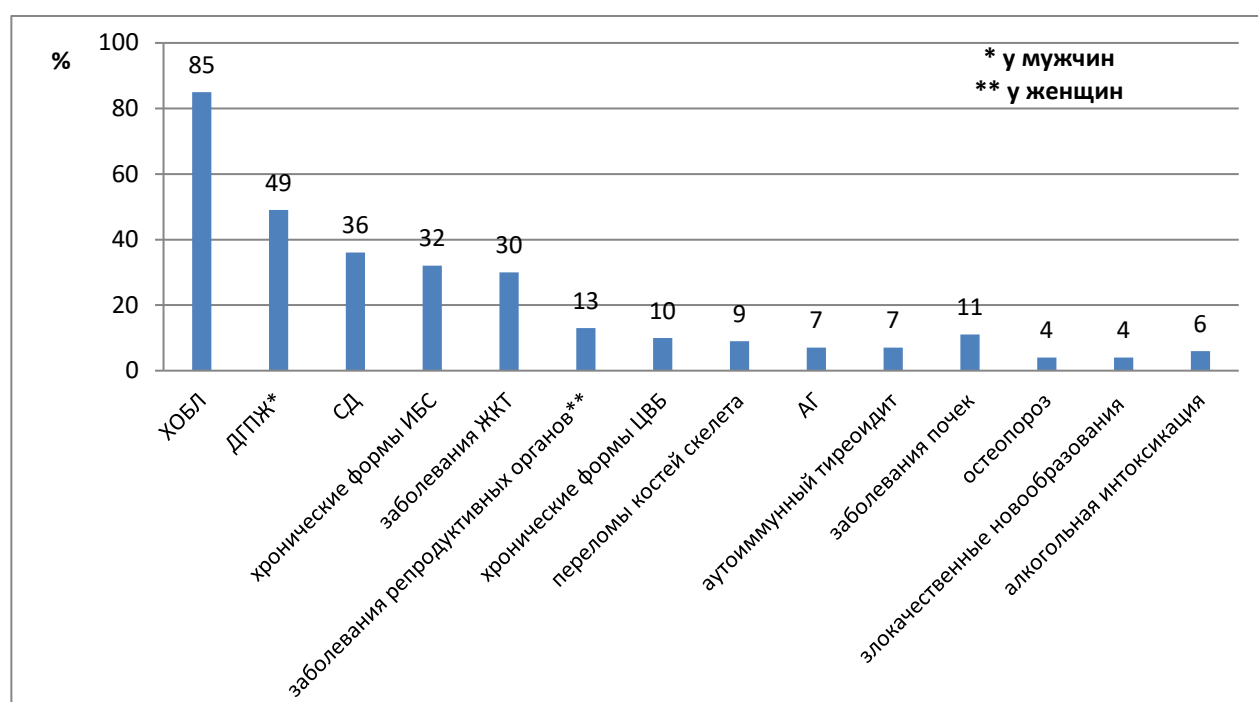


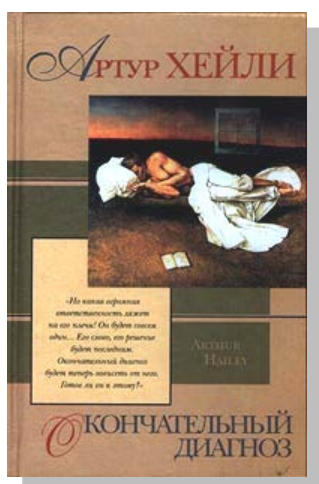
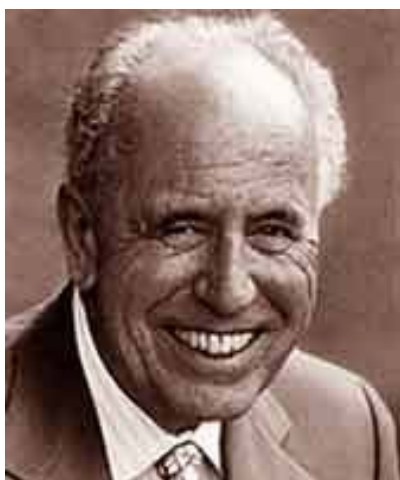
Рис. 59 Коморбидность у умерших ДИП

Фоновой патологией в 91% была ГБ, в 44 % - СД 2 типа, в 8 % - ожирение. У 3 % пациентов имелись данные о постановке электрокардиостимулятора.

Смертельными осложнениями у ДИП являлись: ОСН (58%), пневмония (48%), ХПН (32%), анемия (27%), желудочно-кишечные кровотечения (30%), ТЭЛА (25%) и гнойные инфекции (21%).

### Формулировка диагнозов при коморбидности

С древних времен и до середины 18 века знания о морфологическом субстрате болезни были неотъемлемой составной частью практической медицины. Патологоанатомическое исследование тел умерших было частью врачебной профессии и жестко контролировалось обществом. Неоспоримыми ценностями клинико-анатомических сопоставлений являются огромный педагогический потенциал, борьба с ошибками субъективного типа, возникающими в любом клиническом исследовании. Только благодаря результатам патологоанатомических вскрытий клиническая практика приобретает «доказательность» и «контролируемость». Известному писателю Артуру Хейли принадлежит роман «Окончательный диагноз».



Один из героев этого произведения очень точно высказался о роли патологоанатома: «Патологоанатом, — продолжал Пирсон, — это врач, которого пациент почти не видит. Но ни одно из отделений больницы не играет такой роли в судьбе

больного, как наше. Патологоанатом исследует срезы тканей и дает окончательное заключение. А когда все медицинские средства бессильны, именно патологоанатом устанавливает окончательный диагноз».

Это актуально и сегодня. Анализ 259 амбулаторных карт умерших вне стационара пациентов, которым аутопсия не проводилась, показал, что основными причинами смерти у этих пациентов врачи поликлиник считали ИБС, онкологические заболевания и цереброваскулярную патологию. Однако как оказалось, в случаях, когда патологоанатомическое вскрытие проводилось, в 55,6% констатировалось расхождение диагнозов. В связи с этим, чтобы судить об истинной заболеваемости, осложнениях и причинах смерти необходимы патологоанатомические заключения. Особенно это становится актуальным при рассмотрении коморбидной патологии.

Существует ряд правил формулировки клинического диагноза при наличии коморбидной патологии. Основным правилом является выделение в нозологическом многообразии основного и фоновых заболеваний, их осложнений и сопутствующей патологии [71].

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 прогностически неблагоприятного заболевания, при этом прочие болезни становятся сопутствующими.

Основное заболевание может быть представлено несколькими тяжелыми конкурирующими заболеваниями. Конкурирующие заболевания – это имеющиеся одновременно у больного нозологические формы, независимые

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. Данное заболевание, также как и основное, 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 по прогностической или инвалидизирующей значимости для пациента.

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.

Несмотря на всю очевидность проблемы, медицинская, статистическая и экономическая модели здравоохранения не учитывают коморбидность, поскольку они основаны на монокаузальном диагнозе — диагнозе одного (основного) заболевания. При этом коморбидность не соответствует требованиям к систематике заболеваний в МКБ-10 [72].

### **Лекарственный портфель коморбидного больного**

Наличие коморбидной патологии требует от системы здравоохранения изменений в подходах к ведению таких пациентов: необходимости смещения акцента с высокоспециализированной помощи, которая имеет ориентацию на

одну болезнь к полиморбидности, которая фокусируется на пациенте в целом, создания более интегрированных и комплексных схем ведения пациентов.

Начинать лечение коморбидного больного необходимо, прежде всего, с коррекции факторов риска. Конечно, некоторые факторы риска невозможно устранить, поэтому они и называются не модифицируемые: пол, возраст, наследственная предрасположенность, генетические аномалии. Однако большинство факторов риска устранимы: курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, повышенные цифры АД, гипергликемия, дислипидемия.

Сегодня для пациентов предложена «Формула здоровья», которую предложили врачи для пациентов с факторами риска ССЗ. Данная формула проста для запоминания и должна быть рекомендована всем пациентам.

