УДК 616-01/09

КОМОРБИДНОСТЬ: МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Наумова Л.А.[1], Осипова О.Н.[2]

[1]*Медицинский институт БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, e-mail: naumovala@yandex.ru;*
[2]*БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, e-mail: osipovasokb@gmail.com*

Обзор характеризует особенности современной патологии человека и посвящается феномену коморбидности, или синтропии – множественности, или сосуществованию двух и более заболеваний у одного больного. Обзор обобщает и систематизирует современные представления о коморбидности, знакомит с наиболее важными аспектами этой проблемы, исследуемыми в настоящее время – эпидемиологическими, клиническими, медико-экономическими, генетическими, а также знакомит с понятием дистропии, или обратной коморбидности. Среди многочисленных аспектов коморбидности наибольшее внимание уделяется ее клиническому и общепатологическому значению, в частности маркерности этого феномена, а также важнейшим патогенетическим механизмам, которые могут обусловливать развитие как синтропии, так и дистропии. Среди 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.

COMORBIDITY: MECHANISMS OF PATHOGENESIS, CLINICAL SIGNIFICANCE

Naumova L.A.[1], Osipova O.N.[2]

[1]*Medical Institute, Surgut State University of KHMAO-Yugra, Surgut, e-mail: naumovala@yandex.ru;*
[2]*Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, e-mail:osipovasokb@gmail.com*

The review characterizes the features of the modern human disease and dedicated to the phenomenon of comorbidity, or syntropy - plurality or the coexistence of two or more diseases in one patient. Review summarizes and systematizes the modern concepts of comorbidity, introduces with the most important aspects of this problem, researched at the presently - the epidemiological, clinical, medical and economic, genetic, as well as review introduces with the concept dystropy, or reverse comorbidity. Among the many aspects of comorbidity the most attention is paid to its clinical and general pathological significance, in particular a marker of this phenomenon, as well as important pathogenetic mechanisms that may contribute to the development of both syntropy and dystropy. Systemic inflammation, oxidative stress, mesenchymal dysplasia, molecular-genetic mechanisms with involving common cell signaling pathways are considered among the pathogenetic mechanisms of comorbidity, as well as the importance of comorbidity with certain types of diseases, in particular cardiovascular and oncopathology.

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

К важнейшим особенностям современной патологии человека 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 обусловливает сложность диагностики, лечения, реабилитации, профилактики (нет одного причинного фактора или фактора риска) и прогноза основных видов патологии [2; 14; 25; 26; 28; 35].

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 [7; 14; 33].

Термин «коморбидность» (от лат. *co* − вместе, *morbus* – болезнь) был предложен в 1970 г. американским исследователем эпидемиологии неинфекционных заболеваний А. Файнштейном, который понимал под этим дополнительные клинические состояния, уже существующие или возникшие на фоне текущего заболевания и всегда отличающиеся от него [7; 23]. Как синонимы «коморбидности» используются также «полипатология» и «мульти»- или «полиморбидность», хотя дискуссия по различному толкованию этих терминов продолжается [21; 35].

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 коморбидности с возрастом, особенно у женщин [3; 33]. 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 [23; 28; 33]. 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 [33]. Мы не можем ответить, например, на вопрос - как при сосуществовании у каждого из пациентов трех заболеваний больной ИБС, АГ и СД 2 типа отличается от больного с хроническим заболеванием легких, артритом и депрессией [28].

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 [23], 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 [2; 7; 8]. Вместе с тем основная цель этих индексов - оценка соотношения количества сосуществующих заболеваний с экономическими затратами здравоохранения [35].

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 [28]. 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 [33].

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» [14; 23]. 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 мы далее поговорим, 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 [14; 23].

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) [23], позднее интегрировавшей в учение о конституциях человека и учение о мезенхимальных дисплазиях, или системной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [6; 12].

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 [14].

