

Сочетанная патология: дискуссионные вопросы терминологии, учета и влияния на выбор тактики ведения пациента

И.И. ЧУКАЕВА¹, И.В. САМОРОДСКАЯ², В.Н. ЛАРИНА¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России», Москва, Россия

Аннотация

В статье представлены дискуссионные вопросы терминологии и учета сопутствующей сочетанной патологии по данным литературы. Обсуждаются определения терминов «коморбидность», «полиморбидность» и «мультиморбидность». Рассмотрены аспекты их возникновения и различия между понятиями. Возможно, для практической работы и проведения эпидемиологических исследований необходимо использование разных терминов. С целью выявления распространенности взаимосвязи между болезнями и состояниями в эпидемиологических исследованиях допустимо применение терминов «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) и «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи). Для клинической практики более рациональным видится применение термина «мультиморбидность», который, в отличие от клинического диагноза, включает не только сам диагноз, но и взаимосвязь между отдельными диагнозами, симптомами/синдромами, проблемы с мобильностью, самообслуживанием и др. Представлен алгоритм ведения и оптимизации лечения пациентов с учетом мультиморбидности.

Ключевые слова: мультиморбидность, полиморбидность, коморбидность, хронические заболевания.

The prevalence of multimorbidity: discussion about the terminology, registration and its effect on patient's health care utilization

I.I. CHUKAYEVA¹, I.V. SAMORODSKAYA², V.N. LARINA¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The purpose of the present review is to bring into focus the issues regarding terminological and registration aspects of multimorbidity we come across in the modern literature. Key questions regarding the definitions for the most widely used terms «comorbidity», «polymorbidity» and «multimorbidity» are discussed. We also considered the aspects of their origin and distinctive features between the concepts. The interaction between illnesses can exacerbate one another, modify the clinical picture and course of illnesses, the nature and severity of complications, lead to a progressive worsening of the prognosis and quality of life in patients. It has been proposed that the terms of «comorbidity» (in case of presence of the pathogenesis interrelation) or «polimorbidity» (in case of absence of the pathogenesis interrelation) are the most appropriate diagnostic and treatment patterns for practice and epidemiological study. «Multimorbidity» seems to be a more appropriate term for clinical practice usage, because it involves not only diagnosis but also interaction between diagnoses, symptoms/syndromes, the mobility or self-care problems et al. The algorithm of the managing patients with multimorbidity is presented.

Keywords: multimorbidity, polymorbidity, comorbidity, chronic diseases.

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛП – лекарственный препарат

СД – сахарный диабет

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

С ростом продолжительности жизни населения увеличивается число лиц, страдающих несколькими хроническими заболеваниями. У таких пациентов имеются не только множественные клинические, но и социальные проблемы. Наличие нескольких хронических заболеваний у одного пациента тесно взаимосвязано с возрастом, более высокими уровнем смертности и затратами на оказание медицинской помощи [1, 2].

Вполне очевидно, что различия в оценке и интерпретации роли сопутствующей патологии влияют на подходы к ведению этой категории пациентов. И сегодня ряд вопросов остается без однозначного ответа. Во-первых, не ясно, какая терминология оптимальна и может ли один термин охватить все случаи наличия нескольких заболеваний/состояний у человека? Во-вторых, надо ли учитывать тот факт, что сочетания заболеваний могут быть взаимосвязанными патологическими процессами? В-третьих, возможно ли лечение разнообразной сопутствующей сочетанной патологии по стандартам? В связи с актуальностью и

важностью вышесказанного представляем обзор литературы, отражающий некоторые современные аспекты данной проблемы, а также приглашаем к открытой дискуссии экспертов, исследователей и практических врачей.

Термины и методы оценки наличия нескольких заболеваний у человека

В настоящее время в России и других странах нет единой терминологии для описания комплекса синдромов и заболеваний. Употребляются такие термины, как «сопутствующая патология», «сочетанная патология», «комбинированная патология», «полипатия», «коморбидность». Зарубежные авторы часто используют термины «коморбидность», «полиморбидность», «мультиморбидность», «сочетанные заболевания» (*comorbidity, polymorbidity, multimorbidity, coexisting diseases*). Анализ ряда эпидемиологических исследований также свидетельствует, что термины, характеризующие комплекс сопутствующей патологии и

