

КОМОРБИДНОСТЬ: КАК ЕЕ ПОНИМАТЬ?

Л. А. Наумова, О. Н. Осипова

Обзор обобщает и систематизирует современные представления о коморбидности, знакомит с наиболее важными аспектами этой проблемы, исследуемыми в настоящее время – эпидемиологическими, клиническими, медико-экономическими, генетическими. Среди многочисленных аспектов коморбидности наибольшее внимание уделяется ее клиническому и общепатологическому значению, в частности, маркерности этого феномена, а также важнейшим патогенетическим механизмам, которые могут обуславливать развитие как синтропии, так и дистропии. Среди важнейших патогенетических механизмов коморбидности рассматриваются системное воспаление, оксидативный стресс, мезенхимальные дисплазии, молекулярно-генетические механизмы с вовлечением общих сигнальных путей клетки, а также значение коморбидности при отдельных видах патологии, в частности, сердечно-сосудистой и онкопатологии.

Ключевые слова: коморбидность, механизмы патогенеза, клиническое и общепатологическое значение.

«Современная медицина ушла почти целиком в анализ, и синтез отстает, отстают обобщающие представления, на которых только и можно построить более или менее стройное учение о болезни» И. В. Давыдовский, 1969 [1, стр. 10].

Уже с конца XIX столетия в патологии видели «ту отрасль знания, в которой должно сконцентрировать все, что выработано различными медицинскими науками и что может служить к уяснению патологических процессов во всей их полноте» В. В. Пашутин, 1878 [2, стр. 6].

К важнейшим особенностям современной патологии относится преобладание хронических заболеваний, генез которых имеет преимущественно мультифакториальный характер, преобладание заболеваний, отличающихся системностью поражения (атеросклероз, сахарный диабет, заболевания системы соединительной ткани и др.), а также коморбидность, или сосуществование у одного человека нескольких – двух и более заболеваний. Все это обуславливает сложность диагностики, лечения, реабилитации, профилактики (нет одного причинного фактора или фактора риска) и прогноза основных видов патологии [1, 3–7].

Вместе с тем индивидуальный подход к больному (персонализация лечения) диктует необходимость глубокого понимания генеза основного и сопутствующих заболеваний, их причинной и патогенетической связи, их комплексной диагностики и рационального лечения [3, 8–9].

Термин «коморбидность» (лат. со – вместе, morbus – болезнь) был предложен в 1970 г. американским исследователем эпидемиологии неинфекционных заболеваний А. Файнштейном для обозначения дополнительных клинических состояний, уже существующих или возникших на фоне текущего заболевания и всегда отличающихся от него [8, 10]. Как синонимы «коморбидности» используются также «полипатология» и «мульти» или «полиморбидность», хотя дискуссия по различному толкованию этих терминов продолжается [7, 11].

Сосуществование нескольких заболеваний, вероятно, может иметь как случайный, так и неслучайный характер [3], обусловленный как общими причинами, или факторами риска, так и общими патогенетическими механизмами. Не исключено, что при сочетаниях, трактуемых изначально как «случайные» или с неуточненными причинными отношениями, при последующем изучении могут быть выявлены неизвестные ранее общие патогенетические механизмы. В этом контексте изучение коморбидности также представляет большой интерес.

Эпидемиологические данные о распространенности коморбидности значительно варьируют и существенно зависят от параметров выборки (пациенты врача общей практики или специализированной клиники, пол больных, возраст, приверженность исследователей к разным классификаторам болезней), но в целом отмечается увеличение частоты комор-

COMORBIDITY: WHAT IS IT?

L. A. Naumova, O. N. Osipova

The review is a general and systematic representation of the comorbidity concept, cover the key aspects of the problem being currently studied: epidemiologic, clinical, medical, economic, and genetic. Among the many aspects of comorbidity we focus on its clinical and general pathological significance, particularly, using this phenomenon as a marker, and on the key pathogenic mechanisms that can cause both syntropy and dystropy. Among the major comorbidity pathogenic mechanisms, we consider systemic inflammation, oxidative stress, mesenchymal dysplasia, molecular and genetic mechanisms that involve signaling cellular pathways. We also consider the significance of comorbidity for certain pathologies such as cardiovascular and oncological diseases.

Keywords: comorbidity, pathogenesis mechanisms, clinical and general pathological significance.

бидности с возрастом, особенно у женщин [9, 12]. Так, количество сосуществующих заболеваний у молодых в среднем составляет 2,8, у людей старшего возраста – 6,8. Частота встречаемости феномена коморбидности составляет 69 % у больных в возрасте 18–44 лет, достигает 93 % у пациентов 45–64 лет и 98 % у лиц старше 65 лет [6, 9–10]. Самая значительная (92 %) доля пациентов с коморбидностью выявляется среди больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а к наиболее часто встречающимся сочетаниям болезней относятся сочетание сахарного диабета (СД), остеоартроза (артрита) и ишемической болезни сердца (ИБС), а также артериальной гипертензии (АГ), ожирения и гиперлипидемии (ГЛ). Вместе с тем коморбидность не может быть описана с помощью нескольких простых комбинаций заболеваний, которые также не отражают различий в тяжести состояния, влияния на уровень физиологических и психических функций, инвалидизацию [9]. Так, мы не можем ответить на вопрос, как при сосуществовании у каждого из пациентов трех заболеваний больной с ИБС, АГ и СД 2-го типа отличается от больного с хроническим заболеванием легких, артритом и депрессией [6].

