

Северо-Западный
государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова

ПОЛИМОРБИДНОСТЬ В ГЕРИАТРИИ

А.Л. Арьев, Н.А. Овсянникова, Г.Т. Арьева, С.Д. Дзахова, В.Х. Хавинсон

*...главной проблемой
сегодня является
то обстоятельство,
что мультиморбидность
ни в коем случае
не должна
рассматриваться
как сопутствующая
патология или
другое состояние/
заболевание, которое
имеет второстепенное
значение по отношению
как к лечению ведущей
внутренней патологии,
так и лечению рака.*

*В статье приводится обзор научных публикаций
по проблеме полиморбидности в гериатрии.
Обобщена литературная активность
(за период 1991–2015 годы по данным PubMed),
касающаяся полиморбидности и онкологических заболеваний.
Делается вывод об актуальности настоящего
направления в медицине, включая геронтоонкологию.*

Люди пожилого и старческого возраста – одна из наиболее сложных категорий пациентов в практике врача любой специальности.

По заключению экспертов ВОЗ старение – это естественный результат всех процессов, ведущих к снижению способности к адаптации. Они рекомендуют учитывать следующие особенности заболеваемости пожилых: множественные патологические состояния; быстрое ухудшение состояния в случаях поздней обращаемости за медицинской помощью; высокая частота осложнений, вызванных болезнью и лечением; необходимость реабилитации.

Эксперты ВОЗ отмечают, что существуют различия между понятиями «старение» и «накопление признаков заболевания». При этом лишь 3–6% пожилых и старых людей можно признать физиологически стареющими, т.е. практически здоровыми.

В старших возрастных группах значительно выше не только заболеваемость, но и количество заболеваний у каждого пациента [Модестов Е.А. и соавт., 2001; Bohmer F., 2001; VandenAkker M. et al., 2001, Wilson D.H. et al., 2005]. По сравнению с лицами молодого возраста пожилые имеют в 2 раза больше заболеваний, старые – в 6 и более раз [Аксаментов Г.Б., 2002].

Одной из важных проблем гериатрической практики является полиморбидность – наличие нескольких заболеваний у одного больного [Fried L. P. et al., 2004; Crabtree H.L. et al., 2000; Harboun M. et al., 2001; Gray L.K. et al., 2002; Firat S. et al., 2003]. Начало заболеваний, формирующих полиморбидность и их хронизация приходится преимущественно на средний возраст, но результат их суммарного накопления, т.е. период яркой демонстрации, начинает проявляться именно в пожилом возрасте. Следует иметь в виду, что полиморбидность у пожилых приводит к сложному переплетению многих симптомов, снижая их диагностическую ценность или потенцируя эти проявления, ухудшает течение одного из компонентов. Трудности установления диагноза на фоне полиморбидности могут явиться причиной так называемой «ненамеренной профессиональной ошибки» (в англоязычной литературе принят термин *medical error* – ME), которая в некоторых случаях может служить причиной юридической ответственности медицинского работника. Все это требует интегрального подхода к принятию решения о доминирующем диагнозе и рациональной терапии с привлечением различных специалистов [Брискин Б.С., 2007]. В среднем при обследовании больных пожилого и старческого возраста определяется 3-5 болезней. Автор приводит данные Самарского областного госпиталя ветеранов войны, согласно которым у 70% пациентов старше 70 лет регистрируется три и более

болезней. По сведениям Г.Б. Аксаментова (2002), у пожилых пациентов гериатрического стационара в среднем имелось 4,1 заболевания на одного человека, а у старых – 4,6 (учитывались только клинически выраженные нозологические формы, проявлявшиеся у пациентов в течение ряда лет). По данным Van den Akker et al. (2001), 78% лиц в возрасте 80 лет и старше имеют два и более хронических заболеваний, тогда как среди детей и подростков до 19 лет процент полиморбидности не превышает 10.

Л.Б. Лазебник и др. (2007) анализировали число заболеваний у больных терапевтических отделений геронтологического стационара в зависимости от возраста. Авторами получены следующие данные: число заболеваний на одного пациента в возрасте 60–65 лет составляет 5,2+1,7; 66–70 лет – 5,4+1,4; 71–75 лет – 7,6+1,7; 76–80 – 5,8+1,6; 81–85 – 5,8+1,8; 86–90 – 4,4+1,6; у долгожителей 91–95 лет – 3,2+0,5.