**0 3 5 140 5 3 0**

**0** - не курить

**3** - ходить пешком 3 км ежедневно или 30 мин. заниматься любой умеренной физической нагрузкой

**5** - съедать 5 порций овощей и фруктов в день

**140** – АД < 140/90 мм.рт.ст.

**5** - общий холестерин < 5 ммоль/л

**3** - холестерин липопротеидов низкой плотности (наиболее вредная часть холестерина) < 3 ммоль/л

**0** - отсутствие диабета и ожирения

Конечно, если следовать этой формуле, риск заболеть ССЗ сводится к минимуму. Однако, несмотря на простоту, далеко не все пациенты могут

выполнять данные рекомендации. Таким пациентам необходима медикаментозная коррекция факторов риска.

История человечества свидетельствует, что с табакокурением боролись всегда, именуя соперника «приманкой сатаны». Так, в Великобритании и Османской империи в конце XVI в. курильщиков объявляли колдунами и отрубали головы. На Руси в XVII в. при царе Алексее Михайловиче курильщиков били палками, дабы наставить на путь истинный, а после московского пожара 1634 г. за курение была предусмотрена смертная казнь. Тем не менее, звуки победоносного марша табака не смогли заглушить ни треск костров, ни удары палок, ни звяканье топоров о плаху. Конечно, в 21 веке такие радикальные меры борьбы не применимы. В 2003 году принята Рамочная Конвенция ВОЗ «World health Organization» по борьбе с табаком. За четыре года к Конвенции присоединились 146 стран мира. Этот документ стал одним из наиболее быстро внедряемых во всем мире договоров ООН. Возможно, мировая общественность сможет изменить ситуацию с курением в положительную сторону.

Для определения никотиновой зависимости существует тест Фагерстрема, состоящий из 6 вопросов, на которые должен ответить пациент.

1. Через сколько времени после пробуждения Вы закуриваете первую сигарету?

- В течение первых 5 минут – 3 балла
- От 6 до 30 минут – 2 балла
- От 31 до 60 минут – 1 балл
- Более часа – 0 баллов

2. Трудно ли Вам воздерживаться от курения в местах, где курение запрещено?

- Да – 1 балл

- Нет – 0 баллов

3. От какой сигареты в течение дня Вам труднее всего отказаться?

- От первой - 1 балл

- От второй - 0 баллов

4. Сколько сигарет Вы выкуриваете в течение дня?

- 10 или меньше – 0 баллов

- От 11 до 20 – 1 балл

- От 21 до 30 – 2 балла

- 31 и более – 3 балла

5. Курите ли Вы больше в первой половине дня, чем во второй?

- Да – 1 балл

- Нет – 2 балла

6. Продолжаете ли Вы курить, когда Вы очень больны и вынуждены соблюдать постельный режим в течение всего дня?

- Да – 1 балл

- Нет – 0 баллов

В результате все баллы суммируются и трактуется результат:

0–3 балла. Пациенту, вероятно, удастся бросить курить, не прибегая к медикаментозным средствам.

4–6 баллов. Зависимость от никотина можно оценить как среднюю.

Возможно бросить курить самостоятельно, но это достаточно сложно.

7–10 баллов. Высокая степень зависимости от никотина.



Необходимо использовать лекарственные средства для того, чтобы бросить курить.

Одним из лекарственных препаратов для борьбы с никотиновой зависимостью является варениклин (Чампикс, Pfizer). Препарат с высокой аффинностью и селективностью связывается с н-холинорецепторами головного мозга и стимулирует их, но в значительно меньшей степени, чем никотин. Никотин конкурентно связывается с тем же участком рецептора, к которому варениклин обладает более высоким сродством. Таким образом, варениклин эффективно блокирует способность никотина стимулировать н-холинорецепторы и активировать допаминовую систему - механизм, который лежит в основе реализации механизмов формирования никотиновой зависимости. Препарат уменьшает тягу к курению и облегчает проявление синдрома отмены и одновременно приводит к уменьшению чувства удовольствия от курения (антагонизм в присутствии никотина).

История появления и употребления алкогольных напитков начинается почти с появления самого человечества, как и борьба с этим недугом. Китайский император Ву-Вонг еще в 1220 г. до н. э. издал эдикт, согласно которому подвергались смертной казни все лица, захваченные во время попойки. В древней Индии воздержание от алкоголя считалось обязательным для касты браминов. Если их уличали в пьянстве, то заставляли пить из раскаленного металлического сосуда горячее вино, кипяток до наступления смерти. А каждый римлянин имел право убить свою жену, если заставал ее пьяной.

Карл Великий поступал с пьяницами следующим образом: вначале их наказывали в закрытом помещении, потом публично, а если эти средства не помогали, они подлежали казни. В Англии когда - то существовал обычай надевать на алкоголиков ярмо, а затем водить их по главным улицам города. В Ливерпуле в XIX столетии пробовали публиковать в газетах имена и адреса алкоголиков.

Многие столетия ученые искали "философский камень", который может исцелить алкоголиков от их недуга. Виртрунг для обезвреживания алкоголя рекомендовал антидот в виде лимонов, горького миндаля, считая, что эти средства "оттягивают действие алкогольных паров от мозга". Так же он советовал вызывать у алкоголиков рвоту, сон, на голову класть компресс из огуречного сока. Другие ученые рекомендовали турецкие бани, употребление какао, сырого мяса, настой полыни, корня дягиля, можжевельных ягод, ипекакуану, горечавку [73]. Сегодня целая наука наркология занимается поиском и усовершенствованием фармакологических методов лечения алкоголизма.

Лечение ожирения должно быть комплексным и включать в себя рекомендации по коррекции образа жизни, психологическую поддержку, медикаментозную терапию, а при неэффективности – бариатрическую хирургию.

Меры по коррекции образа жизни включают несколько составляющих, которые должны взаимно дополнять друг друга: исключение вредных привычек, назначение соразмерной физической нагрузки и коррекцию пищевого поведения. Главным образом, стоит исключить из рациона легкоусвояемые углеводы. В некоторых руководствах можно найти списки самых вредных для здоровья человека продуктов. Первые строчки в них занимает фаст-фуд, способствующие привыканию подобно наркотической из-за множества химических пищевых добавок. Так же стоит максимально исключить сладкие газированные напитки, пончики, молочный шоколад. «Белый» хлеб заменить на ржаной, «тяжелые» сорта мяса на менее жирные, трансгенные жиры на растительное масло, богатое полиненасыщенными омега-3 и омега-6. Важную роль в достижении стойкого снижения веса играет и ограничение употребления сахара, соли. И, конечно же, - снижение количества потребляемых калорий, они должны быть соразмерны энергозатратам. Оценка эффективности данных диетических рекомендаций

должна проводиться через 2 месяца, при условии строгого их соблюдения. При неэффективности, следует переходить на медикаментозную терапию.

Из существующих сегодня на фармакологическом рынке рекомендуются следующие препараты: 1) метформин, применяемый для снижения инсулинорезистентности при повышенной массе тела и как следствие развитие НТГ или СД 2 типа; 2) орлистат – блокатор жиров, который, не редко трудно переносится больными из-за побочных действий и 3) гидрохлорид моногидрат сибутрамина – редуксин.

Если же и фармакологические методы не помогают, то следует воспользоваться возможностями бариатрической хирургии: бандажирование желудка, шунтирование, гастропластика. При этом надо понимать, что хирургическое вмешательство – это крайняя мера борьбы с ожирением и должна выполняться строго по показаниям: ИМТ  $\geq 40$  или  $\geq 35$  с коморбидными состояниями и приемлемыми операционными факторами риска.

Несмотря на очевидные рекомендации о необходимости отказа от курения и приема алкоголя, соблюдение диет для коррекции избыточного веса тем не менее вызванные указанными факторами риска полиорганные нарушения требуют дополнительных медикаментозных воздействий.

В этой книге мы неоднократно подчеркивали наличие универсального механизма повреждения клетки (энергетический дефицит, гипоксия, эндотелиальная дисфункция и воспаление), лежащего в основе полисистемного поражения, что приводит к развитию коморбидной патологии. Именно поэтому для профилактики коморбидности и ее лечения необходимы лекарственные препараты, также имеющие универсальный механизм действия на любую поврежденную клетку, вне зависимости от ее органной принадлежности. И таким требованиям, на наш взгляд, отвечает группа препаратов, именуемой как корректоры метаболизма.