Феномен коморбидности – как множественность, или сосуществование двух и более заболеваний у одного больного широко исследуется в настоящее время с различных позиций – эпидемиологических, клинических, медико-экономических, генетических [10], предложены различные индексы для его оценки. Индекс Чарлсона (Charlson Index) используется для прогноза летальности, кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS]) оценивает все системы организма без специфических диагнозов, индекс сочетанной болезни (Index of Coexisting Disease [ICED]) учитывает тяжесть заболевания и нетрудоспособность [5, 8, 13]. Вместе с тем основная цель этих индексов – оценка соотношения количества сосуществующих заболеваний с экономическими затратами здравоохранения [7].

Наличие нескольких хронических заболеваний у одного пациента ассоциируется со снижением качества жизни, психологическим дистрессом, длительной госпитализацией, увеличением частоты послеоперационных осложнений и высокой смертностью, а также высокой стоимостью медицинского обслуживания [6]. Коморбидность должна учитываться при организации самой системы медицинской помощи, и прежде всего во избежание фрагментации этой помощи как в клинической практике, так и в политике здравоохранения [9].

Важнейшим направлением, в том числе позволяющим понять перечисленные выше аспекты коморбидности, является, на наш взгляд, исследование ее биологической сути и общепатологического значения. Коморбидность не может пониматься как сумма, или результат сложения того или иного количества болезней и автоматического утяжеления состояния больного, за ней, вероятно, стоят те закономерности формирования патологии человека и та сущность болезни, которые еще предстоит изучить и понять.

Так как нам интересен именно общепатологический аспект коморбидности, то на фоне во многом

произвольной трактовки этого феномена, когда под «коморбидность» в ряде публикаций попадают и отдельные нозологические формы с системными проявлениями (одного) заболевания или его осложнения, речь, в частности, идет о СД (системные проявления и осложнения которого трактуются как коморбидность), атеросклерозе, заболеваниях соединительной ткани, точнее, на наш взгляд, суть сосуществования болезней отражает термин «синтропия», хотя во многих работах ставится знак равенства между «синтропией» и «коморбидностью» [3, 10]. Это важно еще и потому, что помимо общепатологического значения коморбидности, ее клинического значения в целом, есть еще один важный аспект этого феномена – его маркерность, или знаковость отдельных сочетаний болезней, о чем речь пойдет далее, но именно в этом контексте понятие синтропии оказывается более точным.

Итак, выделяют три формы сосуществования болезней: коморбидность, или синтропия; «обратная коморбидность», или дистропия; коморбидность менделевских и многофакторных болезней [3, 10].

Понятие синтропии («взаимной склонности, «притяжения» двух и более болезней у одного человека) предложено немецкими патологами М. Пфаундером и Л. Зехтом еще до появления термина «коморбидность». Авторы сразу указали не только на связь синтропий с общностью воздействующих факторов, но и особенностями реагирования организма, которые связывали с популярной тогда концепцией о диатезах (особых состояниях организма, характеризующихся склонностью к развитию определенных групп заболеваний) [10], позднее интегрировавшей в учение о конституциях человека и учение о мезенхимальных дисплазиях, или системной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [14–15].

Синтропия – вид полипатологии, при котором болезни как бы «тянутся» друг к другу, стремятся соединиться или готовят условия одна для другой. В основе синтропий, или закономерно частых сочетаний определенных болезней удается выявить общность этиологических факторов или патогенетических механизмов. Под дистропией, напротив, понимают редкое или даже невозможное сочетание определенных заболеваний. Так, широко известны такие синтропии, как гипертоническая болезнь (ГБ) и атеросклероз, СД и атеросклероз, при которых взаимосвязь между заболеваниями хорошо понятна. К известной дистропии относится, например, редкое сочетание туберкулеза легких с митральным стенозом, что объясняется неблагоприятным действием хронической гипоксии на микобактерии туберкулеза, являющиеся аэробами. Редко сочетаются рак легких и бронхиальная астма [3].

Механизмы формирования нозологических синтропий многообразны и среди них особое место занимают наследственные аномалии или болезни с наследственной предрасположенностью [3], нередко это, как уже было отмечено, многочисленные варианты мезенхимальной дисплазии, или ДСТ. Важнейшую роль в формировании коморбидности играют универсальные патофизиологические механизмы и развивающиеся общепатологические процессы (хроническое воспаление, дистрофия, нарушения крово-

и лимфообращения и др.). С одной стороны, изучение большинства синтропий ограничивается фенотипическим уровнем и характеризуется недостатком знания их структурно-генетических основ, с другой – фенотипический уровень исследований имеет большое практическое значение, так как принципиально важно при обнаружении определенных болезней диагностировать характерные для них синтропии (маркерность синтропии).