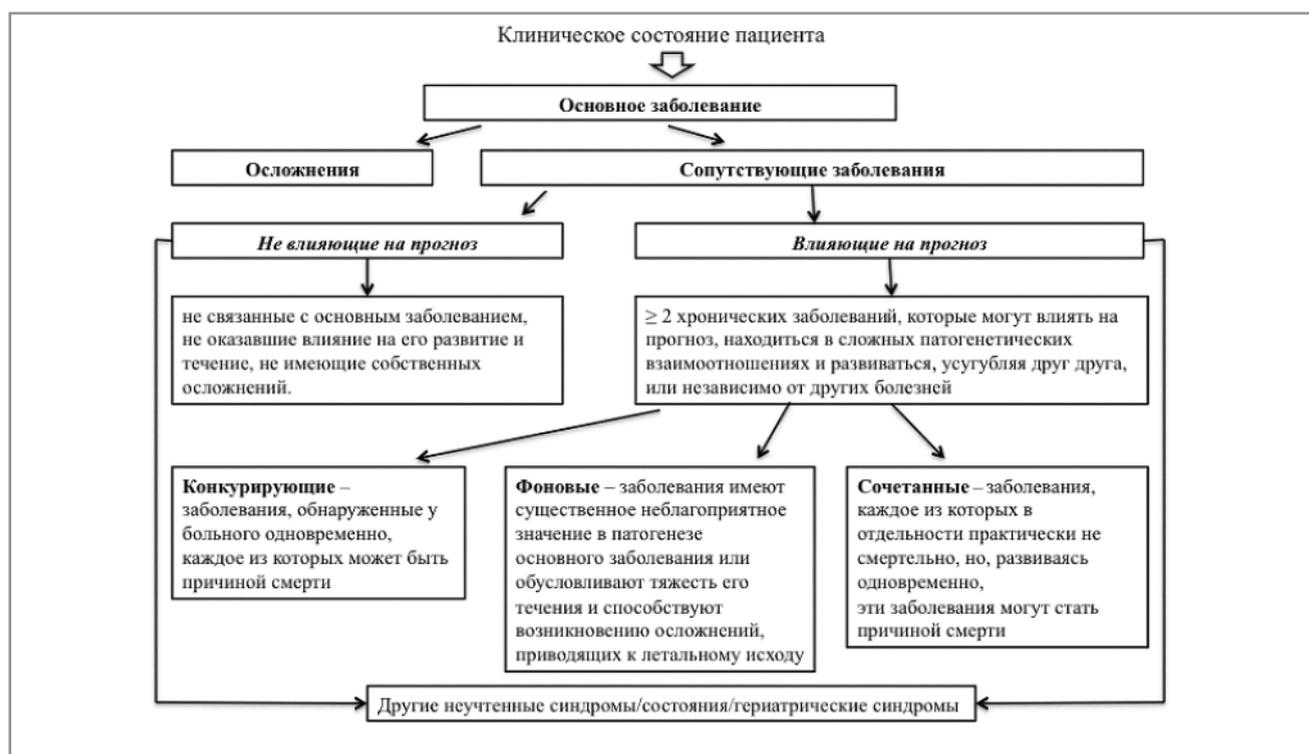


Рис. 1. Структура постановки диагноза

ее осложнения, не всегда четко определены и некоторые из них взаимозаменяют друг друга [3].

На сегодняшний день **полиморбидность** рассматривается как наличие нескольких заболеваний у одного пациента, связанных и не связанных между собой генетически или патогенетически, которое, в большинстве случаев, обусловлено инволютивными изменениями организма и накоплением хронической патологии. **Коморбидность** – как наличие двух или более заболеваний/синдромов у одного пациента, связанных единым патогенетическим механизмом. **Мультиморбидность** определяется как наличие двух или более хронических заболеваний у индивидуума, которые ведут к снижению функциональных способностей, качества жизни и увеличению потребности в медицинских услугах [4]. По мнению S. Mercer и соавт. [5], определение мультиморбидности как сосуществования двух или более хронических заболеваний является упрощенным и неуместным, поскольку данное состояние нередко представляет собой норму в старших возрастных группах. В связи с этим автор предлагает определять «мультиморбидность» не только на основании «единиц учета» хронических соматических болезней, но и принимать во внимание *другие состояния здоровья* (эмоциональные и психологические расстройства, душевные переживания), которые имеют социальный подтекст существования, степень адаптации к имеющимся проблемам.