Коррекция метаболизма – это введение в организм химических веществ, которые сами не являются субстратами, но корректируют отдельные метаболические процессы.

«Идеальный» метаболический препарат должен препятствовать образованию в клетках недоокисленных жирных кислот и тем самым предотвращать повреждение клеточных мембран, усиливать поступление пирувата в клетки, либо его образование из лактата путем активации гликолиза, предотвращать оксидативный стресс, инактивируя активные формы кислорода. В наибольшей степени этим требованиям отвечает препарат Милдронат (3-2,2,2-триметилгидразиний пропионат) [74]. Милдронат принадлежит к группе так называемых цитопротекторов - антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Он является конкурентным ингибитором фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы, который катализирует процесс превращения гамма-бутиробетаина в карнитин [74, 75]. Милдронат ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника гамма-бутиробетаина. Карнитин способствует проникновению жирных кислот в клетку, где происходит процесс их  $\beta$ -окисления. В условиях достаточного поступления кислорода из жирных кислот, поступивших в митохондрии, образуются макроэргические соединения в виде АТФ. Под влиянием Милдроната ограничивается транспорт через мембраны митохондрий длинноцепочечных жирных кислот, а короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там. Образуется много гамма-бутиробетаина и мало карнитина, в результате меньше длинноцепочечных жирных кислот поступает в митохондрии. Другие парциальные ингибиторы окисления жирных кислот не способны предотвратить накопления в митохондриях активированных форм длинноцепочечных жирных кислот — ацил-КоА и ацилкарнитина, а также вредного влияния этих метаболитов на транспорт АТФ и клеточные мембраны [74, 75]. Процессы окисления жирных кислот и глюкозы связаны

между собой и находятся в реципрокной зависимости, если подавляется окисление жирных кислот, увеличивается потребление глюкозы. В условиях недостатка кислорода клетке выгоднее использовать окисление глюкозы, чем жирных кислот, так как для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода.

Таким образом, Милдронат частично замедляя транспорт жирных кислот, уменьшает их окисление, в результате чего уменьшается потребность клетки в кислороде. Препарат предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ (ацилкарнитин и ацил-КоА) и вызванные ими повреждения клеток. Уменьшение скорости окисления жирных кислот включает альтернативную систему производства энергии — окисление глюкозы, которая на 12% эффективнее использует кислород для синтеза АТФ. И этот механизм также определяет цитопротективное действие Милдроната на ишемизированные клетки [74]. Милдронат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, так как система пируватдегидрогеназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы. Милдронат восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки [76].

Сложные эфиры Милдроната и гамма-бутиробетина являются структуральными аналогами ацетилхолина. Милдронат, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы. В результате увеличивается синтез оксида азота (NO), что приводит к миорелаксации, улучшению микроциркуляции, улучшению эндотелиальной функции. Ацетилхолин является одним из важнейших нейротрансмиттеров не только в нейромускулярных и вегетативных синапсах, но и в межнейронных связях центральной нервной системы. Воздействуя в качестве активатора на рецепторы ацетилхолина, милдронат улучшает нейропластические свойства мозга, а также улучшает мозговой кровоток [74], что, безусловно, важно у пациентов с хронической ишемией головного мозга и после перенесенного ОНМК. У таких пациентов на фоне лечения

Милдронатом происходит улучшение со стороны как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики, причем наиболее четкую динамику претерпевают кохлеовестибулярный, астеноневротический и цефалгический синдромы заболевания. Кроме того, Милдронат в дозе 1000 мг в сутки в течение 20 дней оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических нарушений у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития. Эти результаты открывают перспективу применения Милдроната в качестве нейропротектора при нарушениях мозгового кровообращения [77].

Эффективность Милдроната показана и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: ИБС, гипертонической болезнью. ИБС характеризуется кратковременным уменьшением кровоснабжения и преходящими нарушениями метаболизма сердечной мышцы. В связи с чем применение корректоров метаболизма у пациентов с ИБС оправдано, так как Милдронат работает непосредственно в кардиомиоците, защищая его от гипоксии. Кроме того, по данным И.Я. Калвиньша, в здоровых кардиомиоцитах Милдронат осуществляет так называемый фармакологический тренинг, который заключается в подготовке клеток к возможным неблагоприятным условиям и активации экономичного пути производства энергии через окисление глюкозы. Таким образом, Милдронат оказывает эффект preconditionирования, который предупреждает развитие инфаркта в условиях ишемии миокарда.

Кроме того, Милдронат улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни пациентов с ИБС. Это подтверждают результаты исследований MILSSI и MILLSII. Имеются данные об отчетливом улучшении состояния больных с ИБС, осложненной сердечной недостаточностью и предотвращения возникновения желудочковых аритмий при курсовом применении милдроната [78].

Доказан и антиангиальный эффект Милдроната, обусловленный способностью препарата стимулировать выработку оксида азота эндотелием

сосудов, что вызывает их вазодилатацию. Благодаря этому уменьшается частота приступов стенокардии и снижается потребность в нитратах.

В исследованиях, проведенных в Российском кардиологическом центре им. Мясникова было доказано гиполипидемическое действие Милдроната. Так, было показано дополнительное снижение фракции атерогенных липидов ХС-ЛПНП на 12% в течение 3 месяцев терапии на дозе Милдроната 1 гр в сутки, относительно контрольной группы. Также был продемонстрирован прирост синтеза оксида азота на 31%. Дополнительное снижение ХС-ЛПНП на 12% сравнимо с 4-кратным повышением дозы статинов, что может рассматриваться как существенное дополнение и помощь основной статинотерапии в улучшении показателей достижения целевых уровней липидов.

Российское кардиологическое общество определяет НК как заболевание с комплексом характерных симптомов, которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей. Это приводит к функционированию клеток в условиях гипоксии и метаболического «голода». Учитывая универсальный механизм действия в отношении коррекции метаболизма в любой клетке, Милдронат оптимизирует метаболизм тканей в условиях гипоксии не только в миокарде, но и во всех органах, страдающих при НК. При добавлении Милдроната к стандартной терапии НК повышается толерантность к физической нагрузке, снижается функциональный класс НК [79, 80].

Применение Милдроната совместно с гипотензивными препаратами позволяет более эффективно добиваться снижения уровня АД. Так, по данным Хлебодарова и Дзерве, применение в терапии больных гипертонической болезнью Милдроната и Эналаприла или Лизиноприла способствует более быстрой нормализации процессов свободнорадикального окисления, коррекции эндотелиальной дисфункции и суточного профиля АД, улучшает морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка. И такое влияние сочетанной терапии на состояние миокарда и внутрисердечную гемодинамику сохранялось в течение 2-х месяцев после

отмены цитопротектора [81]. Милдронат усиливает действие ингибиторов АПФ, нитроглицерина, антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов и других антигипертензивных средств [82]. Это позволяет, сохраняя органопротективные свойства препаратов, достигать целевых значений АД чаще и используя меньшие дозы препаратов основной терапии.

Нами было проведено исследование 127 больных с алкогольной кардиомиопатией, как ведущее клиническое проявление алкогольной поливисцеропатии. Больные были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 72 пациента, у которых в комплексную терапию включили Милдронат в дозе 500 мг в 2 раза в день, а далее прием препарата продолжался в течение месяца перорально по 250 мг 4 раза в день. В группу контроля включили 55 пациентов с алкогольной кардиомиопатией со стандартным ее лечением. Полученные результаты показали, что Милдронат в составе комплексной терапии алкогольной кардиомиопатии улучшает эффективность лечения, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту пароксизмов нарушения ритма, а также задерживает процесс ремоделирования миокарда ЛЖ и улучшает качество жизни больных.