К одной из широко известных синтропий относится метаболический синдром – взаимосвязанные абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность/компенсаторная гиперинсулинемия, АГ, атерогенная дислипидемия (гипертриглицеридемия, высокая концентрация в крови липопротеинов низкой плотности и низкая концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности), гипергликемия (от нарушения толерантности к глюкозе до СД), к проявлениям метаболического синдрома относят также хроническое субклиническое воспаление (увеличение уровня С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов), нарушения в системе гемостаза (гиперкоагуляция за счет увеличения концентрации фибриногена и гипофибринолиз – снижение фибринолитической активности крови), к перечисленным синдромам нередко присоединяются холелитиаз, подагра и мочеислый диатез. В происхождении метаболического синдрома значение имеют отклонения от нормального уровня метаболического и энзимологического (ферментативного) статуса организма, конституционально-алиментарный фактор (конституция как раз и связана с особенностями ферментативно-метаболического статуса), факторы образа жизни [3, 16]. В многочисленных работах доказана связь абдоминального ожирения с инсулинорезистентностью и целым рядом гормональных и метаболических нарушений, которые оказываются, в свою очередь, факторами риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД 2-го типа. Фенотип проявлений метаболического синдрома зависит от соотношения генетических факторов и факторов внешней среды, но его обязательным компонентом является инсулинорезистентность [16–17]. Среди больных с метаболическим синдромом в 3–4 раза выше риск развития ИБС, в 2 раза – ишемического инсульта и на 40 % выше риск развития СД по сравнению с пациентами без признаков этого синдрома [16].

Одну из актуальных проблем здравоохранения представляет сочетание хронических obstructивных болезней легких (ХОБЛ) и ССЗ из-за высокого уровня инвалидизации, летальности и бюджетной нагрузки [18–19]. В ряде работ показано, что хроническое воспаление в дыхательных путях является предиктором риска ИБС независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска. Так, снижение на 10 % объема форсированного выдоха за 1 сек. увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28 %, а нефатальных коронарных событий – на 20 %, при этом возникает и проблема адекватного использования β -блокаторов у больных ИБС, так как их длительный прием может ухудшать показатели функции внешнего дыхания, а значит увеличивать сердечно-сосудистый риск [19].

В настоящее время подтверждена связь между воздействием аэрополлютантов, хроническим воспалением в дыхательных путях, ГЛ и прогрессированием атеросклероза через развитие системной воспалительной реакции – повышение в системном кровотоке уровня провоспалительных цитокинов (ЦК) – фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкина (IL) 6, IL 8, IL 1 β . Понимание патогенетических основ атерогенеза при ХОБЛ (поступление в системный кровоток провоспалительных ЦК, усиление системного оксидативного стресса, развитие эндотелиальной дисфункции, активация матриксных металлопротеиназ) привело к снижению сердечно-сосудистой смертности у этой категории больных за счет использования в их лечении статинов и противовоспалительных препаратов [19].

Отмечается и обратная зависимость – влияние ССЗ на развитие обострений ХОБЛ, особенно при наличии нарушений ритма сердца (высок риск и ятрогенно-индуцированных аритмий при использовании высоких доз бронходилататоров, β 2-агонистов). Все перечисленное создает картину своеобразного порочного круга взаимного влияния данных заболеваний при их сосуществовании, или коморбидности [18–19].

Определенная сопряженность отмечена между ХСН и онкологическими заболеваниями, установлено, что риск развития онкологических заболеваний у пациентов с ХСН на 68 % выше, чем у лиц без недостаточности кровообращения. Причины такой сопряженности могут быть связаны, с одной стороны, с более тщательным обследованием этой категории больных, с другой – с канцерогенным эффектом кардиотропных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, блокаторов кальциевых каналов), общностью факторов риска (хроническая гипоксия тканей, системная воспалительная реакция как важнейшее звено патогенеза ХСН). Такое сосуществование актуально также в силу сходства многих клинических проявлений ХСН и онкологических заболеваний (появление отеков, одышки, плеврального выпота, цианоза, анемии). Коморбидность в данном случае обуславливает не только дифференциально-диагностические трудности, но и ставит вопрос о возможности существования причинно-следственной связи этих заболеваний [20]. Известно, что ХСН характеризуется гиперактивацией иммунной системы, проявляющейся в повышенной экспрессии провоспалительных ЦК не только в миокарде левого желудочка, но и системном кровотоке, а также высоким уровнем образования свободных радикалов кислорода и азота [5, 20], способных оказывать генотоксический эффект.

Финальные стадии хронических заболеваний почек также ассоциируются с повышенной частотой развития рака различных локализаций, что может объясняться ослаблением иммунной системы при хронической инфекции и нарушением репарации ДНК [21].

Коморбидность в онкологии имеет большое клиническое значение. Изучение причин смерти по результатам патологоанатомических заключений показывает, что лишь в одном случае из пяти она ограничивается одной причиной, число причин может достигать 16 и в среднем составляет 2,68. Даже

при наличии злокачественных новообразований сосуществование другой хронической неинфекционной патологии не исключает ее влияния на ухудшение состояния больного. Коморбидность накладывает своеобразный отпечаток на всю «траекторию» опухолевого процесса: от формирования предрасположенности к нему до установления диагноза, лечения и реабилитации [12, 21].