Согласно определению Национального института здоровья и медицинской помощи Великобритании [6], **мультиморбидность** – это наличие двух или более хронических (или рецидивирующих) состояний/заболеваний, которые могут включать:

тиморбидность – это наличие двух или более хронических (или рецидивирующих) состояний/заболеваний, которые могут включать:

- физические и психические заболевания (например, сочетание сахарного диабета и шизофрении);
- состояния/заболевания, которые сопровождаются неспособностью к усвоению новой информации (когнитивные нарушения);
- комплекс симптомов, которые ведут к развитию старческой астении (frailty, «хрупкости») или сопровождаются любой хронической болью;
- сенсорные нарушения, такие как потеря зрения или слуха;
- злоупотребление алкоголем или употребление наркотиков без медицинских показаний (или с превышением показаний).

Очевидно, что определение мультиморбидности и учет патологий не является совершенным и требует дальнейшей доработки.

Согласно принципам пропедевтики внутренних болезней, при описании клинического состояния пациента необходимо указать основное заболевание, осложнения и сопутствующую патологию (рис. 1).

Сопутствующий диагноз включает в себя заболевания, не связанные с основным заболеванием, не оказавшие влияние на его развитие и течение и не имеющие собственных осложнений.

В клинической практике нередко наблюдаются случаи, когда существующие у пациента два и более хронических

Сведения об авторах:

Чукаева Ирина Ивановна – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ORCID: 0000-0002-1968-1614

Самородская Ирина Владимировна – д.м.н., проф., руководитель лаб. демографических аспектов здоровья населения ГНИЦ профилактической медицины; тел.: +7(985)224-60-50; ORCID: 0000-0001-9320-1503

Контактная информация:

Ларина Вера Николаевна – д.м.н., проф. каф. поликлинической терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 152, к. 2, кв. 124; тел.: +7(910)473-35-66; e-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