С другой стороны, Милдронат способен активировать гены, отвечающие за защиту организма от стресса. Активация же «антистрессорных» генов, способность производить дополнительное количество макроэргических соединений увеличивают работоспособность, позволяют организму легче справляться с повышенными нагрузками. Благодаря подобному механизму действия Милдронат незаменим при повышенном умственном напряжении, работе в экстремальных ситуациях [83]. Одной из таких ситуаций, при которой организм испытывает большие нагрузки на все органы и системы, является оперативное лечение. Как было сказано ранее, любая операция сопровождается операционной травмой и стресс-ответом на нее. Наркоз обуславливает развитие гипоксии в клетках и тканях. Таким образом, операция проводится в условиях измененного метаболизма и гипоксии. А это



именно те патофизиологические процессы, на которые действует Милдронат. Periоперационное использование Милдроната – это новые перспективы его применения.

Наши собственные данные показывают, что добавление Милдроната к комплексной предоперационной подготовке позволяет увеличить оперативную активность, преимущественно за счет проведения операции в отсроченном порядке у пациентов с высоким риском осложнений, обусловленных коморбидным фоном. Кроме того, у пациентов, получающих Милдронат в предоперационном и послеоперационном периодах, частота осложнений (ГК, дестабилизация ИБС, пароксизмы мерцательной аритмии, ТЭЛА) оказалась меньше, чем в группе сравнения (табл.10).

Таблица 10. Оперативная активность и осложнения в послеоперационном периоде

Параметры	Основная группа (n=80)	Группа контроля (n=80)
Оперировано	58	50
Оперативная активность	72,5%*	62,5%*
Осложнения в послеоперационном периоде (всего), из них:	6 (10,3%)*	11 (22 %)*
сердечно-сосудистые осложнения	3 (5,2 %)*	6 (12 %)*
гипертонический криз	1	2
пароксизмы мерцательной аритмии	1	3
ТЭЛА	0	2

\*соответствует значению  $p < 0,05$

Также уменьшилась длительность пребывания пациентов в хирургическом стационаре, как за счет сокращения предоперационного периода с 3,6 до 2,8 дней, так и послеоперационного - с 8 до 7,4. Учитывая, что пациенты для плановой операции должны поступать в хирургический стационар в стабильном состоянии с компенсированной соматической патологией, предоперационная подготовка пациентов с коморбидной патологией ложится на врачей общей практики и терапевтов амбулаторного звена. Наличие Милдроната в двух лекарственных формах (капсулы и раствор для инъекций) обеспечивает удобство для применения его в дневном стационаре, а также

преимущество между амбулаторным и стационарным этапами подготовки пациента к оперативному лечению.

Мы наблюдали 65 ДИП с цереброваскулярными заболеваниями обоего пола в возрасте 54–94 года, иммобилизованных более 6 месяцев. Все пациенты путем случайного распределения были разделены на 3 группы. Группы были эквивалентны по продолжительности и тяжести заболевания, полу, возрасту и сопутствующей патологии. Первая группа из 23 пациентов явилась контрольной. Она получала «традиционное» лечение, назначенное участковым врачом-терапевтом. Во второй и третьей группах было скорректировано лечение с учетом последних стандартов и рекомендаций по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, а так же проводилась профилактика осложнений у ДИП. Во второй группе дополнительно к скорректированному лечению добавлен милдронат в дозе 500 мг \сут внутримышечно в течение 14 дней с последующим приемом внутрь по 750 мг\сут в 3 приема в течение 6 месяцев.

Для оценки клинической эффективности лечения использовались тесты, оценивающие мнестико-интеллектуальные функции и уровень бытовой активности пациентов, проводился неврологический осмотр пациента, а так же оценивались динамика изменения показателей липидного профиля и уровня артериального давления до и после лечения. Надо отметить, что у всех пациентов препарат переносился хорошо и не вызвал побочных явлений. В группах со скорректированным лечением отмечалось улучшение показателей артериального давления по сравнению с контрольной группой (рис. 60-61). При оценке эффективности терапии милдроната у ДИП с цереброваскулярными заболеваниями отмечено положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Снижение САД в группе скорректированного лечения оказалось меньше на 1,76 %, а ДАД - на 1,51 % чем в группе с милдронатом. При этом у 57,2 % пациентов в группе милдроната достигнут целевой уровень САД и у 33,3 % больных достигнуты целевые значения ДАД

по сравнению с первоначальными показателями. В группе скорректированного лечения без милдроната изменение САД на целевое было лишь у 28,6 % больных, а ДАД - у 33,3 % пациентов. В контрольной же группе больных показатели САД достоверно выросли за полгода на  $1,09 \pm 4,33$  %. Так же отмечалось достоверное повышение ДАД в контрольной группе за время исследования на  $4,16 \pm 4,55$  .

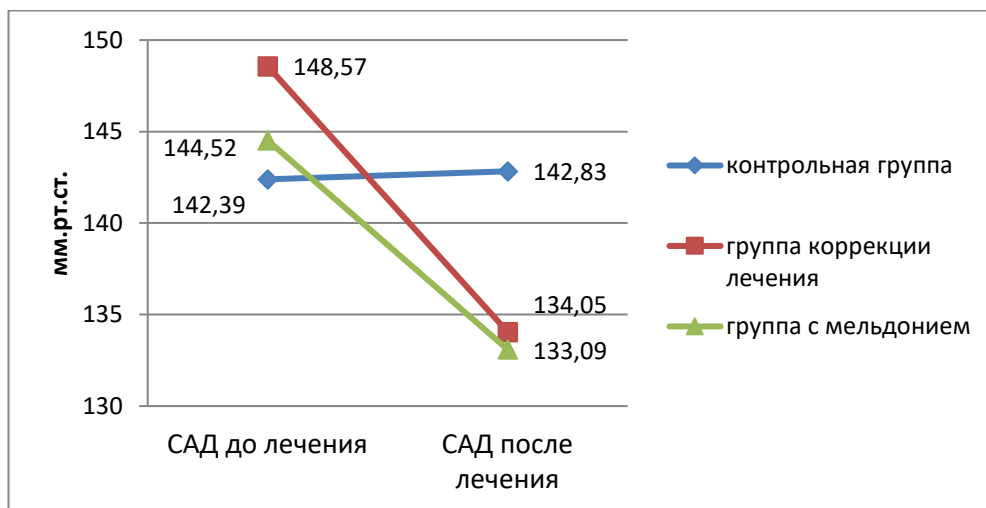


Рис. 60 Динамика показателей систолического артериального давления до и после лечения у ДИП с цереброваскулярными заболеваниями.

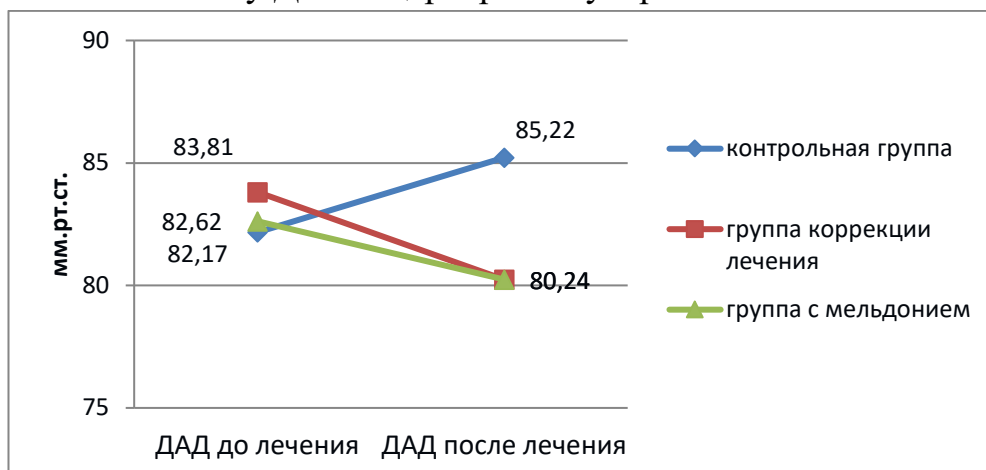


Рис. 61 Динамика показателей диастолического артериального давления до и после лечения у ДИП с цереброваскулярными заболеваниями.

Отмечено положительное влияние милдроната в составе комплексной терапии на уровень холестерина за счет снижения ТГ, ЛПНП и ЛПОНП (рис. 62-65).