Так, сопутствующие заболевания при раке различной локализации могут влиять на выбор лечения, определяя низкую толерантность к адьювантной химиотерапии, оказывая влияние на задержку диагностики основного заболевания [22–23]. Вместе с тем, в частности, на примере рака легкого (РЛ), показано, что, несмотря на преобладание (30–50 %) среди больных РЛ людей в возрасте старше 70 лет и высокую частоту у них сопутствующих заболеваний (преимущественно сердечно-сосудистой системы и ХОБЛ), прогностическое влияние и возраста, и самих сопутствующих заболеваний остается спорным. Определяющее прогностическое значение может иметь характер сопутствующей патологии и биологический, а не паспортный возраст пациента [21–22].

Собственные исследования коморбидности при раке желудка (РЖ) у больных с наличием и отсутствием висцеральных признаков системной недифференцированной ДСТ в целом показали высокую частоту ассоциированности РЖ с гастритическим и язвенным анамнезом у больных (68,2 %), хронической патологией гепато-панкреато-дуоденальной зоны (67,3 %), в частности желчнокаменной болезнью (20,0 %), хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (52,7 %), полинеоплазиями (15,4 %), у женщин – с заболеваниями (65,0 %), относящимися к клиническим маркерам гиперэстрогемии (пролиферативные процессы в эндометрии, дисфункции яичников, мастопатии). Среди особенностей коморбидности у больных РЖ и системной недифференцированной ДСТ были выделены: высокая частота стигматизации желудочно-кишечного тракта (47,6 %) и мочеполовой системы (42,9 %), высокая частота феномена кистообразования в различных органах (65,1 %), но чаще в почках (38,1 %). Выявленные особенности, с одной стороны, могут иметь маркерное значение для формирования групп риска по развитию РЖ (в частности, у пациентов с ДСТ), с другой – ставят вопрос о механизмах формирования различных видов коморбидности при РЖ [24]. На наш взгляд, связь между кистообразованием, желудочным канцерогенезом и системной недифференцированной ДСТ (последняя из которых определяется разнообразными дефектами ферментов синтеза и распада экстрацеллюлярного матрикса, морфогенетических белков соединительной ткани, многочисленных факторов роста, их рецепторов и антагонистов, представленных преимущественно молекулами адгезивного комплекса) может объясняться через общий характер нарушений в различных сигнальных путях клетки, в частности Wnt-сигнальном пути, TGF-пути, нарушения экспрессии ряда общих генов, например, гена костного морфогенетического белка, изменения экспрессии которого ассоциируются с различными аномалиями почек и другими мезенхи-

мальными дизморфиями, а также желудочным канцерогенезом [25].

В целом, патогенетическая связь многих сосуществующих заболеваний еще нуждается в глубоком изучении. Так, среди синтропий заслуживает внимания сочетание язвенной и гипертонической болезни (частота сочетания достигает 12,9 %), язвенной болезни и хронических заболеваний легких (10,6 %) [3]. Риск смертности при язвенной болезни, осложненной кровотечением, выше при наличии 3 и более сопутствующих заболеваний, чем при наличии одного и двух, он также выше при сопутствующих заболеваниях печени, почек, злокачественных новообразований, чем при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем [26].

Актуальность представляет и обратная связь – высокая частота гастродуоденальной патологии воспалительно-дегенеративного или эрозивно-язвенного характера у пациентов с хроническими заболеваниями легких. Частота выявления такой синтропии, по данным разных авторов, колеблется от 2,7 до 98 %. Чаще (от 30 до 100 %) выявляется гастрит, при этом частота атрофического гастрита достигает 30 % и более. Те или иные морфологические изменения слизистой оболочки желудка выявляются даже у каждого второго ребенка с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы. При нарастании степени выраженности хронической дыхательной недостаточности изменения гастритического характера выявляются, по существу, у каждого больного [3, 27–29]. В патогенезе такого сочетанного поражения значение может иметь формирование хронической тканевой гипоксии, вследствие нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови, снижение регенераторного потенциала слизистой оболочки желудка (СОЖ), в частности вследствие нарушения нереспираторной метаболической функции легких и накопления в крови продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов) и других ЦК, обуславливающих развитие системной воспалительной реакции. При сочетании БА и патологии желудочно-кишечного тракта большое значение придается единому механизму иммунных нарушений, в частности на уровне мукозоассоциированной лимфоидной ткани [28, 30].

По нашим данным, частота сочетанного атрофического поражения слизистой оболочки бронхов и желудка значительно выше, причем заслуживает внимания тот факт, что она зависит от характера процесса в респираторной системе. В патологическом ряду от первично атрофической бронхопатии (АБП), АБП на фоне хронической обструктивной патологии и профессиональной пылевой патологии легких к РЛ частота сочетанного поражения СОЖ и эпителиальной выстилки бронхов составляет при первых трех вариантах патологического процесса соответственно 51,9 %, 25,6 % и 43 % случаев и достигает максимума при периферическом РЛ – 77 % случаев, что, вероятно, может рассматриваться в качестве клинического маркера системных нарушений эпителио-стромальных отношений, снижения морфогенетической и защитной функции системы соединительной ткани [31].

