

Научные обзоры



© ПОРОВСКИЙ Я. В., ТЕТЕНЕВ Ф. Ф.

УДК 616-008.441.33

КОМОРБИДНОСТЬ ВО ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Я. В. Поровский, Ф. Ф. Тетенев

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ,
и. о. ректора — д. м. н., проф. О. С. Кобякова; кафедра пропедевтики внутренних болезней,
зав. — д. м. н., проф. Ф. Ф. Тетенев.

Резюме. В статье рассматриваются вопросы сочетанной патологии. Приведен анализ данных литературы, исторический аспект проблемы, представлены собственные результаты изучения механизмов ее развития, особенности современного терапевтического больного. Исследование взаимосвязей между наиболее распространенными заболеваниями представляется важным с фундаментальной и прикладной точки зрения, так как знание конкретных механизмов формирования коморбидности, воздействие на единое патогенетическое звено позволяет избежать полипрагмазии.

Ключевые слова: коморбидность, терминология, механизмы развития, лечение.

COMORBIDITY IN MEDICAL PRACTICE

Ya. V. Porovsky, F. F. Tetenev

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. This article discusses the questions of combined pathology. It was done the analysis of the literature, the historical aspect of the problem, results of the study the mechanisms for its development, features of the present-day medical patient. The study of the relationship between the most common diseases is important from a fundamental and applied point of view, since the knowledge of the specific formation mechanisms of comorbidity, the impact on the common pathogenetic link avoids polypragmasy.

Key words: comorbidity, terminology, mechanisms of development, treatment.

В настоящее время коморбидные заболевания являются повседневной клинической реальностью, обуславливая необходимость их анализа, изучения причин возникновения и эффективного лечения [1,5,35]. Термин «коморбидность» (comorbidity) впервые предложил американский исследователь А.Р. Feinstein (1970) для отражения существования «любых клинических сущностей, которые выявляются или выявлялись в анамнезе заболевания пациента».

Проблема множественных болезней, вероятно, впервые была обозначена французским врачом С.Ж. Bouchard (1870) в концепции «артритизма» — склонности пациентов с болезнями суставов (артрит, подагра, ревматизм) иметь другие болезни (диабет, ожирение, камни желчных и мочевых путей, ранний атеросклероз, мигрень, невралгии, бронхиальную астму, дерматозы). Позже, немецкий педиатр М.В. Pfaundler (1921) предложил такое притяжение двух болезненных состояний назвать синтропией. Результаты наблюдений показали также, что взаимовлияние болезней не всегда имеет отрицательный характер и может носить характер «отталкивания», «дистропии» (Н.Ж. Lange, 1965). Так, при стенозе митрального отверстия редко бывает туберкулез легких, обычно не сочетаются язвенная болезнь и подагра, при циррозе печени реже встречается атеросклероз.

Первоначально более глубокое изучение коморбидности нашло место в психиатрии, применительно к сосуществующим психиатрическим состояниям. Ведущие отечественные психиатры разработали первые модели коморбидности [11,25]. Были выделены трансиндромальная, трансонологическая и хронологическая коморбидность. Эти модели во многом были неточны, но позволили понять, что коморбидность может быть связана единой причиной или единими звеньями патогенеза этих состояний, что иногда объясняется сходством их клинических проявлений.

У термина «коморбидность» имеется множество синонимов, среди которых наиболее часто используют «полиморбидность», «мультифакториальные заболевания», «полипатия», «соблезненность», «коморбидные заболевания или состояния (comorbid diseases, comorbid conditions), мультиморбидность (multimorbidity). Благодаря проведенным исследованиям этой проблемы в большей степени стали ясны причины коморбидности: анатомическая близость, единый патогенез, причинно-следственная связь и осложнение.

Принципиальное уточнение термину «коморбидность» дали Н.С. Крамер (1995) и М. Akker (1998) определив её как сочетание у одного больного нескольких, именно хронических заболеваний. Они же предложили первую

классификацию коморбидности. Согласно их данным, факторами, влияющими на развитие коморбидности, могут являться генетическая предрасположенность, инволютивные и системные метаболические изменения, хроническая инфекция, воспаление, ятрогения, социальный статус и экология.