В итоге на фоне терапии целевой уровень общего холестерина достигнут у 19,1 %. У всех больных на фоне гиполипидемической терапии отмечалось достоверное снижение уровня ТГ на  $13,98 \pm 8,72$  %, достоверное снижение ЛПНП на  $8,44 \pm 3,03$  %, а так же у 90 % пациентов отмечалось достоверное

снижение ЛПОНП на  $3,55 \pm 5,45$  %. В контрольной группе больных без коррекции лечения у 96 % больных показатели общего холестерина за время исследования достоверно повысились на  $2,35 \pm 2,87$  %. По истечении 6 месяцев количество пациентов с целевым уровнем общего холестерина уменьшилось на 4,3 %. Уровень ТГ за время исследования у всех пациентов достоверно повысился на  $7,89 \pm 5,28$  %, показатель ЛПНП у 95 % больных достоверно повысился на  $4,51 \pm 3,81$  %. У 98 % испытуемых показатели ЛПОНП за время исследования достоверно повысились на  $5,43 \pm 5,34$  %.

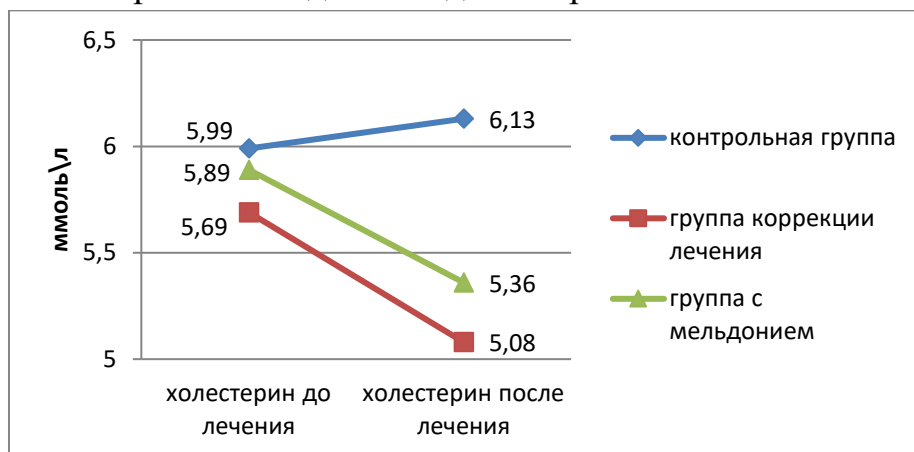


Рис. 62 Динамика показателей общего холестерина до и после лечения у ДИП с цереброваскулярными заболеваниями.

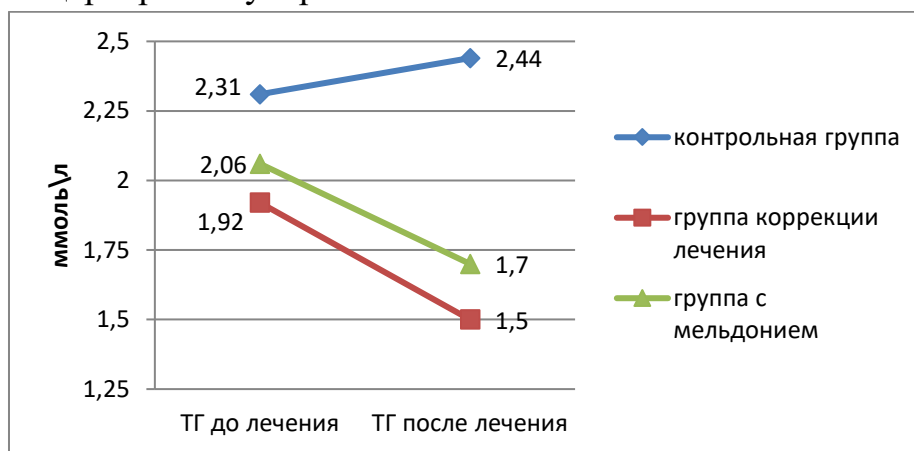


Рис. 63 Динамика показателей триглицеридов до и после лечения у ДИП с цереброваскулярными заболеваниями.

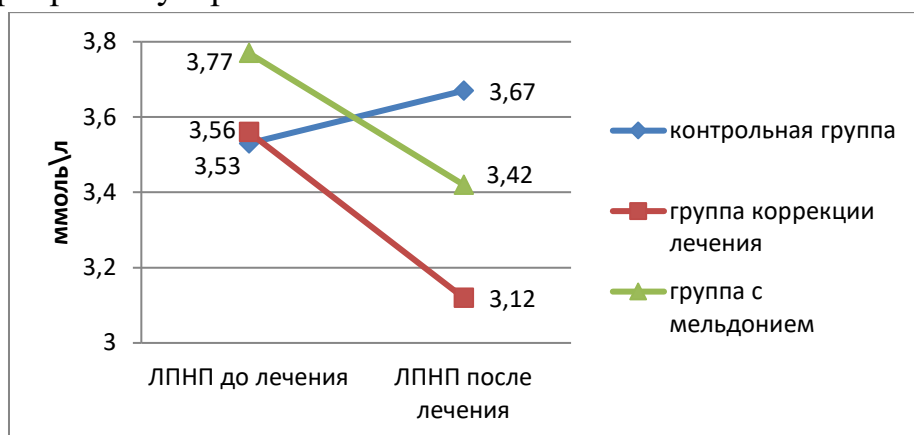


Рис. 64 Динамика показателей ЛПНП до и после лечения у ДИП с цереброваскулярными заболеваниями.

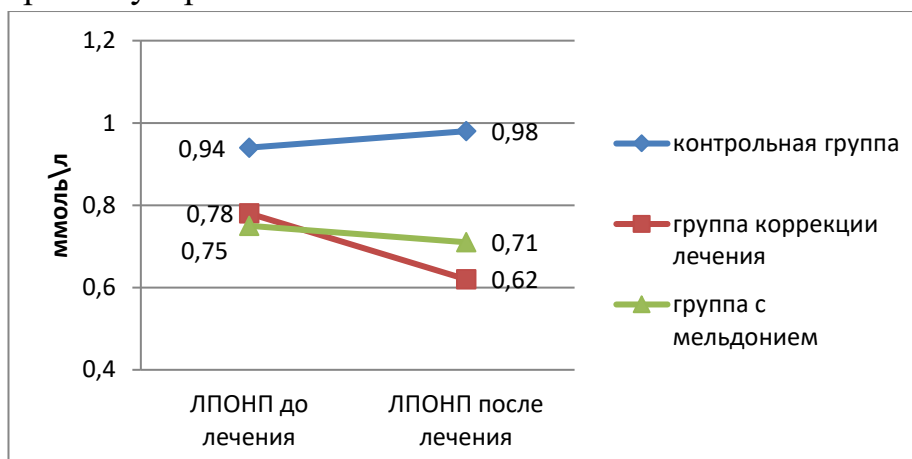


Рис. 65 Динамика показателей ЛПОНП до и после лечения у ДИП с цереброваскулярными заболеваниями.

У всех больных принимающих милдронат так же отмечалось достоверное улучшение показателей дееспособности: средний балл после лечения по шкале Рэнкина улучшился на  $22,86 \pm 7,77$  %. В контрольной группе больных без коррекции лечения достоверно был достигнут положительный эффект у 96 % пациентов. Показатель дееспособности улучшился в целом в данной группе на  $3,48 \pm 3,35$  % (рис. 66).