Коморбидность становится актуальной проблемой и фтизиатрии. Это не только сосуществование туберкулеза с ВИЧ-инфекцией, хроническим вирусным гепатитом, наркоманией и алкоголизмом, но и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, среди которых преобладают хронический гастрит, язвенная болезнь, что существенно влияет на тактику лечения [32–33]. Сочетанная патология желудочно-кишечного тракта определяется у четверти больных легочным туберкулезом, у 69 % и 63 % больных внелегочным и абдоминальным туберкулезом соответственно [33].

Существует и обратное сочетание – увеличение в 6–9 раз частоты развития туберкулеза у больных язвенной болезнью. Патогенетическая связь при этом может быть обусловлена нейрогуморальными механизмами и нарушениями метаболизма – нарушением процессов всасывания, обмена витаминов, снижающих сопротивляемость организма. Предрасполагающим же фактором язвообразования у больных туберкулезом могут быть нарушения микроциркуляции в СОЖ, развитие тканевой гипоксии и гиперкапнии, снижение местного иммунитета, обуславливающие нарушения регенераторной активности СОЖ [32].

В последние годы отмечается не только увеличение частоты заболеваемости бронхиальной астмой (БА), но и частоты ее сочетаемости с ожирением различной степени выраженности, достигающей 28–44 %. Формирование «порочного круга» при сочетании БА и ожирения определяется многочисленными общими патогенетическими механизмами. Это увеличение в крови уровня провоспалительных ЦК – тумор-некротизирующего фактора – альфа (TNF α), IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, сосудистого эндотелиального фактора роста, вырабатываемых адипоцитами и определяющих как развитие системного воспаления, так и формирование в слизистой оболочке бронхов не эозинофильного, а нейтрофильного воспалительного ответа. У больных с ожирением выявляется усиление иммунных реакций, опосредованных Т-лимфоцитами хелперами (Th) 2-го типа под воздействием постоянного избыточного синтеза IL-6 и, вероятно, лептина, уровень экспрессии которого увеличивается при увеличении массы тела. В основе патогенеза БА также лежит дисбаланс Th с активацией Th-2 типа, следствием которого становится развитие хронического воспаления в дыхательных путях. Важным звеном патогенеза и БА, и ожирения является оксидативный стресс, активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ряда протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ, катепсина G и др.), повреждающих эндотелий сосудов малого круга и легочный интерстиций, а также стимулирующих образование ангиотензина II и повышение чувствительности к нему сосудов. За формирование эндотелиальной дисфункции, имеющей существенное патогенетическое значение в поражении сосудов малого круга и формировании легочного сердца, ответственен при ожирении также низкий уровень адипонектина, который, в свою очередь, стимулирует синтез оксида азота в эндотелии сосудов и угнетает продукцию TNF α [34].

Сходные патогенетические механизмы (хроническое системное воспаление, оксидативный стресс,

свободнорадикальное повреждение ДНК и др.) лежат в основе сосуществования ожирения и целого ряда злокачественных заболеваний [12, 35–37]. Избыточным весом у европейцев обусловлены 3,2 % случаев рака у мужчин и 8,6 % – у женщин [37]. В проводимом нами исследовании коморбидности у больных РЖ избыточная масса тела (предожирение и ожирение I–III степени) была отмечена у 61,5 % больных [38].

Течение многих эндокринных заболеваний характеризуется полисимптомностью, вовлечением в патологический процесс ранее неповрежденных органов и систем, присоединением сопутствующих заболеваний, что приводит к формированию сложных клинических ситуаций [39], затрудняет достижение компенсации заболевания, поддержание оптимального метаболического контроля и в значительной степени снижает качество жизни больных [40]. Так, СД в 75 % случаев сопровождается поражениями органов пищеварения, которые обусловлены как диабетической нейропатией (дисфункция пищевода, гипо- и атония желудка, дискинезия желчевыводящих путей и склонность к холелитиазу и др.), так и сосудистыми нарушениями и нарушениями тканевого метаболизма. При этом диабетическая нейропатия, по данным разных авторов, встречается у 90–100 % больных СД и нередко предшествует появлению других клинических симптомов СД. Нарушения микроциркуляции сочетаются, в свою очередь, с иммунными нарушениями, реализующимися в частности в проявлениях гипертрофической гастропатии (болезни Менетрие), выявляемой эндоскопически у 7,7 % больных диабетической гастропатией [40].

При гипотиреозе (как исходе аутоиммунного тиреоидита) также в 10 % случаев определяется аутоиммунный гастрит и пернициозная анемия. При аутоиммунных заболеваниях печени, напротив, часто определяются заболевания щитовидной железы. Так, у 16 % больных первичным биллиарным циррозом печени имеют место признаки гипотиреоза, у 26 % из них повышен титр антител к клеткам щитовидной железы. У пациентов с акромегалией повышена частота заболеваемости злокачественными заболеваниями пищеварительной системы, в частности – раком пищевода, желудка и ободочной кишки [40].

И здесь речь идет, прежде всего, не о коморбидности, а системных проявлениях эндокринной патологии, что очень важно для составления диагностического алгоритма, включающего дифференциальный диагноз и тактики лечения.

Синтропии как природно-видовое сочетание двух и более патологических состояний у индивидуума и его ближайших родственников не являются случайными и имеют эволюционно-генетическую основу. Гены, обуславливающие развитие синтропий и названные синтропными, представляют собой наборы функционально взаимодействующих корегулируемых генов, локализованы во всем пространстве генома человека и вовлечены в общие для данной синтропии биохимические и физиологические пути [10].