В общеклинической практике начало заболеваний, формирующих синдромы полиморбидности и их хронизация, приходится на молодой и средний возраст, а результат их суммарного накопления, период яркой клинической «демонстрации», начинает проявлять себя соответствующим образом в пожилом возрасте (61-75 лет) [12].

В то же время клинические исследования показали, что нельзя полностью объяснить высокую распространенность сочетания заболеваний только их математическим сложением с увеличением возраста. Ф.И. Белялов предлагает следующую типологию коморбидности заболеваний: случайная – случайное сочетание; причинная – общая причина вызывает обе болезни; осложненная – основное заболевание вызывает другое; неуточненная – состояния связаны, но причинные отношения точно не определены [1].

С появлением возможности описания наследственной компоненты подверженности к многофакторным заболеваниям в терминах конкретных генов, накоплением данных о генетической основе отдельных форм патологии было высказано предположение об общих генетических факторах неслучайного характера связи заболеваний [20].

Достижения в области трансляционной медицины позволили обнаружить связь между полиморфизмом генов и заболеваниями человека. Показано, что маркерами предрасположенности к гипертонической болезни являются сочетания аллелей 174M-235T-(-20C) и T174-235T-(-20C) полиморфных локусов T174M, M235T, A-20C гена ангиотензиногена, причем сочетание этих аллелей приводит к раннему (до 45 лет) проявлению заболевания [28]. Также установлено, что повышенный уровень липидов в сыворотке крови при гипертонической болезни ассоциирован с eMO54a/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота и гена Hind III [15], а носительство аллеля гена DD ассоциировано с личностно-поведенческими особенностями, которые являются психологическими факторами риска ИБС и предрасполагают к позднему обращению за медицинской помощью [6]. Кроме того, выявлена корреляция между экспрессией сигнальных молекул sFas и sICAM-1, что свидетельствует о наличии патогенетической общности между процессами апоптоза миокардиоцитов и дисфункцией эндотелия и/или сосудистым воспалением у больных с инфарктом миокарда [2].

В основе сочетанности патологий может лежать феномен плейотропии генов, что выражается в способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков. Это хорошо иллюстрировано на примере ядерного и митохондриального локусов (ген ACE и mtDNA) и является обоснованием предложенной концепции сердечно-сосудистого континуума [20].

Технологии молекулярной медицины стали базовой основой для развития такого нового направления как персонализированное лечение – создание и применение лекарств, эффективность которых зависит от генетических и эпигенетических факторов, где ключевое место занимают сигнальные молекулы, осуществляющие межклеточные взаимодействия, нарушение которых обуславливают патогенез многих заболеваний [32,38]. Например, разработан тест, базирующийся на диагностике полиморфизмов ряда генов, ассоциированных с гипертонической болезнью, на основе которого проводят подбор наиболее эффективного антигипертензивного средства [36]; исследование генных онтологий и KEGG-путей при тяжелой терапевтической чувствительной и терапевтически резистентной бронхиальной астме позволяет оптимизировать лечение таких больных [13], а верификация во внечерепных тканях ключевых белков (тау-протеина и β -амилоида) участвующих в патогенезе болезни Альцгеймера открывает новые перспективы в диагностике, профилактике и лечении этого социально значимого заболевания [37].

Типовые неспецифические патофизиологические механизмы (нарушение функции мембран, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и др.) также играют важную роль в развитии коморбидности. Объяснить повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний только влиянием традиционных факторов риска не удастся [7]. Установлено, например, что воспаление играет важную роль в развитии атеросклероза сосудов [31].

Клинические данные об изменениях в основных системах организма у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС свидетельствуют, что они носят полисиндромный характер. Чаще выделяют гематоиммунный, сердечно-сосудистый, гастроэнтеральный, бронхолегочный и полинейропатический синдромы [14].