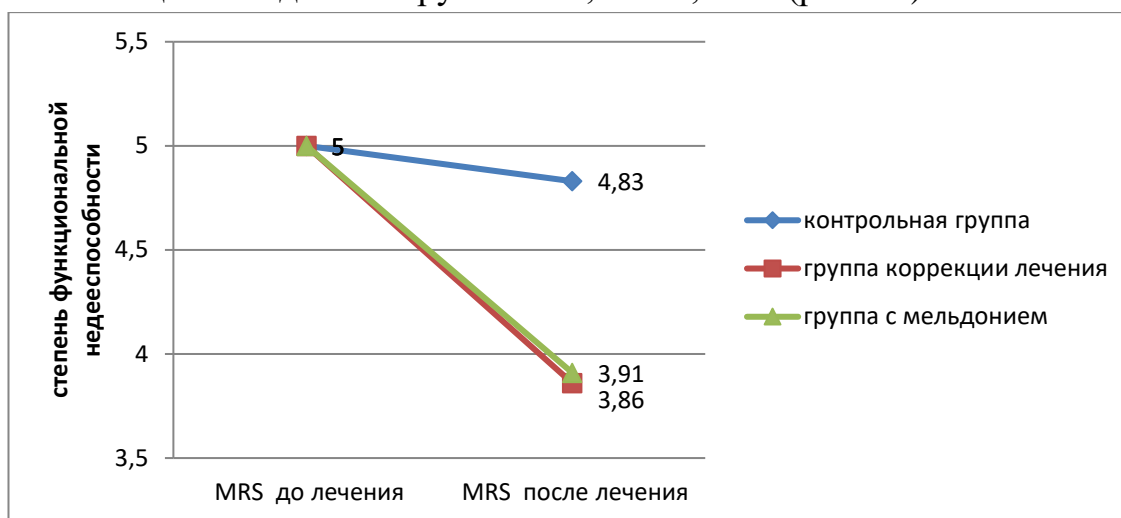


Рис. 66 Динамика степени функциональной недееспособности до и после исследования у ДИП с цереброваскулярными заболеваниями.

У всех больных принимающих милдронат так же отмечалось значимое достоверное улучшение мобильности на  $79,84 \pm 32,67$  %. В контрольной группе больных без коррекции лечения положительный эффект был достигнут лишь у 67 % больных. В контрольной группе индекс мобильности не достоверно увеличился на  $6,88 \pm 10,35$  % (рис. 67).

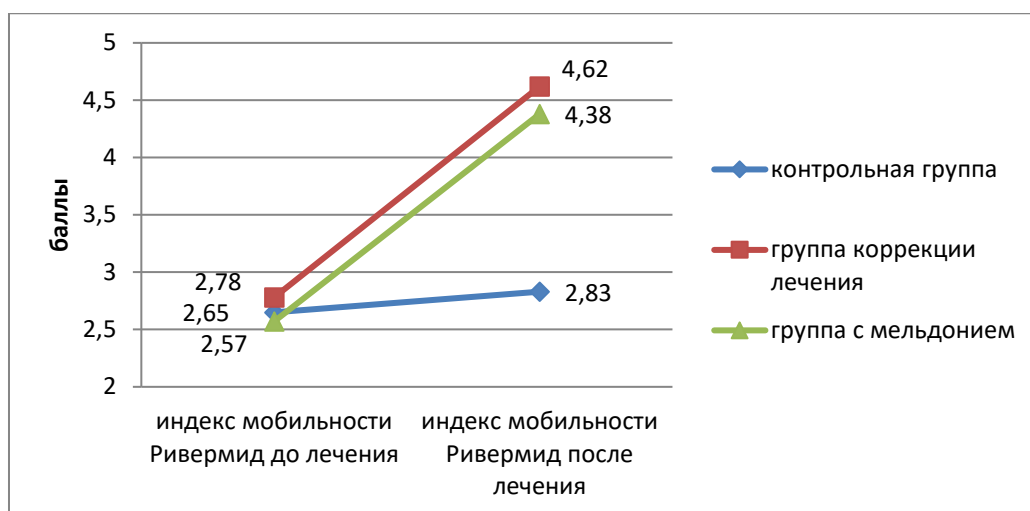


Рис. 67 Динамика индекса мобильности Ривермид до и после исследования у ДИП с цереброваскулярными заболеваниями.

В группе больных принимающих милдронат так же у всех пациентов отмечалось достоверное улучшение когнитивных функций на  $36,43 \pm 10,34$  %. В контрольной группе больных без коррекции лечения у 94 % пациентов отмечалось не достоверное ухудшение когнитивных и мнестических функций за время исследования на  $2,12 \pm 2,36$  % (рис. 68).

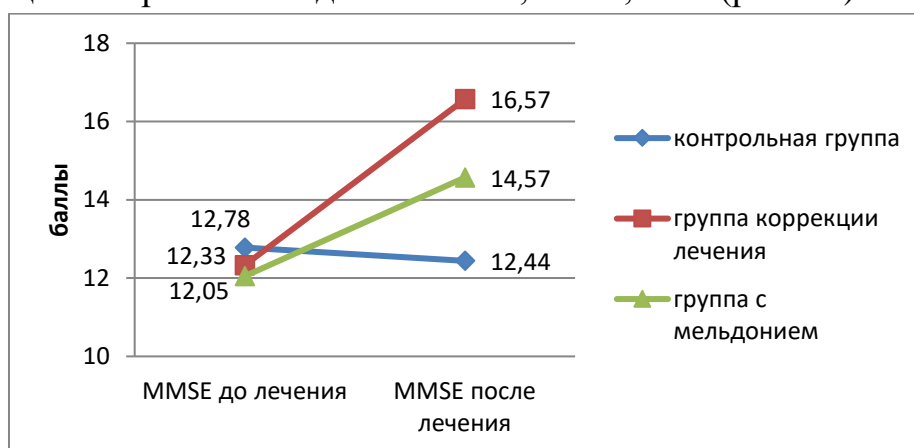


Рис. 68 Динамика когнитивного дефицита до и после исследования у ДИП с цереброваскулярными заболеваниями у ДИП с цереброваскулярными заболеваниями у ДИП.

Таким образом, применение мелдония у ДИП с цереброваскулярными заболеваниями с гипотензивной и гиполипидемической терапией усиливает гипотензивный и гиполипидемический эффект, ускоряет достижение целевых значений АД, а так же способствует более эффективному и быстрому снижению общего холестерина преимущественно за счет триглицеридов и ЛПНП.

Традиционно, применение Милдроната происходит по схеме: 1000 мг в\ в 1 раз в день в течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием по 500 мг 2 раза в день 30 дней. Для этого достаточно 1 упаковки

ампул и капсул по 500 мг. В ряде исследований была показана наибольшая эффективность лечения, когда Милдронат принимался длительно, в течение 1 года.

Таким образом, первым препаратом, который должен составить лекарственный портфель любого коморбидного пациента, является корректор метаболизма Милдронат.

Вторым препаратом, на наш взгляд, должен быть лекарственный препарат из группы статинов. Наиболее распространенными из них являются аторвастатин и розувастатин.

Механизм действия этих препаратов основан на подавление активности фермента ГМК-КоА редуктазы, что приводит к каскаду реакций, в результате которого снижается внутриклеточное содержание холестерина. Однако помимо основного гиполипидемического действия статины обладают другими эффектами – плеiotропными. К ним относятся противовоспалительный, антиоксидантный и антипролиферативный.

Статины подавляют синтез провоспалительных цитокинов в сосудистой стенке, уменьшают адгезию лейкоцитов и клеток эндотелия, обеспечивая тем самым противовоспалительный эффект. Антипролиферативный эффект реализуется за счет снижения секреторной активности и пролиферации макрофагов в атеросклеротической бляшке, ограничивают накопление в ней эфиров холестерина, в связи с чем атеросклеротическая бляшка не только не увеличивается в размерах, но и способна уменьшаться. Статины снижают чувствительность ЛПНП к ПОЛ, синтез эндотелина – 1, что уменьшает степень выраженности эндотелиальной дисфункции – антиоксидантный эффект. Статины обладают и антитромботическим эффектом благодаря увеличению биодоступности оксида азота, подавлению синтеза тканевого фактора макрофагов, снижению активации тромбоцитов, что ведет к уменьшению гиперкоагуляции и тромбообразования [84].

Таким образом, эффективность статинов обеспечивается улучшением или восстановлением вазодилатирующего потенциала артерий, антитромботическим действием (локальным и системным), подавлением воспаления в атероматозной бляшке и стабилизацией нестабильной атеромы. Сроки проявления указанных эффектов – от 1 дня до 4 и более месяцев. Клинически эти эффекты проявляются снижением частоты ишемических эпизодов, стабилизацией подвижных бляшек и уменьшением частоты развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий. Кроме того, статины обладают антиаритмическим эффектом, профилактируют развитие НК, предотвращают развитие болезни Альцгеймера, остеопороза и способствуют растворению холестериновых желчных камней. Такое множество эффектов статинов, безусловно, выгодно коморбидному пациенту.