Фенотипическая информация о сочетании болезней человека по мере совершенствования технологий генотипирования дополняется построением генных

сетей с последующим анализом «ген-фен» ассоциаций. Если ранее сетевые инструменты использовались для анализа взаимодействия генов при отдельном заболевании, то в настоящее время разработана концептуальная основа для исследования связи всех заболеваний человека («феном» болезней) с полным списком генов, контролирующих заболевание («геном» болезней), что создает глобальную картину «дизисома», включающую все известные ассоциации «ген – болезнь». Дизисом – это набор всех известных ассоциаций «ген – болезнь», организованных в сеть болезней человека (human disease network – HDN), состоящую из узлов (хабов), в которых находятся болезни, и соединяющих ребер, которые представлены общими причинно-зависимыми генами. Так, исследование генетического профиля (использованы 1 400 генетических маркеров) в трех различных выборках сердечно-сосудистого континуума: пациенты, имеющие только ИБС, пациенты с сочетанием ИБС, СД 2-го типа, АГ и гиперхолестеринемии (ГХ) и пациенты с сочетанием двух болезней – ИБС и АГ, показало, что между сочетанием нескольких и двух заболеваний (ИБС и АГ) имелось два общих генетических маркера (SEZ6L rs663048 и rs6501455); между сочетанием ИБС с АГ и только ИБС – один общий маркер (SCARB1 rs4765623). Между сочетанием четырех болезней и ИБС не было общих генов из числа изученных. Анализ принадлежности ассоциированных генов к тому или иному метаболическому пути показал, что гены липидного обмена вовлечены в формирование всех трех вариантов сочетания болезней сердечно-сосудистого континуума, а гены иммунного ответа являются специфическими для ИБС и не вовлечены в формирование синтропии [10].

В настоящее время установлено, что ассоциации болезней на уровне клинических фенотипов имеют молекулярно-генетическую основу – общие гены и перекрывающиеся метаболические пути [9].

Парадоксальными оказались находки при генетическом анализе обратной коморбидности, или дистропиях: дистропные гены оказались одинаковыми для болезней с контрассоциативными отношениями. Так, с помощью транскриптомного метаанализа установлены молекулярные доказательства обратной коморбидности для трех заболеваний центральной нервной системы: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и шизофрении; и трех типов рака: рака легких, простаты и прямой кишки. Выявлено, что 74 гена одновременно подавляются при трех указанных заболеваниях ЦНС и усиливают активность при этих трех видах рака. Напротив, экспрессия 19 генов одновременно усиливается при трех изученных заболеваниях ЦНС и подавляется при трех типах рака. Теоретически нельзя исключить, что некоторые из препаратов, используемых для лечения расстройств ЦНС, могли бы вызвать реверсию экспрессии ряда генов, контролирующих развитие рака. Механизмы обратной коморбидности могут иметь большое значение для уточнения патогенеза и лечения многих широко распространенных и социально значимых заболеваний, в частности онкопатологии [10].

Одним из актуальных аспектов проблемы коморбидности являются вопросы лечения. Будучи рас-

пространенным явлением в практике современного врача, коморбидность нередко сопровождается полипрагмазией – назначением пациенту большого числа лекарственных препаратов в стремлении лечить все болезни, составляющие конкретную синтропию, что не только не ведет к достижению поставленной цели, но нередко становится опасным, вызывая ятрогению [3, 10].

Одним из подходов к лечению множественных сочетанных заболеваний является «узловая терапия синтропных заболеваний», направленная на модуляцию или даже «распад» узловых сетей, участвующих одновременно в регуляции нескольких сигнальных путей, общих для соответствующей синтропии. Так, показано, что у больных ранними формами коронарного атеросклероза в сочетании с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, псориаз) статины являются общим, эффективным и безопасным лекарственным средством [10].

Сосуществование и взаимное влияние заболеваний усложняет формирование диагноза, в логической структуре которого должна найти отражение конкретная синтропия у данного больного. С этой целью используют диагностические рубрики: основное, фоновое, сопутствующие заболевания.

Основным из имеющихся у больного нескольких заболеваний правомерно считать ту нозологическую форму, которая сама по себе или вследствие своих осложнений обуславливает в настоящее время наибольшую угрозу трудоспособности и жизни больного и требует неотложного лечения.

Формализация диагноза в соответствии с принятыми рубриками нередко сопровождается нарушением логики развития патологического процесса. Здесь присутствует элемент условности, характерный для любой классификации, или элемент договоренности, достигнутого согласия, в частности это касается такого патологического процесса, как атеросклероз. Но даже отступая от логики развития патологического процесса в угоду принятой классификации, врач должен понимать истинную суть вещей.