Механизмы формирования нозологических синтропий многообразны и среди них особое место занимают наследственные аномалии или болезни с наследственной предрасположенностью [14], 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 АГ, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность и ожирение, к которым нередко присоединяются холелитиаз, подагра и мочекислый диатез. В происхождении метаболического синдрома значение имеют отклонения от нормального уровня метаболического и энзимологического (ферментативного) статуса организма, конституционально-алементарный фактор (конституция как раз и связана с особенностями ферментативно-метаболического статуса), факторы образа жизни [14]. 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 типа. Фенотип проявлений метаболического синдрома зависит от соотношения генетических факторов и факторов внешней среды, но его обязательным компонентом является инсулинорезистентность [16; 24].

Одну из актуальных проблем здравоохранения представляет сочетание хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) и ССЗ из-за высокого уровня инвалидизации, летальности и бюджетной нагрузки [13; 15]. 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 секунду 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 [15].

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 1β. 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 [15].

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 бронходилятаторов, β2-агонистов). Все перечисленное создает картину своеобразного порочного круга взаимного влияния данных заболеваний при их сосуществовании, или коморбидности [13; 15].

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 обусловливает не только дифференциально-диагностические трудности, но и ставит вопрос о возможности существования причинно-следственной связи этих заболеваний [11]. 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 [2; 11], 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 [30].

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 предиспозиции к нему до установления диагноза, лечения и реабилитации [3; 30].

Так, сопутствующие заболевания при раке различной локализации могут влиять на выбор лечения, определяя низкую толерантность к адъювантной химиотерапии, оказывать влияние на задержку диагностики основного заболевания [27; 29]. 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 [27; 30].

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 гиперэстрогенемии (пролиферативные процессы в эндо- и миометрии, 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 [20]. 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 мезенхимальными дизморфиями, а также желудочным канцерогенезом [36].

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%) [14]. 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 [32].

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 [9; 10; 14; 18]. 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, обусловливающих 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 [1; 9].

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 [17].

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 (TNFα, 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 TNFα [22].

Сходные патогенетические механизмы (хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, свободнорадикальное повреждение ДНК и др.) лежат в основе сосуществования ожирения и целого ряда злокачественных заболеваний [3-5; 31]. Избыточным весом у европейцев обусловлены 3,2% случаев рака у мужчин и 8,6% - у женщин [31]. В проводимом нами исследовании коморбидности у больных РЖ избыточная масса тела (предожирение и ожирение I–III степени) была отмечена у 61,5% больных [20].

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, обусловливающие 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 [23].

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 netwok - HDN), состоящую из узлов (хабов), в которых находятся болезни, и соединяющих ребер, которые представлены общими причинно-зависимыми генами. Так, исследование генетического профиля (использованы 1400 генетических маркеров) в трех различных выборках сердечно-

сосудистого континуума: пациенты, имеющие только ИБС, пациенты с сочетанием ИБС, СД 2 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 [23].

В настоящее время установлено, что ассоциации болезней на уровне клинических фенотипов имеют молекулярно-генетическую основу – общие гены и перекрывающиеся метаболические пути [23].

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 [23].

Одним из актуальных аспектов проблемы коморбидности являются вопросы лечения. Будучи распространенным 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 [14; 23].

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 [23].

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 обусловливает 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.

Список литературы

1. Аршба С.К. Современные аспекты сочетанной патологии: бронхиальная астма и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 70-75.
2. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности // Клиническая медицина. – 2009. – № 12. – С. 69-71.
3. Бернштейн Л.М. Рак гормонозависимых тканей и проблемы коморбидности (сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, остеопороз) // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56. – № 4. – С. 384-391.
4. Бернштейн Л.М. Гетерогенность ожирения и рак: потенциальная роль бурой жировой ткани // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 464-472.
5. Бернштейн Л.М. Диабет, ожирение и онкологическая заболеваемость: риски и антириски // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 81-86.

6. Богомолец А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах. - 2-е изд., перераб. и доп. - М., 1928. – 228 с.

7. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике // Архив внутренней медицины. – 2011. – № 2. – С. 20-24.

8. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность [Электронный ресурс] // Лечащий врач. – 2013. – № 8. - URL: http://www.lvrach.ru/2013/08/15435786/ (дата обращения: 19.09.2016).

9. Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М., Кучер О.И., Бойкова И.С. О сочетании заболеваний желудочно-кишечного тракта и бронхиальной астмы // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2010. – № 2 (4). – С. 48-53.