При обследовании нами ЛПА на Чернобыльской АЭС через 10-14 лет после участия в восстановительных работах в 30 км зоне станции одновременно у одного ликвидатора регистрировалось от 5 до 13 заболеваний (в среднем 8,2). Отсутствие изменений в показателях периферической крови ЛПА на Чернобыльской АЭС после окончания работ в 30 км зоне станции, прогрессирующее ухудшение состояние здоровья в последующие годы, наличие коморбидности, а также проведенный нами анализ клинических наблюдений [17,29] и данных экспериментальных работ [4,9,23], посвященных биологическим эффектам малых доз ионизирующего излучения показал необходимость исследования тканей с медленным клеточным обновлением, считающихся неответственными за непосредственный исход облучения. К ним относят, прежде всего, клетки эндотелия, важный функциональный компонент интимы сосудов и основной структурно-функциональный элемент гемомикроциркуляторного русла (МЦР).

При исследовании сосудов МЦР в биоптатах кожного мышечного лоскута из области голени у ЛПА на Чернобыльской АЭС, в отличие от пациентов группы сравнения

(лиц имеющих аналогичные ликвидаторам основные заболевания и поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, но не подвергавшихся дополнительному облучению сверх радиационного фона) и лиц контрольной группы (практически здоровые лица, не подвергавшиеся облучению) обнаружены изменения в виде пролиферативной васкулопатии и продуктивного васкулита различной степени выраженности. Аналогичная морфологическая картина выявлена в биоптатах из области плеча, миокарда правого желудочка [19].

Таким образом, была обоснована высказанная гипотеза, что генерализованное поражение сосудов МЦР у ЛПА на Чернобыльской АЭС приводит к развитию микроваскулярной формы ИБС, хронического гастрита с «полными» эрозиями в антральном отделе желудка, непсихотических психических расстройств, рассеянной неврологической симптоматики с преобладанием периферической сенсорной полиневропатии, регуляторных нарушений функции аппарата внешнего дыхания и сердца (гипервентиляционного синдрома и симпатовагального дисбаланса).

Аналогичные патоморфологические изменения в виде васкулита, микроваскулярных расстройств, при сопоставимых дозах облучения, получены в работах других исследователей [3,24,26,30].

По результатам проведенного нами исследования, с большой долей вероятности можно утверждать, что генерализованный продуктивный васкулит лежит в основе коморбидных состояний у ЛПА на Чернобыльской АЭС. Это важно с позиции поиска единого звена этого воспаления. Может быть это, какие-то молекулярные механизмы защиты клеток при воспалении, общие для всех или части органов. Если они будут найдены, будет предложен и способ терапии воздействия на васкулит общий для разных органов и систем.

Многие специалисты в научных публикациях отмечают особенности коморбидности в современной клинике внутренних болезней [8,16,21]. Использование понятия «современный больной» свидетельствует о понимании более широких основ патогенеза заболеваний и коморбидно протекающих дисфункций. Так, анализируя в конце XX века особенности современного терапевтического больного, Н.В. Эльштейн указывает на прогрессирующую алергизацию пациента, наличие ожирения, хроническую очаговую инфекцию, а также приводит свойственные каждой эпохе более или менее характерные болезни [33]. Например, историческим фактом является то, что ренессанс (начало XIV — последняя четверть XVI веков) сопровождался вспышкой сифилиса, в эпоху барокко (XVII-XVIII века) на передний план выступают сыпной тиф и цинга как болезни простонародья, с одной стороны, подагра и ипохондрия как «аристократические» болезни — с другой, для периода романтизма (XVIII-XIX века) характерен туберкулез.

Новым для XX века было появление хикакуси, что в переводе с японского означает «люди, подвергшиеся

воздействию взрыва» [39]. Это лица пострадавших при бомбардировках гг. Хиросимы и Нагасаки. Аналогичная озабоченность высказывается в отношении населения Казахстана [10]. Хикакуси — это клеймо генетической неполноценности, угроза развития экологически обусловленных последствий облучения для человека. Произошедшая в начале XXI века авария на АЭС «Фукусима Даичи», свидетельствует о несовершенстве технологий атомных станций, их уязвимости. Накопленный радиобиологией и радиационной медициной опыт, возможность повторения ситуаций в будущем послужили мощным стимулом для изучения коморбидных заболеваний у лиц подвергшихся облучению, причиной возникновения современного раздела психиатрической науки — экологической психиатрии [22].