Обращает на себя внимание, что с увеличением возраста индекс «количество заболеваний/один больной» уменьшается. Это происходит в силу нескольких причин. Во-первых, до преклонных лет доживают люди, страдающие меньшим количеством хронических заболеваний. Во-вторых, известно, что некоторые хронические заболевания с возрастом подвергаются инволюции или исчезают (например, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки). В-третьих, под воздействием лечения многие заболевания приобретают иную клиническую форму («лекарственный» или «ятрогенный полиморфоз»). Примерами могут служить трансформация болевой формы ИБС в безболевою при многолетнем лечении антиангинальными средствами [Ли Е.Д., 2005] или исчезновение приступов стенокардии и нормализация артериального давления (АД) после имплантации электрокардиостимулятора.

Клинические проявления последствий старения организма значительно прогрессируют при воздействии неблагоприятных факторов и возникновении болезней. При развитии любого патологического состояния в старости нарушение компенсаторных механизмов, повышенная истощаемость приводят к тому, что развиваются морфофункциональные нарушения не только той системы, которая поражена, но и ряда других, в первую очередь нервной и сердечно-сосудистой. Так, клинические проявления, характерные для нарушений в центральной нервной системе (ЦНС), могут отмечаться при декомпенсации хронических либо присоединении острых заболеваний внутренних органов как за счет усиления симптоматики возрастных изменений, так и вследствие развития патологических процессов в нервной системе из-за срыва механизмов компенсации. Именно этим можно объяснить то, что у пациентов старшей возрастной группы зачастую преобладают жалобы, целиком связанные с неврологическими или психоэмоциональными фактора-

ми. Для пациента, особенно старческого возраста, максимально важно в результате терапии улучшить самочувствие, уменьшить или избавиться от субъективных симптомов заболевания. В клинической практике эффективность купирования основных жалоб определяет степень доверия пациента врачу и уровень комплаентности больного к проводимому лечению [Темникова Е.А., 2009].

Множественно доказано, что повышенное АД увеличивает темпы развития атеросклероза, является одним из главных факторов риска ИБС, поэтому эти две нозологические формы часто протекают в виде сопутствующих заболеваний (стенокардия, инфаркт миокарда, аритмии), что повышает риск развития осложнений и летального исхода. Высокое АД является главным фактором риска развития мозгового инсульта. В настоящее время считается аксиомой, что первичная профилактика мозгового инсульта заключается в снижении АД.

Проблемы артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД), а особенно их сочетание привлекают внимание большого числа специалистов разного профиля (терапевтов, кардиологов, нефрологов, эндокринологов, хирургов и др.). Распространенность СД составляет около 6–10% среди взрослого населения, а среди пожилых колеблется в довольно широких пределах – от 8,9 до 16% [Комиссаренко И.А., 2007; Wilson D.H. et al., 2005]. Частота ежегодно вновь регистрируемых случаев в среднем составляет около 10% на 1000 человек. Повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. у больных СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20%.

Развитие СД 2 типа увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 2–4 раза [Мыслицкая Г.В. и соавт., 2008]. Наличие СД сопряжено с возникновением всех форм ИБС – стенокардии, безболевого ишемии миокарда, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти. Наличие микроангиопатий и невропатий при СД способствует формированию безболевого варианта ИБС. У больных СД в 20–25% случаев, т.е. вдвое чаще, чем обычно, встречается безболевого инфаркт миокарда, что связывают с автономной кардиальной невропатией [Балаболкин М.И., 2000; Соколов Е.И., 2002; Мареев В.Ю., 2003; Бурматов М.В., 2004; Дедов И.И. и соавт., 2004].

СД может также являться одной из основных причин развития ишемического инсульта – как самостоятельно, приводя к нарушению метаболизма в нервной ткани, так и будучи фактором риска развития острого нарушения мозгового кровообращения, вызывая ангиопатию головного мозга, которая, в свою очередь, способствует нарушению микроциркуляции [Бицадзе Р.М. и соавт., 2008]. Кроме того, СД приводит к развитию раннего атеросклероза сосудов головного мозга вследствие утолщения стенок сосудов каротидного бассейна. По некоторым данным,

СД повышает риск развития ишемического инсульта в 2 раза [Сорокоумов В.А., 2000].

Примером полиморбидности у пожилых является метаболический синдром, который определяется как комплекс обменных, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. В англоязычной литературе в качестве синонима встречается термин «синдром X», синдром инсулинорезистентности, дисметаболический синдром. Его распространенность может достигать 24%, т.е. данный синдром имеется у каждого 4-го взрослого человека. Кроме того, в последние десятилетия отмечается тенденция к неуклонному росту этой патологии. Особенно тяжелые последствия возникают у пожилых пациентов. В возрастной группе старше 60 лет доля больных с метаболическим синдромом составляет 42–43,5%; большая часть сердечно-сосудистых осложнений синдрома также приходится на пожилых. Доказано, что среди пациентов с метаболическим синдромом смертность от ИБС выше на 40%, от АГ – в 2,5–3 раза, а смертность от СД 2 типа – в 4 раза выше, чем в общей популяции [Гаспарян Э.Г. и соавт., 2008; Комиссаренко И.А., 2009].