10. Гембицкий Е.В., Кириллов С.М., Ломоносов А.В., Кирилллов М.М. Заболевания пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой // Клиническая медицина. – 2000. – № 3. – С. 54-57.

11. Гендлин Г.Е., Рязанцева Е.Е. Хроническая сердечная недостаточность и риск онкологических заболеваний: существует ли взаимосвязь? [Электронный ресурс] // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 21–24.

12. Кадурина Т.П., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. – СПб. : Элби-СПб, 2009. – 704 с.

13. Коррейа 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 // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – № 4. – С. 12-15.

14. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56-63.

15. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС [Электронный ресурс] // РМЖ. – 2014. – № 5. – С. 389.

16. Мамедов М.Н. Возможны ли диагностика и лечение метаболического синдрома в реальной практике? [Электронный ресурс] // Лечащий врач. – 2006. – № 6. - URL: http://www.lvrach.ru/2006/06/4534079/ (дата обращения: 19.09.2016).

17. Наумова Л.А., Пушкарев С.В. Соединительная ткань как система: отдельные клинические аспекты // Вестник СурГУ. Медицина. – 2009. – № 3. – С. 45-56.

18. Наумова Л.А. Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка: особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. - М. : Издательский Дом «Высшее Образование и Наука», 2013. – 176 с.

19. Наумова Л.А., Осипова О.Н., Шаталов В.Г. Избыточная масса тела, ожирение и рак

желудка // Вестник СурГУ. Медицина. – 2013. – № 3 (17). – С. 29-33.
20. Наумова Л.А., Осипова О.Н., Шаталов В.Г. Рак желудка у пациентов с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани: особенности клиники и морфологии // Вестник СурГУ. Медицина. – 2015. – № 3. – С. 26-31.
21. Нургазизова А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 2. – С 292-296.
22. Победенная Г.П., Ярцева С.В. К вопросу о коморбидной патологии: бронхиальная астма и ожирение // Астма та алергія. – 2014. – № 2. – С. 54-61.
23. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека // Генетика. – 2015. – Т. 51, № 4. – С. 491-502.
24. Соколова Л.К. Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии [Электронный ресурс] // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 1 (25). - URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/12259 (дата обращения: 19.09.2016).
25. Хитров Н.К., Салтыков А.Б. Болезни цивилизации и нозологический принцип медицины с позиций общей патологии // Клиническая медицина. – 2003. – № 1. – С. 5-11.
26. Циммерман Я.С., Димов А.С. Болезнь как явление природы человека: к пониманию и развитию философского наследия В.Х. Василенко. Часть I // Клиническая медицина. – 2014. – № 3. – С. 10-19.
27. Blanco J. A.G., Toste I.S., Alvarez R.F., Cuadrado G.R., Gonzalvez 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.
28. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss EA, van den Akker M. Multimorbidity's many challenges // BMJ. – 2007. – № 334 (7602). – P. 1016-1017. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1871747/ (accessed 19.09.2016).
29. Jiao Y-U., Wang Y-L., Wu Qi-J. Comorbidity and survival among women with ovarian cancer: evidence from prospective studies // Scientific Reports. – 2015. – № 5. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484350/ (accessed 19.09.2016).
30. 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.
31. Kant P., Hull M.A. Excess body weight and obesity - the link with gastrointestinal and hepatobiliary cancer // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. – 2011. – № 8. – P. 224 - 238.

32. 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.

33. 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. doi:10.1186/1471-2458-12-715.

34. Tonelli M., Wiebe N., Guthrie B., James M.T., Quan H., Fortin M., Klarenbach S.W., Sargious P., Strauss S., Lewanczuk R., Ronksley P.E., Manns B.J., Hemmelgarn B.R. Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease // Kidney International. – 2015. – Vol. 88(4). – P. 859-866. doi:10.1038/ki.2015.228.

35. 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. 7(4). – P. 357–363. doi: 10.1370/afm.983.

36. 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. – Vol. 25(18). – P. 2666-2673. doi: 10.1038/sj.onc.1209297.