Резюмируя сказанное необходимо констатировать и присоединиться к мнению авторов, что, несмотря на обилие определений, и синонимов, единая классификация, общепринятая терминология коморбидности, механизмы ее развития сегодня отсутствуют [18,27,40]. Для этого есть объективные причины. Основная из них заключается в специфике клинической медицины, где предметом исследования является организм человека, отличающийся особой сложностью. В клинической практике нельзя применить все методы исследования, а видовые различия не позволяют напрямую использовать результаты исследований полученных на животных.

Анализ конкретных механизмов формирования коморбидности и их теоретическая адекватная интерпретация позволит исключить полипрагмазию.

Одной из возможных альтернатив полипрагмазии является использование эффективных лекарственных препаратов таргетного действия. Перспективная терапия коморбидных заболеваний это воздействие, направленное на модуляцию измененной активности узлов (мишеней) выполняющих функцию одновременной регуляции различных путей (метаболических и др.) [34]. Общим свойством результатов вмешательств на такие мишени является плейотропное действие, приводящее к формированию клинического эффекта при коморбидных заболеваниях [32]. Аналогичный подход может быть использован у ЛПА на Чернобыльской АЭС, где воздействуя на молекулярные маркеры топического и системного воспаления можно обеспечить многоцелевой фармакологический эффект.

При лечении коморбидных заболеваний возможно достижение немедленных и долгосрочных положительных эффектов [5,27]. К первым следует отнести: уменьшение числа госпитализаций больных, сокращение времени нетрудоспособности, укорочение длительности манифестации симптомов, предотвращение прогрессирования заболевания в стадию стойкой хронизации. К долгосрочным эффектам надо отнести улучшение состояния, удлинение времени между обострениями или предотвращение рецидивов, уменьшение или снятие всех форм поддерживающей терапии.