Наиболее современным препаратом из группы статинов является розувастатин. Розувастатин – единственный из статинов, рекомендованный для первичной профилактики атеросклероза. Первичная профилактика показана пациентам с нормальным уровнем холестерина, без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка ( $\geq 2$  мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как АГ, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). Такое показание было зарегистрировано после успешных результатов, полученных в исследовании JUPITER (8900 пациентов). Вторичная профилактика ССЗ статинами назначается независимо от уровня ХС-ЛПНП.

Кроме того, эффективность и безопасность розувастатина была продемонстрирована в исследованиях CORONA (у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью III, IV ФК по NYHA) и ASTEROID (влияние максимальной дозировки розувастатина на уменьшение объема атеросклеротической бляшки в коронарных сосудах). Ряд сравнительных



исследований, таких как STELLAR (рис. 69), MERCURY I, II, показали, что розувастатин превосходит аторвастатин по своей дозозэквивалентной активности примерно в 2 раза [85].

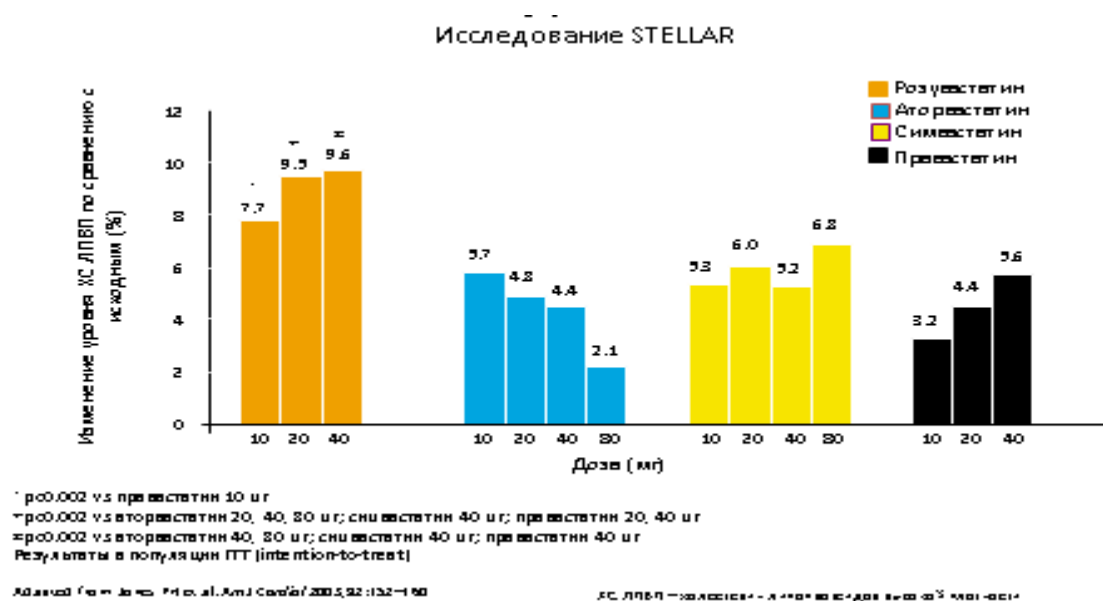


Рисунок 69. Сравнительная эффективность разных доз статинов на уровень ХС- ЛПВП

Таким образом, благодаря множеству эффектов, статины должны включаться в фармакотерапию коморбидного пациента на начальных этапах.

Третьим обязательным препаратом для коморбидного больного должен быть аспирин, чья эффективность, как с позиции профилактики, так и лечения эндотелиальной дисфункции многократно доказана.

Ну а далее, в зависимости от основных клинических проявлений коморбидности. Так, при ФП – антиаритмики и антикоагулянты, при СД – метформин и инретиномиметики, при АГ – комбинированная гипотензивная терапия и др. Все типичные клинические ситуации последовательно описаны и будут в дальнейшем опубликованы в нашей серии «Амбулаторный прием».

### Заключение:

«Болезни сердца в возрасте до 80 лет – то не божья кара и не действие природы, а ошибка самого человека». Это высказывание известного кардиолога Поля Уайта (1970). Конечно, обозначенный в данной цитате

возраст вполне достойный, но что делать если в России от болезней сердечно-сосудистой системы умирают не только большинство, но и люди не дожившие до 70 лет!



Именно поэтому президент РФ В. В. Путин обозначил 2015 год годом борьбы с ССЗ. Насколько результаты целого круга организационных, клинических, финансовых и пр. решений могут изменить ситуацию в стране!? В данной книге мы привлекли внимание к огромной проблеме – коморбидной патологии. В действительности сегодня портрет пациента терапевта поликлиники представлен комбинацией различных заболеваний. И это не просто сочетание заболеваний. Это и «коморбидный патоморфоз»: изменение привычной клиники заболеваний, что приводит к тактическим ошибкам и расхождению диагнозов при летальном исходе и фактор риска неблагоприятных исходов и вынужденная полипрагмазия, снижающая эффективность лекарственных интервенций и повышающий риск нежелательных эффектов и увеличение экономических затрат на пациента в любом лечебном учреждении. Мы надеемся, что материалы изложенные в данном пособии, преимущественно основанные на собственном опыте работы в первичном звене здравоохранения позволят по иному взглянуть на

ведение наших пациентов, максимально активизировать в обозначенных направлениях всю нашу лечебную и профилактическую работу.

Во всяком случае мы на это надеемся!

## Литература

1. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // *Journal Chronic Disease*. – 1970 – V. 23(7). – P. 455 – 468.
2. Fortin M., Lapointe L., Hudon C., Vanasse A., Antoine L. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review // *Health and Quality of Life Outcomes*. - 2004. - Vol. 2. – P. 2 - 51.
3. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity // *Stat Med*. – 1995. – V. 14. – P. 721 - 723.
4. Van den Akker M, Buntinx F., Roos S. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature // *Eur J Gen Pract*. – 1996 P. 65 – 7.
5. 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
6. Marengoni A. Prevalence and impact of chronic diseases and multimorbidity in the aging population: A clinical and Epidemiological approach // *Stockholm Karolinska Institutet*.- 2008.-«электронный ресурс» - режим доступа: <http://diss.kib.ki.se/2008/978-91-7357-500-3/>
7. Вёрткин А. Л., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И. Окончательный диагноз. М.: 2008.
8. Akker M., Buntinx F., Roos S. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature // *Eur J Gen Pract*. – 1996. – V. 2. – P. 65 – 7.

9. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // *Ann Fam Med.* – 2005. – V. 3. – P. 223 - 8.
10. Вёрткин А.Л., Скотников А.С. Роль хронического аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией // *Лечащий врач.* – 2009. - № 4. - С. 61 - 67.
11. Верткин А.Л., Вовк Е.И., Заратьянц О.В. Возрождение клинико-морфологических сопоставлений как необходимое условие подготовки клинициста // *Русский медицинский журнал.* -Т9.- №3.-2007.
12. Заратьянц О.В. Анализ летальных исходов по данным МОСГОРСТАТА и патологоанатомической службы взрослой сети лечебно-профилактических учреждений Департамента здравоохранения города Москвы за последние 15 лет (1992-2006 гг.) // *Вестник Московского Городского Научного Общества Терапевтов.*- №9.-2007.
13. Britt H.C., Harrison C.M., Miller G.C., Knox S.A. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia // *MJA of Australia.* - 2008. - 189(2). - P. 72-77.
14. Schoenberg N.E., Kim H., Edwards W., Fleming S. T. Burden of Common Multiple-Morbidity Constellations on Out-of-Pocket Medical Expenditures among Older Adults // *Gerontologist.* - 2007. - Vol. 47. – No 4. - P. 423 – 437
15. Taş U., Verhagen A.P., Bierma-Zeinstra S.M., Hofman A., Odding E., Pols H.A., Koes B.W. Incidence and risk factors of disability in the elderly: the Rotterdam Study // *Prev Med.* - 2007. - Vol. 44. - No 3. - P. 272-8.
16. 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

17. Hoffman C, Rice D, Sung HY. Persons with chronic conditions: their prevalence and costs. *JAMA* 1996; 276:1473– 1479.
18. Мировая статистика здравоохранения. ВОЗ, Женева, 2007
19. Zitzmann et al. *J Chin Endocrinol Metab.* 2006 91: 4335-4343
20. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // *J Amer Geriatr Soc.* – 1968. – V. 16. – P. 622 - 626.
21. 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. - V. 41. – P. 237 – 48.
22. Miller M.D., Towers A. A. *Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)* // Pittsburgh, Pa: University of Pittsburgh. – 1991.
23. Linn M. W. A rapid disability rating scale // *J. Am. Geriatr. Soc.* - 1967. - V.15. - P. 211.
24. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies development and validation // *J Chron Dis.* - 1987. – T. 40. – P. 373 - 342.
25. Chien-Ying Wang, Yu-Sen Lin, Ching Tzao, Hui-Chen Lee et al. Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan—Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection // *Eur J Cardiothorac Surg.* - 2007.-V. 32. - P. 877 - 881.
26. 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. – V. 56(3). – P. 221 - 9.
27. 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. V. 19(10). – P. 1027 - 33.