У лиц старше 60 лет наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием является остеоартроз, составляющий 10–12% в общей структуре заболеваний [Пшетаковский И.Л., 2004]. Частота остеоартроза увеличивается с возрастом: среди лиц 50 лет она достигает 50%, а старше 60 лет – более 90%. Остеоартроз – самая распространенная форма заболеваний суставов, является одной из основных причин инвалидности, снижает качество жизни и требует значительных финансовых затрат для лечения [Денисов И.Н., Резе А.Г., 2000]. К лечению больных старших возрастных категорий требуется особый подход, что обусловлено недостаточностью функций пожилого организма, ограничением его физиологических приспособительных возможностей [Pavelka K. et al., 2000]. При этом в процессе лечения желательно ставить целью не максимальное восстановление нарушенных функций, а уменьшение выраженности симптоматики без повреждающего воздействия на организм. Поскольку медикаментозное лечение заболеваний у таких пациентов зачастую вызывает больше побочных реакций, чем само заболевание, целесообразно использование природных и физических лечебных факторов [Дыдыкина И.С. и соавт., 2002].

В настоящее время обращает на себя внимание высокая распространенность патологии бронхолегочной системы у кардиологических больных, в частности сочетания АГ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза. Так, по данным отечественных и зарубежных авторов [Чичерина Е. Н., 2003; Никифоров В.С., Свистов А.С.,

2005; Brett S.E., Forte P., 2002], сопутствующая ХОБЛ выявляется у 55–66% пациентов с ХСН. В экономически развитых странах ХОБЛ и ИБС относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. В сочетании они составляют около 62% в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп. Уровень смертности от данных заболеваний превышает 50% [Симонова Ж.Г. и соавт., 2003]. Около 50% больных ХОБЛ имеют сопутствующие ИБС, АГ или сердечную недостаточность. В исследовании [Rutten F.H. et al., 2006] установлено, что частота ХСН среди больных ХОБЛ составляет более 20%, а левожелудочковой дисфункции – до 46%. При обследовании более 5800 пациентов с инфарктом миокарда сопутствующая ХОБЛ была выявлена примерно на 50% чаще, чем в общей популяции. Удлинение интервала QT, ассоциированное с повышением частоты фатальных нарушений сердечного ритма, регистрировали у больных ХОБЛ, сопровождающейся гипоксемией [Rossi A. et al., 2002]. Известно, что у 69% больных ХОБЛ тяжелого течения, также сопровождающейся гипоксемией, имеют место эпизоды наджелудочковой тахикардии, у 22% – пароксизмы желудочковой тахикардии, и у 83% – регистрируется желудочковая экстрасистолия, что ассоциируется с возрастанием риска летального исхода.

Обострение ХОБЛ актуализирует проявления сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания [Синопальников А.И., Воробьев А.В., 2007].

Почти 75% больных бронхиальной астмой (БА) пожилого возраста имеют хотя бы одно сопутствующее хроническое заболевание [Barnard A. et al., 2005; Wilson D.H. et al., 2005]. Наиболее часто встречаются ИБС, АГ, катаракта, остеопороз, респираторные инфекции [Soriano J.V. et al., 2005]. 4,65% пожилых больных БА и 12,5% больных БА старческого возраста ранее перенесли инфаркт миокарда до 2–3 раз [Овчаренко С.И., 2006; Алиева К.М. и соавт., 2007; Soriano J.V. et al., 2005]. Сопутствующие болезни часто видоизменяют клиническую картину астмы.

Наибольшая частота осложнений в анамнезе со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркты миокарда, инсульты и др.) выявлялась у больных с дебютом БА в пожилом возрасте. Этот факт свидетельствует о том, что БА, развившаяся в возрасте 60 лет и старше, возникает нередко уже на фоне серьезной сердечно-сосудистой патологии [Куандыкова М.В. и соавт., 2008]. Для диагностики сопутствующих заболеваний у больных пожилого и старческого возраста с БА должны выполняться клинический анализ крови, рентгенологическое исследование органов грудной полости и придаточных пазух носа, ЭКГ, по показаниям – эхокардиография [Емельянов А.В., 2008].