Литература

1. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности // Клиническая медицина. — 2009. — Т. 87, № 12. — С. 69-71.
2. Белоусов С.С., Новиков И.И. Роль молекулярно-иммунологических нарушений в патогенезе инфаркта миокарда и их модуляции в клинической практике // Медицинский альманах. — 2010. — № 2. — С. 66-69.
3. Бархина Т.Г., Али-Риза А.Э., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мельников Г.Я., Винокуров Д.П. Патоморфологические особенности сосудов микроциркуляторного русла стенки бронхов у работников горно-химического предприятия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2001. — Т. 132, № 10. — С. 459-463.
4. Бычковская И.Б., Степанов Р.П., Кирик О.В. Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2003. — Т. 48, № 6. — С. 5-17.
5. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 1. // Архивъ внутренней медицины. — 2011. — № 1. — С. 9-13.
6. Газизова Р.Г., Ибрагимова И. И., Аскарова А. Н. Ассоциации полиморфизмов генов предрасположенности к гипертонической болезни среди русских и татар Республики Татарстана // Ученые записки Казанского государственного университета. — 2005. — Т. 147, № 3. — С. 56-69.
7. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Эволюция воспаления // Цитокины и воспаление. — 2012. — № 4. — С. 9-21.
8. Дворецкий Л.И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? // Пульмонология. — 2012. — № 2. — С. 5-11.
9. Ильичева В.Н. Сравнительная характеристика влияния малых доз ионизирующего излучения на проницаемость микрососудов различных зон коры головного мозга // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. XXVIII, № 2. — С. 251-253.
10. Кабдрахманов К. Человеческие последствия испытаний ядерного оружия в Казахстане // Алматы: Өлке. 2003. — 336 с.
11. Корнетов Н.А. Коморбидность соматических заболеваний и депрессивных расстройств — типичная проблема в современной медицине // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. — 2011. — Т. 18, № 4. — С. 38-40.
12. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. — 2000. — № 1. — С. 56-59.
13. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Салтыкова И.В., Деев И.А., Селиванова П.А. Генетические паттерны тяжелой терапевтически резистентной бронхиальной астмы по данным транскриптомного исследования: анализ генных онтологий и KEGG-путей // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные науки. — 2014. — Вып. 1. — С. 121-131.
14. Лютых В.П., Долгих А.П. Клинические аспекты действия малых доз ионизирующего излучения на человека (общесоматические заболевания) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 1998. — Т. 42, № 2. — С. 28-34.
15. Малыгина Н. А., Мелентьев А. С., Костомарова И. В. Связь Hind III ДНК-полиморфизма гена липопротеин-липазы с продолжительностью жизни больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста // Молекулярная биология. — 2001. — Т. 35, № 5. — С. 787-791.
16. Митрофанов И.М., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Поспелова Т.И. Региональные особенности в современной клинике внутренних болезней // Клиническая медицина. — 2013. — Т. 91, № 36. — С. 26-29.
17. Никифоров А.М. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. — 2005. — № 1. — С. 229-233.
18. Нургазизова А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «Коморбидность» и «полиморбидность» // Казанский медицинский журнал. — 2014. — Т. 95, № 2. — С. 292-296.
19. Поровский Я.В., Тетенев Ф.Ф. Факторы воспаления и состояние микроциркуляторного русла у пациентов, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения // Вестник новых медицинских технологий. — 2012. — Т. XVIII, № 2. — С. 358-361.
20. Пузырев В.П. Феномо-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний // Вестник РАМН. — 2011. — № 9. — С. 17-27.
21. Паначева Л.А., Платонова Е.А., Кузнецова Г.В. Частота и клинические проявления метаболического синдрома при вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. — 2011. — № 10. — С. 36-39.
22. Рудницкий В.А., Семке В.Я., Гарганеева Н.П. Непсихотические психические расстройства в сочетании с соматическими заболеваниями у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Российский психиатрический журнал. — 2010. — № 6. — С. 34-40.
23. Слюсарева О.А., Воронцова З.А. Доза-эффекты однократного γ -облучения и состояние гомеостаза слизистой оболочки тощей кишки в динамике пролонгированности сроков наблюдения // Вестник новых медицинских технологий. — 2010. — Т. XXVII, № 2. — С. 39-41.
24. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Копылев И.Д., Чикина С.Ю. Патологическая анатомия легких при ингаляционном поражении многокомпонентной пылью после аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде // Пульмонология. — 2006. — № 4. — С. 46-52.
25. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Тхостов А.Ш., Зеленина Е.В., Андрищенко А.В., Иванов С.В. Депрессии и коморбидные расстройства / Под ред. А. Б. Смулевича. — М.: 1997. — С. 28-53.
26. Телкова И.Л. Особенности проявлений сердечно-сосудистых заболеваний у ликвидаторов последствий аварии

на Чернобыльской атомной электростанции спустя 25 лет. Клинико-аналитический обзор // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 62-69.

27. Торосян Е.А., Торосян А.Ц., Семерджян В.В. «Черная дыра» медицины – полиморбидность // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 1. – С. 202-204.

28. Чистяков Д.А., Туракулин Р.И., Моисеев С.В. Полиморфизм T174M гена ангиотензиногена в московской популяции связан с гипертонической болезнью // Молекулярная биология. – 1999. – Т. 33, № 4. – С. 592-594.

29. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. – М.: Грантъ, 1998. – 272 с.

30. Чикина С.Ю., Копылев Н.Д., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Пашкова Т.Л., Чижиков В.В., Чучалин А.Г. Особенности патологии органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 33-38.

31. Шилкина Н.П. Ревматические заболевания и атеросклероз: роль реологических и микроциркуляторных нарушений // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 23-29.

32. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема медицины // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, №1. – С. 7-12.

33. Эльштейн Н.В. Современные терапевтические больные: общие клинические особенности // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5, № 6. – С. 344-352.

34. Barabasi A.-L., Albert R., Jeong H. Mean-field Theory for Scale-free Random Networks // Physica. – 1999. – A 272. – P. 173-187.

35. Campbell-Scherer D. Multimorbidity challenge of evidence-based medicine // Evid. Based med. – 2010. – Vol. 15. – P. 165-166.

36. Jain K. From molecular diagnostics to personalized medicine // Expert. Rev. Mol. Diagn. – 2002a. – Vol. 2, № 4. – P. 299-301.