28. Desai M.M., Bogardus S.T., 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. V. 50(3). – P. 474 - 81.
29. 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, V. 58, I. 6. - P. 595 – 602.
30. 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, V. 31(4). – P. 277-85.
31. 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, V. 285(23). – P. 2987 - 94.
32. Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, et al, for the ASCOT Investigators. *Lancet.* 2003;361:1149-58
33. Quillinan NP, Denton CP. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. *Current Opinion in Rheumatology.* 2009;21(6):636–641
34. Stevens AL, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83
35. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Nelson RE, Pumper GM, Lerman LO, Lerman. A Assessment of Endothelial Function by Peripheral Arterial Tonometry Predicts Cardiovascular Events Beyond the Framingham Risk Score. *JACC* 2009; Suppl
36. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ,* 1998, 317, 371-375

37. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J Suppl 2007; 9: C3-C74
38. Friedman G.D., Klatsky A.L., Siegelau A.B. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death // N Engl J Med 1976;294:1071-5.
39. Raisz L.G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling // Clin Chem 1999;45:1353-8.
40. Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the // Buffalo Health Study. Chest 2000;118:656-64.
41. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н. Системное воспаление – миф или реальность? // Вестник российской академии наук, 2004, том 74, № 3, с. 219-227.
42. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should) // Proc Am Thorac Soc. 2007;4:522-525.
43. Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Кардиология. 1974;12(34);55-61.
44. Серебрякова В.И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений. // Авт. дисс. д-ра. мед. наук. СПб:1998; 55.
45. Волков В.Г. Бронхиальная астма и артериальная гипертензия. // Тер. архив. 1985, т.57, №3, с.53-54.
46. Серебрякова В.И. Исследование функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией. // Сб.

научных трудов СПбГСГМИ «Достижения медицины – практическому здравоохранению», Л., 1990, с. 50-51.

47. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis // *Atherosclerosis*, 2003; 169: 203-214.
48. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein // *Circulation* 2002; 105:1890-1896.
49. Zwaka T.P., Homback V., Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis // *Circulation* 2001; 103:1194-1197.
50. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax* 2004; 59: 574-580.
51. Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19:189-199.
52. Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J.B. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study // *Respir Res.* 2010 May 25;11:63
53. Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:867-874
54. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J., Hubbard R.B., Wedzicha J.A. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // *Chest* 2010 May; 137(5): 1091-1097.
55. Вёрткин А.Л., Скотников А.С. Исследование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // *Кардиология*, 2008. – Том 48, № 7. с. 14-18.
56. Chau CH, Siu WT, Tang CN et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: the evolving trend in an institution // *Asian J Surg.* – 2006. – July. – V. 29(3). – P. 120 - 4.



- 57.Бычков С.А., Хворостов Е.Д., Лебедь И.М. и др. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с сопутствующей патологией сердечнососудистой системы // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2002. - Т.7. - № 1. - С. 93-94
- 58.Васильев В.Е., Перунов А.В. Острый холецистит: современные технологии лечения // *Consilium medicum*. - 2001. - Т.3. - № 6. -С. 279 - 284.
- 59.Giger U., Michel J.M., Vonlanthen R. et al. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: indication, technique, risk and outcome // *Langenbecks Arch Surg.* – 2005. – Sep. – V. 390(5). – P. 373-80.
- 60.Dunkelgrun Boersma E., Schouten O. et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV) // *Ann Surg.* - 2009. – V. 249. – P. 921 - 926.
- 61.Mangano D.T. Perioperative cardiac morbidity // *Anesthesiology.* – 1990. – V. 72. – P. 153 - 84.
- 62.Goldman L. Cardiac risk in noncardiac surgery an update // *Anesth Analg.* – 1995. – V. 80. – P. 810 - 20.
- 63.Eagle K.A., Coley C.M., Newell J.B. et al. Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery // *Ann Intern Med.* – 1989. – V. 110. – P. 859 – 66.
- 64.Савельев В.С., Яблоков Е.Т., Кириенко А.И. Массивная эмболия легочной артерии. — М.: Медицина. — 1990. — 336 с.
- 65.Riedel M. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis // *Heart.* – 2001. – V. 85(2). – P. 229 - 40.
- 66.Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R., Colwell C.W. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest.* – 2008, Jun. – V. 133. – P. 381- 453.

67. Fabergas N., Torres A. 10th ESA Anniversary Meeting and 24th EAA Annual Meeting // Euroanaesthesia. - 2002.
68. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ у хирургических больных: М., 2000. – 328 с.
69. Дубравина В.В., Корулин С.В., Щенников Е.П. и др. Пневмония как осложнение после абдоминальных операций // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2004. - №8 (39). - С. 65 – 66.
70. Hubmayr R. D. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care in ICU-Acquired Pneumonia // Intensive Care Med. – 2002. - V. 28. – P. 1521 – 36.
71. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов // Москва, 2008
72. А.Л. Вёрткин, М.А. Румянцев, А.С. Скотников, Е.Д. Ларюшкина, И.В. Соколова, М.А. Фельдман, А.С. Русакова, О.Ю. Шевцова, Е.Н. Шелягина, М.М. Боташева, А.Д. Ягудаев. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать // Врач скорой помощи №7, 2011, стр. 4-14
73. И.В. Стрельчук, "Клиника и лечение наркоманий".
74. Калвиньш И.Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. - Рига, 2002.
75. Morin D., Hauet T., Spedding M., Tillement J. Mitochondria as a target for antiischemic drugs // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2001. – Vol. 49. – P. 151 – 174.
76. Дамброва М., Дайя Д., Лиепиньш Э. и др. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса // Врачебное дело. - 2004. - № 2. – С. 68 - 74.
77. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при

- ишемическом инсульте // Российский кардиологический журнал. – 2009. - № 4. – С. 54 – 62.
78. Ольбинская Л.М., Голоколенкова Г.М. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Клинич. медицина. - 1990. - т. 68, N 1. - С. 39 – 42.
79. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом // Терапевтический архив. — 1999 — № 8. — С. 10 - 12.
80. Сорока Н.Ф., Ласкина О.В., Борис А.М., Головач И.В. Эффективен ли милдронат в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных ИБС? // Рецепт. – 2000. - № 5. – С. 131 – 134.
81. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертонией на фоне терапии эналаприлом // Российский кардиологический журнал. – 2009. - № 5. – С. 1 - 5.
82. Fox K.M., Mulcany D., Findlay I. et al. The total ischaemic burden European Trial (TIBET) // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 96 – 103.
83. Liepinsh E., Vilskersts R., Skapare E., et al. Mildronate decreases carnitine availability and up-regulates glucose uptake and related gene expression in the mouse heart // Life Sci. – 2008. – Vol. 83. – P. 613 – 619.
84. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. // N Engl J Med. - 2004. - Vol. 350. - P. 1495-504.
85. Д.Н. Иванченко, М.К. Ахвердиева, С.В. Шлык «Нарушения липидного обмена в практике терапевта», 2013, издательство РостГМУ, 86 стр.
86. Ban K. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor–dependent and independent pathways // Circulation, 2008, 117: 2340-2350