Особенность БА у пожилых заключается в том, что она увеличивает риск госпитализации (в 2 и более раз), значительно снижает качество жизни

пациентов и может явиться причиной летального исхода [Slavin R.G., 2004; Marks G.B., Poulos L.M., 2005].

При БА и других аллергиях среди сопутствующей патологии нередко встречаются заболевания ЖКТ, особенно у пожилых пациентов. Основными нозологическими формами патологии пищеварительной системы у пожилых больных, страдающих БА, являются хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, симптоматические гастродуоденальные язвы, а также рефлюкс-эзофагит и дисбактериоз кишечника [Петрова М.А. и соавт., 2008].

Эпидемиологические данные свидетельствуют об очевидной тенденции к увеличению частоты заболеваемости ХОБЛ и остеопорозом по мере старения. Уже в первых исследованиях, посвященных изучению возможной связи остеопороза с хроническими легочными заболеваниями, в частности хроническим бронхитом и ХОБЛ, была установлена более низкая минеральная плотность кости по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту.

Частота остеопений и остеопороза у больных ХОБЛ достигала 60%, причем по мере прогрессирования легочной патологии остеопороз выявлялся чаще [McEvoy C.E. et al., 1998; Iqbal F. et al., 1999]. Особенно высокой оказалась частота остеопороза у больных с терминальной стадией различных хронических легочных заболеваний, в том числе и ХОБЛ, являющихся кандидатами для трансплантации легких [Aris R.M. et al., 1996].

Серьезную проблему представляют для пожилых пациентов заболевания ЖКТ, особенно в сочетании с другими болезнями [Мовчан К.Н. и соавт., 2008]. Язвенная болезнь у таких пациентов характеризуется увеличением числа осложнений, длительными сроками рубцевания, малосимптомностью и стертой клинической картины [Ступин В.А. и соавт., 2000; Шептулин А., 2005]. Среди сочетанных заболеваний внутренних органов у пожилых лиц, по данным ЦНИИ гастроэнтерологии, около 52% приходится на сочетание ИБС и язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки. Несмотря на предложенные программы по профилактике упомянутых заболеваний, появление новых лекарственных средств и методов лечения, в последние годы отмечается рост заболеваемости как ИБС, так и язвенной болезнью. Растет частота безболевой ИБС, которая стала одной из основных причин внезапной смерти взрослого населения. Сочетание ИБС с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки нередко приводит к запоздалой диагностике заболеваний в связи с их атипичным течением, к увеличению числа осложнений, в частности к поздней диагностике инфаркта миокарда и желудочного кровотечения у больных. Язвенная болезнь у пожилых лиц с сопутствующей ИБС нередко впервые проявляется желудочным кровотечением,

характеризуется атипичным болевым синдромом, наличием перехлестных симптомов. После перенесенного инфаркта миокарда или операции аортокоронарного шунтирования доля желудочно-кишечных кровотечений в общей структуре осложнений достигает 10–15% [Звенигородская Л.А., 2002].

Основными факторами, определяющими особенности клинического течения язвенной болезни у пожилых пациентов, являются исходное состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемические гастропатии, то есть тот морфологический субстрат, на котором развивается гастродуоденальная патология.

Т.А. Бирюкова и др. наблюдали 50 пациентов в возрасте от 55 до 77 лет (средний возраст – $65,6 \pm 2,2$ года с обострением язвенной болезни. У всех больных имела место та или иная патология сердечно-сосудистой системы: сочетание язвенной болезни с ИБС диагностировано у 46% обследованных пациентов, АГ – у 30%, с ИБС и АГ – у 24%. У 48% больных установлена другая сопутствующая патология: у 32,5% – хронические заболевания органов пищеварения (калькулезный и некалькулезный холецистит, панкреатит, вирусный гепатит), у 8% – заболевания почек, у 35% – легких, у 37,5% – опорно-двигательного аппарата, у 13% – кожные, глазные и ЛОР-болезни [Бирюкова Т.А. и соавт., 2006]. Авторы полагают, что в развитии язвенной болезни на фоне ИБС и АГ значительную роль играют нарушения микроциркуляции, индуцированные атеросклеротическим поражением сосудов стенки желудка, двенадцатиперстной кишки, ишемическая дисфункция эндотелия. Атипичность клинической картины язвенной болезни у пожилых больных создает трудности в дифференциальной диагностике, что требует проведения дополнительных методов исследования. У 30% пациентов наблюдалось осложненное течение заболевания. У большинства обследованных выявлены выраженные изменения в липидном спектре крови.