Так, ИМ считается основным заболеванием и с него начинается написание диагноза, вместе с тем, мы прекрасно понимаем, что патогенетически он является осложнением атеросклероза коронарных артерий (коронарной формы атеросклероза), или ГБ и до середины прошлого века диагноз так и писался, при этом ИМ не попадал в статистику ВОЗ, учитывающую основное заболевание. Именно с целью разработки мер по профилактике и лечению острых форм ИБС ассамблея ВОЗ приняла в 1965 г. специальное постановление, по которому ИМ стали считать основным заболеванием и начинать с него написание диагноза, а атеросклероз в структуре диагноза занял место рядом в качестве фонового заболевания [41]. Констатируя как коморбидность различные формы атеросклероза (например, ИБС и атеросклероз брахиоцефальных сосудов), необходимо понимать, что это не просто полипатология, а множественные проявления одного патологического процесса – атеросклероза, имеющего системный характер, хотя и выраженного неравномерно не только на протяжении сосудистого русла, но и характери-

зующегося различными стадиями атерогенеза в одном сосуде. При этом атеросклероз практически лишен нозологической самостоятельности за исключением случаев хирургического лечения стенозированных бляшками сосудов, в том числе случаев осложнений атеросклероза, в частности – гангрены, когда атеросклероз указывается как нозологический диагноз [42].

Учитывая сложность проявлений и диагностики сосуществующих заболеваний, сложность установления и понимания имеющихся между ними патогене-

тических связей, нельзя не согласиться с авторами, отмечающими общепатологический (системный), или вненозологический подход как новое направление в диагностике, или направление будущего [4, 43]. Хотя, конечно, у этого подхода своя большая предыстория, так как он относится к постулатам общей патологии, остающимися основой познания болезни, методологией ее изучения – это патология клетки и общепатологические процессы, патогенез и являющийся его структурным выражением морфогенез [2, 44].

ЛИТЕРАТУРА

1. Циммерман Я. С., Димов А. С. Болезнь как явление природы человека: к пониманию и развитию философского наследия В. Х. Василенко. Ч. I. // Клинич. медицина. 2014. № 3. С. 10–19.
2. Серов В. В. Оценка болезни патологом // Архив патологии. 1994. № 6. С. 5–12.
3. Крылов А. А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клинич. медицина. 2000. № 1. С. 56–63.
4. Хитров Н. К., Салтыков А. Б. Болезни цивилизации и нозологический принцип медицины с позиций общей патологии // Клинич. медицина. 2003. № 1. С. 5–11.
5. Белялов Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности // Клинич. медицина. 2009. № 12. С. 69–71.
6. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss E.A., Akker M. van den. Multimorbidity's many challenges // *BMJ*. 2007. № 334 (7602). P. 1016–1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1871747/> (accessed 30.01.2017).
7. Valderas J. M., Starfield B., Sibbald B. et al. Defining comorbidity: implications for the understanding of health and health services // *Ann Fam Med*. 2009. Vol. (4). P. 357–363.
8. Верткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность в клинической практике // Архив внутренней медицины. 2011. № 2. С. 20–24.
9. Oostrom S. H., Picavet J., Gelder B. M., Lemmens L. C., Heymans N., Dijk C. E., Verheij R. A., Schellevis F. G., Baan C. A. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population – data from general practices // *BMC Public Health*. 2012. № 12. P. 715. doi:10.1186/1471-2458-12-715.
10. Пузырев В. П. Генетические основы коморбидности у человека // Генетика. 2015. Т. 51. № 4. С. 491–502.
11. Нургазизова А. К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» // Казан. мед. журн. 2014. Т. 95. № 2. С. 292–296.
12. Бернштейн Л. М. Рак гормонозависимых тканей и проблемы коморбидности (сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, остеопороз) // Вопросы онкологии 2010. Т. 56. № 4. С. 384–391.
13. Верткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность в клинической практике // Архив внутренней медицины. 2011. № 2. С. 20–24.
14. Богомолец А. А. Введение в учение о конституциях и диатезах. М. : Изд-во Наркомздрава РСФСР, 1928. 228 с.
15. Кадурина Т. П., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей. СПб. : Элби-СПб, 2009. 704 с.
16. Мамедов М. Н. Возможны ли диагностика и лечение метаболического синдрома в реальной практике? // Лечащий врач. 2006. № 6. URL: <http://www.lvrach.ru/2006/06/4534079/> (дата обращения: 30.01.2017).
17. Соколова Л. К. Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии // *Международ. эндокринолог. журн.* 2010. № 1(25). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-12238/> (дата обращения: 30.01.2017).
18. Коррейя Л. Л., Лебедев Т. Ю., Ефремова О. А., Прощаев К. И., Литовченко Е. С. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний // Науч. ведомости. Сер.: Медицина. Фармация. 2013. № 4. С. 12–15.
19. Куценко М. А., Чучалин А. Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС // *РМЖ*. 2014. № 5. С. 389. URL: http://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Paradigma_komorbidnosti_sintropiya_HOBL_i_IBS/ (дата обращения: 30.01.2017).
20. Гендлин Г. Е., Рязанцева Е. Е. Хроническая сердечная недостаточность и риск онкологических заболеваний: существует ли взаимосвязь? // *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013. Т. 23. № 4. С. 21–24. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-serdechnaya-nedostatocnost-i-risk-onkologicheskix-zabolevaniy-suschestvuet-li-vzaimosvyaz> (дата обращения: 30.01.2017).
21. Jorgensen T. L., Hallas J., Friis S., Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality // *British Journal of Cancer*. 2012. Vol. 106 (7). P. 1353–1360. doi:10.1038/bjc.2012.46.
22. Blanco J. A. G., Toste I. S., Alvarez R. F., Cuadrado G. R., Gonzalez A. M., González I. J., Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer // *Oxford Journals Medicine and Health. Age and Ageing*. 2015. Vol. 37. Issue 6. P. 715–718.
23. Jiao Y. U., Wang Y. L., Wu Q. J. Comorbidity and survival among women with ovarian cancer: evidence from prospective studies // *Scientific Reports*. 2015. № 5. P. 11720. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484350/> (accessed 30.02.2017).