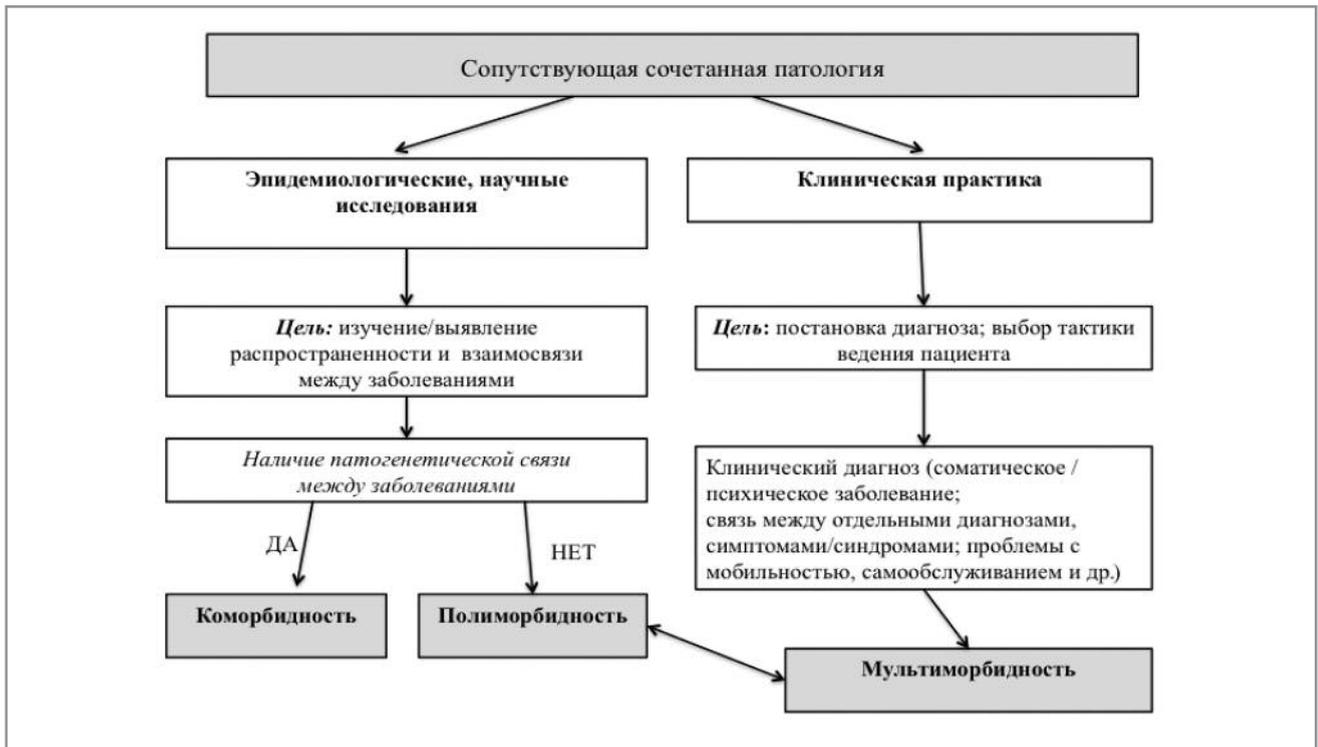


Рис. 2. Взаимосвязь между терминами, указывающими на наличие у пациента сочетанной патологии

заболевания могут существенным образом влиять на прогноз для жизни и здоровья, находиться в сложных патогенетических взаимоотношениях и развиваться, усугубляя друг друга, либо независимо от других болезней.

Для определения этих состояний вводятся такие понятия, как «конкурирующие», «сочетанные», «фоновые» заболевания, «комбинированное основное заболевание».

Конкурирующими называются обнаруженные у больного одновременно заболевания, каждое из которых может быть причиной смерти.

Сочетанными являются заболевания, каждое из которых в отдельности практически не смертельно, но, развиваясь одновременно, эти заболевания могут стать причиной смерти [7].

Фоновыми являются заболевания, которые имеют существенное неблагоприятное значение в патогенезе основного заболевания или обуславливают тяжесть его течения, возникновение осложнений и приводят к летальному исходу.

В литературе также встречается термин «полипатия» (от греч. *polys* – многий и *pathos* – страдание) – состояние организма человека, обусловленное множеством патофизиологических и патоморфологических процессов, их проявлений, осложнений, последствий, которые могут квалифицироваться как нозологические формы (единицы), синдромы, клинико-диагностические признаки и симптомы.

В зарубежной литературе в качестве коморбидного или сопутствующего заболевания (состояния) фигурируют диагнозы, которые в отечественной литературе традиционно относятся к осложнениям основного заболевания (например, сердечная недостаточность, почечная недостаточность). В некоторых работах в качестве количественного критерия оценки сочетанной патологии используется не отдельный диагноз, а группа патологий (например, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ) [8]. Некоторые исследователи используют термины «мультиморбидность» и «коморбидность» как

синонимы при наличии одного хронического заболевания или более у одного пациента [9]. В качестве примера коморбидной патологии S. van Oostrom и соавт. [10] приводят наличие двух или более из перечисленных заболеваний: сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), остеоартрит, ХОБЛ, дегенеративная патология в шейном и поясничном отделах позвоночника, рак, инсульт и изменения, связанные с его последствиями, депрессия и тревожные расстройства. Обращает на себя внимание тот факт, что в данном списке присутствует ХСН, традиционно оцениваемая отечественными специалистами не как самостоятельное заболевание, а как осложнение при кардиологической патологии. В то же время на современном этапе ХСН представляет собой определенный сердечно-сосудистый континуум с вовлечением в патологический процесс многих систем, и в связи с этим невозможно рассматривать ХСН изолированно при ведении пациента. В качестве примера неслучайной коморбидности S. van Oostrom и соавт. [10] описывают сочетание СД и ИБС в популяции датчан старше 55 лет, составившее 3,6%, что, по расчетам авторов, в 1,9 раза выше, чем если бы это было случайное сочетание. К таким же ситуациям авторы относят сочетание ХОБЛ и рака (распространенность 1,4; выше, чем при случайном сочетании, в 1,3 раза); ХОБЛ и ХСН (распространенность 1,9; выше, чем при случайном сочетании, в 3,4 раза), ИБС и ХСН (распространенность 2,8; выше, чем при случайном сочетании, в 3,7 раза), ИБС и депрессии (распространенность 1,3; выше, чем при случайном сочетании, в 1,5 раза). Авторы, не разделяя коморбидную патологию на сопутствующую, конкурирующую или осложнения, акцентировали внимание на *важности самого факта наличия комплексной взаимосвязанной патологии, осложняющей течение болезни и ухудшающей прогноз*. И действительно, сопутствующее нарушение функций других органов нередко оказывает больше негативного влияния на

прогноз, чем изолированное тяжелое течение одного заболевания, что необходимо принимать во внимание при постановке диагноза, разработке тактики ведения пациента и назначении медикаментозной терапии.