Полиморбидность, снижение жизненных сил, работоспособности, физической и психической активности, ухудшение качества жизни – все это сопровождает старение и в той или иной мере проявляется у каждого пожилого человека. При ведении пожилого больного врач должен ставить перед собой реально достижимые цели. Если целью лечения у молодых пациентов является излечение от основного заболевания с максимальным восстановлением нарушенных функций, то у больных пожилого и старческого возраста – уменьшение выраженности симптоматики и компенсация нарушенных функций. Лечащий врач должен ориентироваться на сохранение и улучшение качества жизни, что и следует считать основной стратегической задачей гериатрии [Дворецкий Л.И., 2001; Денисова Т.П., Малинова Л.И., 2008].

Онкологические заболевания и полиморбидность. Проблема полиморбидности в онкологии

стали уделять пристальное внимание лишь 10–15 лет назад. Типичной клинической картиной пожилого пациента с онкологическим заболеванием является наличие нескольких других хронических соматических патологий. Следует учесть, что население планеты прогрессивно стареет, и, таким образом, каждый год процент подобных пациентов нарастает. Так, по данным Hoffman С, частота полипатии в возрастной категории 45–64 лет – 51%; в 69–75 лет – 69,2%, а в возрасте 75 и старше – 80%!

Как в лечении соматических заболеваний, так и в лечении онкопатологии клиницисты столкнулись с проблемой мульти- или полиморбидности. И главной проблемой сегодня является то обстоятельство, что мультиморбидность ни в коем случае не должна рассматриваться как сопутствующая патология или другое состояние/заболевание, которое имеет второстепенное значение по отношению как к лечению ведущей внутренней патологии, так и лечению рака. На сегодняшний день все еще отсутствуют доказательная база и конкретные клинические рекомендации по лечению онкологических пациентов с мультиморбидными состояниями. Клиницисты нуждаются в разработке научно обоснованных практических руководств для ведения данного контингента пациентов. Одними из первых, кто попытался это сделать, были Thompson К., и Dale W. В 2015 году они адаптировали руководство американского общества гериатров по ведению онкологических пациентов с мультиморбидными состояниями. Авторы акцентируют внимание на бесспорном влиянии мультипатологии на течение онкологической патологии и необходимости мультидисциплинарного подхода в курации с целью улучшения качества жизни и пролонгирования жизни таких пациентов.

Последние 10–15 лет стали появляться аналитические, фундаментальные научные публикации как иностранных, так и отечественных авторов, посвя-

щенные проблемам полиморбидности и конкретной онкологической патологии:

- полиморбидность и рак легкого, полиморбидность и гематологические осложнения химиотерапии. В работе обсуждаются вопросы влияния полиморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого на тактику лечения [С.М. Алексеев и соавт., 2013];

- полиморбидность и рак предстательной железы [T.V. Pavlova et al., 2012];

- полиморбидность и рак молочной железы [L. Balducci, R. Audisi, M. Aapro, 2014; Meneses K. et al., 2015];

- полиморбидность, полипрагмазия и онкологические заболевания [Tam-McDevitt, 2008; Lees J, Chan A., 2011; Balducci L. et al., 2013];

- и др.

Публикационная активность по проблеме полиморбидности и онкологических заболеваний за период 1991–2015 гг. представлена на рисунке 1. Следует подчеркнуть, что период с 1991 по 2000 годы характеризовался терминологической путаницей в понятиях полипатии, ко-, поли- и мультиморбидности. Поэтому многие авторы анализируют взаимосвязь полиморбидности и онкологии лишь за последние 10–15 лет. За этот период опубликованы 1872 полнотекстовые работы в центральных рецензируемых журналах.

Таким образом, данная проблема приобретает все большую актуальность. Поли/мультиморбидность, взаимовлияние заболеваний изменяют классическую клиническую картину, характер течения заболевания, фармакотерапию, увеличивают количество осложнений и их тяжесть. Это касается не только ведущей соматической патологии, но и онкологического заболевания в частности. Эти взаимодействия