24. Наумова Л. А., Осипова О. Н., Шаталов В. Г. Рак желудка у пациентов с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани: особенности клиники и морфологии // Вестн. СурГУ. Медицина. 2015. № 3. С. 26–31.
25. Wen X.-Z., Akiyama Y., Baylin S. B., Yuasa Y. Frequent epigenetic silencing of the bone morphogenetic protein 2 gene through methylation in gastric carcinomas // *Oncogene*. 2006. № 25. P. 2666–2673.
26. Leontiadis G. I., Molloy-Bland M., Moayyedi P., Howden C. W. Effect of Comorbidity on Mortality in Patients With Peptic Ulcer Bleeding: Systematic Review and Meta-Analysis // *American Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 108 (3). P. 331–345. doi:10.1038/ajg.2012.451.
27. Галимова Е. С., Нуртдинова Г. М., Кучер О. И., Бойкова И. С. О сочетании заболеваний желудочно-кишечного тракта и бронхиальной астмы // Известия высш. учеб. заведений. Поволжский регион. 2010. № 2 (4). С. 48–53.
28. Гембицкий Е. В., Кириллов С. М., Ломоносов А. В., Кириллов М. М. Заболевания пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой // Клинич. медицина. 2000. № 3. С. 54–57.
29. Наумова А. Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка: особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. М.: Высшее образование и наука, 2013. 176 с.
30. Аршба С. К. Современные аспекты сочетанной патологии: бронхиальная астма и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрич. фармакология. 2008. Т. 5. № 4. С. 70–75.
31. Наумова Л. А., Пушкарев С. В. Соединительная ткань как система: отдельные клинические аспекты // Вестн. СурГУ. Медицина. 2009. № 3. С. 45–56.
32. Барканова О. Н., Гагарина С. Г., Калуженина А. А., Попкова Н. Л. Туберкулез легких и заболевания желудочно-кишечного тракта // Лекарствен. вестн. 2015. Т. 9. № 2. С. 33–38.
33. Савоненкова Л. Н., Арямкина О. Л. Коморбидность с болезнями верхних отделов пищеварительного тракта при туберкулезе // Ульянов. мед.-биолог. журн. 2016. № 1. С. 75–78.
34. Победенная Г. П., Ярцева С. В. К вопросу о коморбидной патологии: бронхиальная астма и ожирение // Астма та алергія. 2014. № 2. С. 54–61.
35. Бернштейн Л. М. Гетерогенность ожирения и рак: потенциальная роль бурой жировой ткани // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58. № 4. С. 464–472.
36. Бернштейн Л. М. Диабет, ожирение и онкологическая заболеваемость: риски и антириски // Сахарный диабет. 2012. № 4. С. 81–86.
37. Kant P., Hull M. A. Excess body weight and obesity – the link with gastrointestinal and hepatobiliary cancer // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2011. Vol. 8. № 4. P. 224–238.
38. Наумова Л. А., Осипова О. Н., Шаталов В. Г. Избыточная масса тела, ожирение и рак желудка // Вестн. СурГУ. Медицина. 2013. № 3 (17). С. 29–33.
39. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Каспарова А. Э. и др. Эволюция диагностических критериев гестационного сахарного диабета // Вестник СурГУ. Медицина. 2014. 3 № (21). С. 9–16.
40. Колесникова Е. В. Эндокринные заболевания и патология органов пищеварения // Мистецтво Лікування. Україна. 2006. № 8 (34). URL: <http://gastroscan.ru/literature/authors/2025> (дата обращения: 30.01.2017).
41. Патология: курс лекций. / под ред. М. А. Пальцева. 2-е изд., стереотип. М.: Медицина, 2007. Т. 2. Частный курс. 768 с.
42. Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: справ.; 2-е изд., перераб. и доп. М.: Мед. информ. агентство, 2011. 576 с.
43. Курникова И. А. Оптимизация системного подхода в реабилитации больных сахарным диабетом с высокой коморбидностью // Междунар. эндокринолог. журн. 2010. № 3 (27). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12485> (дата обращения: 30.01.2017).
44. Коваленко Л. В., Белова Е. А. Воздействие полифенольных корректоров на основные проявления метаболического синдрома в эксперименте // Вестник СурГУ. Медицина. 2016. № 1 (27). С. 13–16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наумова Людмила Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: naumovala@yandex.ru.

Осипова Ольга Николаевна – руководитель территориального нефрологического центра БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; e-mail: osipovasokb@gmail.com.

ABOUT THE AUTHORS

Naumova Lyudmila Alexeyevna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: naumovala@yandex.ru.

Osipova Olga Nikolayevna – Head, Regional Nephrology Center, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: osipovasokb@gmail.com.