Несмотря на то что понятие «коморбидность» должно отражать наличие у пациента двух и более хронических заболеваний, патогенетически связанных между собой, не во всех исследованиях это правило соблюдалось, и сегодня вопрос о том, какие именно состояния (заболевания) можно считать коморбидными, не является до конца решенным [2].

Таким образом, в настоящее время нет определенности и единого подхода к выбору термина, описывающему наличие множественной патологии у одного пациента. Возможно, для практической работы и проведения эпидемиологических исследований необходимо использование разных терминов. К примеру, с целью изучения/выявления распространенности и взаимосвязи между болезнями/состояниями в эпидемиологических исследованиях допустимо применение терминов «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) и «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи). Для клинической практики более рациональным видится применение термина «мультиморбидность», который включает не только сам диагноз, но и взаимосвязь между отдельными диагнозами, симптомами/синдромами, проблемы с мобильностью, самообслуживанием и др. (рис. 2).

Распространенность мультиморбидности

Распространенность сопутствующей сочетанной патологии (далее – «мультиморбидность») составляет, по данным разных авторов, от 3 до 98% в зависимости от особенностей формирования выборки для исследования (в первую очередь, возраста), критериев оценки и источников информации (база данных, скрининг и др.) [9, 11–14].

По данным С. Agborsangaya и соавт. [15], в Канаде (провинция Альберта) распространенность мультиморбидности, стандартизованной по возрасту и полу, составила 19,0% среди лиц старше 18 лет. В США (штат Миннесота) этот показатель составил 23% [16].

Наиболее часто в практике врача встречаются комбинации из двух и трех нозологий, но в единичных случаях (до 2,7%) у одного пациента имеется сочетание 6–8 болезней одновременно [17].

По данным К. Barnett и соавт. [18], в Шотландии частота сопутствующей сочетанной патологии составила 23% и большинство пациентов были в возрасте старше 65 лет. Среди пациентов 55 лет и старше мультиморбидность зарегистрирована у 37%. Наиболее частыми комбинациями являются депрессия и тревожность, ИБС и ХСН, ХОБЛ и ХСН [10]. Согласно данным G. Laux и соавт. [19], в Германии наибольшая доля сопутствующих заболеваний зарегистрирована у пациентов с ХСН – 92%, в том числе около четверти пациентов имели одно, 23% – два, 21% – три и 22% – четыре или более дополнительных хронических заболеваний.

В когортном проспективном популяционном исследовании А. Рефоу и соавт. [8] в провинции Онтарио (Канада) оценивались распространенность и варианты мультиморбидности. В исследование включено 12 242 273 жителя в 2003 г. и 13 068 845 в 2009 г. в возрасте от 0 до 105 лет. Учитывая, что перечень возможных заболеваний и состояний исчисляется сотнями диагнозов, авторы на основании предварительного анализа результатов других научных исследований изучали только 16 наиболее распро-

страненных, жизнеугрожающих или снижающих качество жизни хронических заболеваний и состояний, а именно: артрит (ревматоидный и отдельно другие виды), артериальную гипертензию, астму, депрессию, СД, рак, хронические формы ИБС, аритмии, остеопороз, ХОБЛ, ХСН, хроническую почечную недостаточность, деменцию, острое нарушение мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда. Частота отдельных заболеваний варьировала от 24,9% в возрасте моложе 18 лет до 92,4% среди лиц в возрасте 90 лет и старше. Распространенность сочетанной патологии составляла 17,4% в 2003 г. и 24,3% в 2009 г.

Возможно ли лечение разнообразной сопутствующей сочетанной патологии по стандартам?