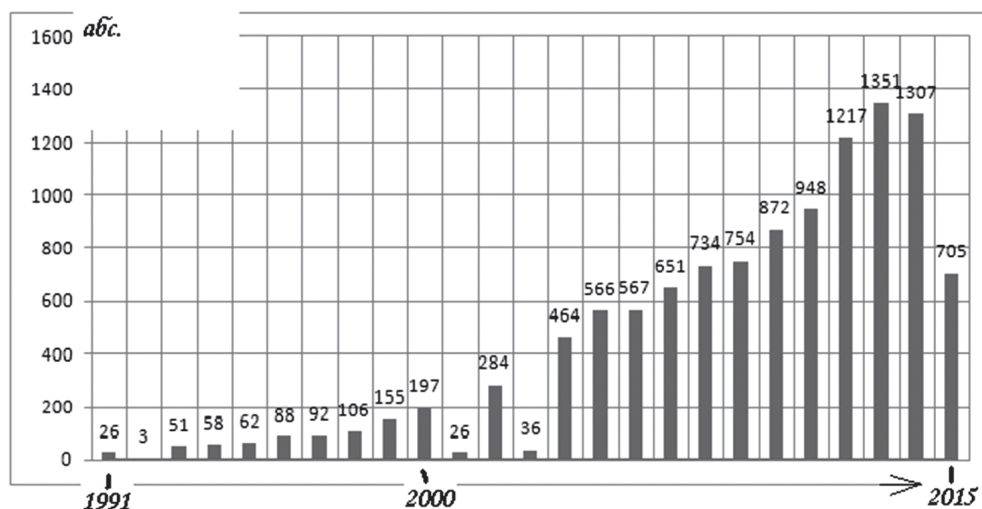


Рис. 1. График публикационной активности в мире по проблеме «полиморбидность и онкология» за период 1991–2015 гг. по данным PubMed (август 2015)

приводят к ухудшению качества жизни, ограничению возможностей лечебно-диагностического процесса, ухудшению как клинического, так и медико-социального прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы убеждает в том, что множественная патология у пациентов пожилого и старческого возраста остается одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения и клинической медицины. Возникновение и течение заболеваний на фоне морфофункциональных изменений органов и систем, развивающихся в процессе

старения, нестереотипность болезней вследствие возрастной индивидуализации, наличие сопутствующей патологии изменяют и осложняют клиническую картину, затрудняют лечебно-диагностический процесс. Все это диктует необходимость особого подхода к обследованию и лечению гериатрических пациентов; основной целью лечения должно быть сохранение и улучшение качества жизни больного.

Резюмируя изложенное, можно говорить о том, что изучение проблемы коморбидности или полиморбидности в гериатрии остается крайне актуальным направлением медицины. Особенно это касается раздела геронтоонкологии.

Список литературы:

1. Аксаментов Г.Б. Клинические и функциональные особенности пациентов гериатрического стационара // Здравоохранение. – 2002. – № 2. – С. 51–54;
2. Алексеев С. М., Полторацкий А. Н., Смагина М. В., Горелик С. Г. Гематологические осложнения различных вариантов химиотерапии у пациентов старших возрастных групп // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12–3. – С. 408–412.
3. Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А. Внутрисердечная гемодинамика у больных бронхиальной астмой пожилого возраста и влияние небулайзерной бронхолитической терапии на ее показатели // Пульмонология. – 2007. – № 1. – С. 60–63.
4. Балаболкин М.И. Диабетическая невропатия // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2000. – Т. 100, вып. 10. – С. 57–65.
5. Бирюкова Т.А., Савельева Т.В., Пименов Л.Т. Язвенная болезнь у лиц пожилого и старческого возраста, сочетающаяся с атеросклеротической патологией сердечно-сосудистой системы // Казан. мед. журн. – 2006. – Т. 87, № 6. – С. 443–445.
6. Бицадзе Р.М., Обрезан А.Г. Особенности сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа // Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 5. Эндокринологическая, нефрологическая патология и ассоциированные состояния. – СПб., 2008. – С. 253–263.
7. Брискин Б.С. Полиморбидность пожилых и хирургические проблемы // Клинич. геронтология. – 2007. – № 5. – С. 3–7.
8. Бурматнов М.В. Безболевая ишемия миокарда у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений ишемической болезни сердца : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06. – Томск, 2004. – 20 с.
9. Гаспарян Э.Г., Семенова О.Н., Донченко Е.С., Осташко Г.О. Особенности метаболического синдрома у лиц пожилого и старческого возраста, жителей блокадного Ленинграда // Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 5. Эндокринологическая, нефрологическая патология и ассоциированные состояния. – СПб., 2008. – С. 263–269.
10. Дворецкий Л.И. Качество жизни пожилого больного // Consilium medicum. – 2009. – № 11. – С. 98. – №102.
11. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna // Сердце. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 5–8.
12. Денисов И.Н., Резе А.Г. Гериатрия в общей врачебной (семейной) практике // Клинич. геронтология. – 2000. – № 9–10. – С. 22–25.
13. Денисова Т.П., Малинова Л.И. Клиническая геронтология : Избр. лекции. – М.: Мед. информ. агентство, 2008. – 256 с.
14. Дыдыкина И.С., Муравьева Ю.В., Полянская И.П., Новоселова Т.М. Побочные реакции при лечении больных ревматическими заболеваниями // Клинич. геронтология. – 2002. – № 3. – С. 28–32.
15. Емельянов А.В. Особенности диагностики и лечения бронхиальной астмы, ассоциированной с сердечно-сосудистыми заболеваниями в пожилом и старческом возрасте // Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 4. Сердечно-сосудистые и ассоциированные заболевания. – СПб., 2008. – С. 163–173.
16. Звенигородская Л.А. Лекарственный (статиновый) гепатит у больных ИБС // Клинич. геронтология. – 2002. – № 8. – С. 107.
17. Комиссаренко И.А. Артериальная гипертензия и полиморбидность у пожилых // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 12. – С. 49–55.

18. Комиссаренко И.А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых // Клинич. геронтология. – 2009. – № 1. – С. 29–38.
19. Куандыкова М.В., Баранов В.Л., Харитонов М.А. Бронхиальная астма у лиц пожилого и старческого возраста: клинические особенности и влияние на сердечно-сосудистую систему // Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 4. Сердечно-сосудистые и ассоциированные заболевания. – СПб., 2008. – С. 149–163.
20. Лабезник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, № 12. – С. 29–34.
21. Ли Е.Д. Диагностика и лечение безболевого ишемии миокарда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06. – М., 2005. – 37 с.
22. Мареев В.Ю. Метаболизм миокарда у больных ИБС // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 1. – С. 19–22.
23. Мовчан К.Н., Смолянинов А.Б., Зайцев Ю.Е., Гравелсин Т.Ю. Кислотообразующая функция желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетанной с сахарным диабетом в пожилом и старческом возрасте // Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 5. Эндокринологическая, нефрологическая патология и ассоциированные состояния. – СПб., 2008. – С. 368–376.
24. Модестов Е.А., Новиков О.М., Шевченко В.В. и др. Методические подходы к комплексной оценке состояния здоровья лиц пожилого и старческого возраста // Сиб. мед. обозрение. – 2001. – № 2. – С. 23–25.
25. Никифоров В.С., Свистов А.С. Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике // «ФАРМиндекс-Практик». 2005. – Выпуск 7. – С. 21–31.
26. Овчаренко С.И. Пожилой больной бронхиальной астмой: особенности ингаляционной терапии // Справочник поликлинич. врача. – 2006. – № 4. – С. 35–37.
27. Петрова М.А., Гулева Л.И., Лаврова О.В. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы, сочетанной с заболеваниями органов пищеварения, у пожилых пациентов // Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 2. Заболевания пищеварительной системы. – СПб., 2008. – С. 258–274.
28. Пишетаковский И.Л. Остеоартроз. – Киев, 2004. – 306 с.
29. Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β -блокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // Бюлл. Сиб. отд-ния Рос. АМН. – 2003. – Т. 3, № 109. – С. 36–41.
30. Синопальников А.И., Воробьев А.В. Применение ингаляционных бронхолитиков у больных хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной сердечно-сосудистой патологией // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, № 12. – С. 35–41.
31. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. – М.: Медицина, 2002. – С. 64–65, 330–354.
32. Сорокоумов В.А. Как диагностировать и лечить хроническую недостаточность мозгового кровообращения (для совместной работы семейного врача и невролога). – СПб.: Человек, 2000. – 80 с.
33. Ступин В.А., Смирнова Г.О., Силюнова С.В. и др. Особенности течения язвенной болезни в пожилом возрасте // Лечащий врач. – 2000. – № 5–6. – С. 54–55.
34. Темникова Е.А. Использование препарата Омарон в практике врача терапевта при работе с пациентами старческого возраста // Рус. мед. журн. – 2009. – № 20. – С. 1345–1355.
35. Чичерина Е. Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести / Е. Н. Чичерина, В. В. Щипицина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2003. – № 8. – С. 25–28.
36. Шентулин А. Особенности клинической картины и течения язвенной болезни в пожилом и старческом возрасте // Врач. – 2005. – № 1. – С. 13–15.
37. Aris R.M., Neuringer I.P., Weiner M.A. et al. Severe osteoporosis before and after lung transplantation // Chest. – 1996. – Vol. 109, № 5. – P. 1176–1183.
38. Barnard A., Pond C.D., Usherwood T.P. Asthma and older people in general practice // Med. J. Aust. – 2005. – Vol. 183, Suppl. 1. – P. S41–S43.
39. Bohmer F. Aufgaben der Prävention in der Gerontologie // Wien. Med. Wochenschr. – 2001. – Bd. 151, № 18/20. – S. 468–471.
40. Brett S.E., Forte P., Chowienczyk I. et al. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension // Clin. Drug Invest. – 2002. – Vol. 2, № 6. – P. 355–339.
41. Hoffman C., Rice D., Hai-Yen Sung. Persons With Chronic Conditions: Their Prevalence and Costs // JAMA. – 1996. – Vol. 276, № 18. – P. 1473–1479.
42. Crabtree H.L., Gray C.S., Hildreth A.J. et al. The Comorbidity Symptom Scale: a combined disease inventory and assessment of symptom severity // J. Am. Geriatr. Soc. – 2000. – Vol. 48, № 12. – P. 1674–1678.
43. Firat S., Gore E., Byhardt R.W. Do “elderly fit” patients have less comorbidity? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol. 55, № 5. – P. 1166–1168.
44. Fried L.P., Bandeen-Roche K., Kasper J.D., Guralnik J.M. Association of comorbidity with disability in older women: the Women’s Health and Aging Study // J. Clin. Epidemiol. – 1999. – Vol. 52, № 1. – P. 27–37.
45. Gray L.K., Smyth K.A., Palmer R.M. et al. Heterogeneity in older people: examining physiologic failure, age, and comorbidity // J. Am. Geriatr. Soc. – 2002. – Vol. 50, № 12. – P. 1955–1961.