А. Рефоу и соавт. [8] представили данные, согласно которым среди пациентов с двумя заболеваниями зарегистрировано 113 возможных комбинаций, с тремя – 443 комбинации. Практически у половины тех, у кого выявлено два заболевания, зарегистрировано пять наиболее частых комбинаций. По мнению авторов, проведенное исследование демонстрирует неадекватность подхода организации медицинской помощи, основанного на тактике «болезнь-ориентированного» ведения пациентов. По мнению исследователей, не эффективен и подход, основанный на выделении «кластеров патологии», так как их невозможно выделить из-за чрезвычайного разнообразия сочетаний. Так, сочетание определенных четырех заболеваний регистрируется только у 5%. Аналогичное мнение высказывают S. van Oostrom и соавт. [10]: пять наиболее распространенных комбинаций определенных заболеваний составили лишь 30% всех сопутствующих заболеваний. Это означает, что 70% пациентов с хроническими заболеваниями имели дополнительно одно или несколько заболеваний, не вошедших в число пяти наиболее часто встречающихся.

Несмотря на отсутствие однозначного ответа на поставленный вопрос, при ведении пациента необходимо тщательно взвесить риск и преимущества рассматриваемых методов диагностики и лечения отдельных заболеваний/состояний с учетом их индивидуальных клинических особенностей.

Выбор тактики ведения и оптимизации лечения пациента с мультиморбидностью

Рандомизированные многоцентровые клинические исследования с участием мультиморбидных пациентов на сегодняшний день практически отсутствуют, а большинство национальных и зарубежных рекомендаций профессиональных сообществ направлены на выявление и лечение именно отдельных заболеваний или синдромов.

При ведении мультиморбидного пациента необходимо и приходится учитывать ожидаемые эффекты (как положительные, так и негативные) всех лекарственных препаратов (ЛП) и нефармакологических методов лечения и, при необходимости, рассматривать возможность отмены или замены препаратов/методов лечения [20].

Важно с пациентом, а в случае необходимости – и с его родственниками, обсудить необходимость и целесообразность/возможность прекращения приема ЛП из-за ограниченной пользы или высокого риска развития нежелательных явлений (например, падений, желудочно-кишечных кровотечений, острой почечной недостаточности), а также



Рис. 3. Стратегия ведения пациента с мультиморбидностью

нефармакологические методы лечения как возможную альтернативу некоторым препаратам.

Следует уточнить, как лечение влияет на повседневную жизнь пациента, психическое состояние и благополучие (какие методы лечения используются, где пациент их получает; наименования и режим приема ЛП, наличие побочных эффектов; нефармакологические процедуры – диета, физическая реабилитация и психотерапия).

Выявление у пациента депрессии и/или тревоги, хронической боли, деменции, снижения аппетита, инсомнии требует адекватного контроля симптомов с привлечением специалистов.

Достижения последних лет свидетельствуют о том, что при выборе плана лечения пациента важно учитывать его ценности и приоритеты, которые включают сохранение независимости, продолжение трудовой и/или общественной деятельности, участие в семейной жизни. Целесообразно выяснить у пациента, действительно ли лечение приносит ему пользу или причиняет вред. Если пациент не уверен в пользе лечения или испытывает негативные эффекты от него, необходимо обсудить целесообразность сокращения или прекращения лечения и его последствия.

После обсуждения бремени болезней и лечения, ценностей и приоритетов пациента целесообразно разработать и согласовать с ним индивидуальный план ведения, который может включать назначение новых методов лечения, прекращение немедикаментозного лечения и приема отдельных ЛП или их замену. При этом пациент должен быть проинформирован об ожидаемых изменениях в состоянии здоровья. Назначение лица, ответственного за координацию помощи пациенту между другими специалистами, службами здравоохранения и социальной защиты, сможет помочь контролировать состояние мультиморбидного пациента (рис. 3).

Заключение

Вопрос о возможности выбора единого термина, описывающего наличие множественной патологии у одного пациента, остается открытым.

Неспецифические, универсальные патофизиологические механизмы лежат в основе развития многих заболеваний, что обуславливает их взаимосвязь. Но для врача при постановке диагноза и разработке тактики ведения пациента важен сам факт наличия комплексной патологии, осложняющей течение болезни и ухудшающей прогноз, а не то, насколько заболевания связаны патологическими процессами.

С нашей точки зрения, ведение пациента с множественной патологией по стандартам, основанным на результатах рандомизированных исследований отобранных групп пациентов с «монопатологией», не является оптимальным.

Ведение пациентов с множественной патологией требует участия врачей разных специальностей и работников социальной службы, постоянной коррекции лечения с учетом соотношения «польза/риск» всех мероприятий, информированного участия пациента в принятии решения, что позволит улучшить выявление факторов риска прогрессирования заболеваний, облегчить страдания пациента, сохранить его здоровье и качество жизни.