46. *Harboun M., Ankri J.* Indices de comorbidite: revue de la litterature et application aux etudes des populations agees // Rev. Epidemiol. Sante Publique. – 2001. – Vol. 49, № 3. – P. 287–298.
47. *Iqbal F., Michaelson J., Thaler L. et al.* Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease. Contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function // Chest. – 1999. – Vol. 116, № 6. – P. 1616–1624.
48. *Thompson, K. Dale W.* How do I best manage the care of older patients with cancer with multimorbidity? J Geriatr Oncol., 2015 6(4). – P. 249–53.
49. *Balducci L., Goetz-Parten D., Steinman M.A.* Polypharmacy and the management of the older cancer patient Ann Oncol., 2013; 24 Suppl 7. – P. 36–40.
50. *Balducci L., Audisi R., Aapro M.* Complicated and complex: the management of older cancer patients, a frame of reference to approach clinical complexity. Journal of Medicine and the Person, 2014, Volume 12, Issue 3, p. 129–136.
51. *Marks G.B., Poulos L.M.* A nationwide perspective on asthma in older Australians // Med. J. Aust. – 2005. – Vol. 183, Suppl. 1. – P. S14–S16.
52. *McEvoy C.E., Ensrud K.E., Bender E. et al.* Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 157, № 3, Pt. 1. – P. 704–709.
53. *Meneses K., Benz R., Azuero A., Jablonski-Jaudon R., McNees P.* Multimorbidity and breast cancer // Semin Oncol Nurs. – 2015. – Vol. 31, №2. – P. 163–169.
54. *Pavelka K., Sedlackova M., Gatterova J. et al.* Glycosaminoglycan polysulfiric acid (GAGPS) in osteoarthritis of the knee // Osteoarthritis Cartilage. – 2000. – Vol. 3, № 1. – P. 15–23.
55. *Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al.* Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD // Chest. – 2002. – Vol. 121, № 4. – P. 1058–1069.
56. *Rutten F.H., Cramer M.J., Lammers J.W.* Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? // Eur. J. Heart Fail. – 2006. – Vol. 8, № 7. – P. 706–711.
57. *Slavin R.G.* National Institute of Health. The elderly asthmatic patient // Allergy Asthma Proc. – 2004. – Vol. 25, № 6. – P. 371–373.
58. *Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H. et al.* Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care // Chest. – 2005. – Vol. 128, № 4. – P. 2099–2107.
59. *Pavlova T.V., Beljanskij K.D., Pershin E.V. et al.* Immunohistochemical and electronmicroscopic tumor growth characteristics of prostate cancer in human polymorbidity continuum (part 1) // Medical sciences. – 2012, № 10. – P. 82–86.
60. *Tam-McDevitt.* Polypharmacy, aging, and cancer // J. Oncology. – 2008. – Vol. 22, № 9. – P. 1052–1055.
61. *Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A.* Problems in determining occurrence rates of multimorbidity // J. Clin. Epidemiol. – 2001. – Vol. 54, № 7. – P. 675–679.
62. *Wilson D.H., Appleton S.L., Adams R.J., Ruffin R.E.* Undiagnosed asthma in older people: an underestimated problem // Med. J. Aust. – 2005. – Vol. 183, Suppl. 1. – P. S20–S22.