Проведение специально спланированных исследований с обязательным установлением единых критериев учета комплексной патологии позволит разработать более совершенную тактику ведения мультиморбидного пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Glynn LG, Valderas JM, Healy P, Burke E, Newell J, Gillespie P, Murphy AW. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost. *Fam Pract.* 2011 Oct;28(5):516-523. doi: 10.1093/fampra/cmr013
2. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbry C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2009 Jul-Aug;7(4):357-363. doi: 10.1370/afm.983
3. Ording A, Sorensen H. Concepts of comorbidities, multiple morbidities, complications, and their clinical epidemiologic analogs. *Clin Epidemiol.* 2013;5:199-203. doi: 10.2147/CLEP.S45305
4. Wallace E, Guthrie B, Lewi C, Fahey T, Smith S. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ.* 2015;350. doi: 10.1136/bmj.h176
5. Mercer S, Smith S, Wyke S. Multimorbidity in primary care: developing the research agenda. *Fam Pract.* 2009;26(2):79-80. doi: 10.1093/fampra/cmp020
6. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2016;354:i4843 doi: org/10.1136/bmj.i4843
7. Kirchhof P, Benussi S, Dipek Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016;37:2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
8. Pefoyo A, Bronskill S, Gruneir A, Calzavara A, Thavorn K, Petrosyan Y, Maxwell C, Bai Y, Wodchis W. The Increasing Burden and Complexity of Multimorbidity. *BMC Public Health.* 2015;15(415). doi: 10.1186/s12889-015-1733-2
9. Glynn L, Valderas J, Healy P, Burke E, Newell J, Gillespie P, Murphy A. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost. *Fam Pract.* 2011;28(5):516-523. doi: 10.1093/fampra/cmr013
10. Van Oostrom S, Picavet H, van Gelder B, Lemmens L, Hoeymans N, van Dijk C, Verheij R, Schellevis F, Baan C. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population—data from general practices. *BMC Public Health.* 2012;12:715. doi: 10.1186/1471-2458-12-715
11. Fortin M, Dubois M, Hudon C, Soubhi H, Almirall J. Multimorbidity and quality of life: a closer look. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:52. doi: 10.1186/1477-7525-5-52
12. Fortin M, Hudon C, Haggerty J, Akker MV, Almirall J. Prevalence estimates of multimorbidity: a comparative study of two sources. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:111. doi: 10.1186/1472-6963-10-111
13. O'Kelly S, Smith S, Lane S, Teljeur C, O'Dowd T. Chronic respiratory disease and multimorbidity: prevalence and impact in a general practice setting. *Respir Med.* 2011;105(2):236-242. doi: 10.1016/j.rmed.2010.07.019
14. Uijen A, van de Lisdonk E. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. *Eur J Gen Pract.* 2008;14 Suppl 1:28-32. doi: 10.1080/13814780802436093
15. Agborsangaya C, Lau D, Lahtinen M, Cooke T, Johnson J. Multimorbidity prevalence and patterns across socioeconomic determinants: a cross-sectional survey. *BMC Public Health.* 2012;12:201. doi: 1471-2458-12-201
16. Rocca W, Boyd C, Grossardt B, Bobo W, Rutten L, Roger V. Prevalence of multimorbidity in a geographically defined american population: patterns by age, sex, and race/ethnicity. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(10):1336-1349. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.010
17. Вёрткин А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(2):74-79 [Vyortkin AL. Comorbidity: history, modern presentation, prevention and treatment. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2015;14(2):74-79 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2015-2-74-79
18. Barnett K, Mercer S, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43. doi: S0140-6736(12)60240-2
19. Laux G, Kuehlein T, Rosemann T, Szecsenyi J. Co- and multimorbidity patterns in primary care based on episodes of care: results from the German CONTENT project. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:14. doi: 10.1186/1472-6963-8-14
20. Mahmoudpour S, Baranova E, Souverein P, et al. on behalf of the PREDICTION-ADR consortium. Determinants of Angiotensin Converting Enzyme-inhibitor (ACEI) intolerance and angioedema in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(6): 1647-1659. doi: 10.1111/bcp.13090

Поступила 03.08.2018