37. Kvetnoy I., Hernandez-Yago J., Hernandez J., Kvetnaia T.V., Reiter R.J., Khavinson V.K. Diffuse neuroendocrine system and mitochondrial diseases: molecular and cellular bases of pathogenesis, new approaches to diagnosis and therapy // Neuro Endocrinol. Lett. – 2000b. – Vol. 21, № 2. – P. 83-99.

38. Puzyrev V.P., Makeeva O.A., Freidin M.B. Syntropy, genetic testing and personalized medicine // Personalized Medicine. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 399-405.

39. Preston D.L., Pierce D.A., Shimizu Y. et al. Effect of recent changes in atomic bombs survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates // Radiat. Res. – 2004. – Vol. 162. – P. 377-389.

40. Wittchen H.U. What is comorbidity - fact or artifact? // British J. of Psychiatry. – 1996. – Vol. 168 (suppl.). – P. 9-16.

References

1. Belyalov F.I. Twelve theses of comorbidity // Clinical Medicine. – 2009. – Vol. 87, № 12. – P. 69-71.

2. Belousov S.S., Novikov I.I. Role of molecular and immunological disorders in the pathogenesis of myocardial infarction and its modulation in the clinical practice // Medical Almanac. – 2010. – № 2. – P. 66-69.

3. Barkhina T.G., Ali-Riza A.E., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Mel'nikov G.Ya., Vinokurov D.P. Pathomorphological features of microvascular wall of the bronchi in the workers of mining and chemical enterprise // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2001. – Vol. 132, № 10. – P. 459-463.

4. Bychkovskaya I.B., Stepanov R.P., Kirik O.V. Some new aspects of the radiosensitivity of slightly renewing tissues // Medical Radiology and Radiation Safety. – 2003. – Vol. 48, № 6. – P. 5-17.

5. Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity in clinical practice. Part 1 // Arhiv of Internal Medicine. – 2011. – № 1. – P. 9-13.

6. Gazizova R.G., Ibragimova I.I., Askarova A.N. Associations of genes polymorphisms predisposition to hypertensive disease among the Russians and Tatars at the Republic of Tatarstan // Scientific Notes of the Kazan State University. – 2005. – Vol. 147, № 3. – P. 56-69.

7. Gusev E.Yu., Chereshev V.A. Evolution of inflammation // Cytokines and Inflammation. – 2012. – № 4. – P. 9-21.

8. Dvoretzkiy L.I. Anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: comorbidity or systemic manifestation? // Pulmonology. – 2012. – № 2. – P. 5-11.

9. Il'icheva V.N. Comparative characteristics of the effect of low doses of ionizing radiation on the permeability of the microvasculature of various areas of the cerebral cortex // Bulletin of New Medical Technologies. – 2011. – Vol. XXVIII, № 2. – P. 251-253.

10. Kabdrakhmanov K. Human consequences of nuclear tests in Kazakhstan // Almaty: Ølke. 2003. – 336 p.

11. Cornetov N.A. Comorbidity of somatic illnesses and depressive disorders - a common problem in modern medicine // Scientific Notes of the St. Petersburg State Medical University. Named after Acad. I.P. Pavlov. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 38-40.

12. Krylov A.A. To the problem of compatibility of diseases // Clinical Medicine. – 2000. – № 1. – P. 56-59.

13. Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Freidin M.B., Saltykova I.V., Deev I.A., Selivanova P.A. The genetic patterns of severe treatment-resistant asthma according to transcriptome research: Analysis of gene ontology and KEGG pathways // Bulletin of Baltic Federal University named after I. Kant. Series: Natural Sciences. – 2014. – Vol. 1. – P. 121-131.

14. Lyutykh V.P., Dolgikh A.P. Clinical aspects of low doses effect of ionizing radiation on human beings (general somatic disease) // Medical Radiology and Radiation Safety. – 1998. – Vol. 42, № 2. – P. 28-34.

15. Malygina N.A., Melent'ev A.S., Kostomarova I.V. Communication Hind III DNA polymorphism of lipoprotein lipase gene with a life expectancy of patients with coronary heart disease in elderly and senile age // Molecular Biology. – 2001. – Vol. 35, № 5. – P. 787-791.

16. Mitrofanov I.M., Nikolaev Yu.A., Dolgova N.A., Pospelova T.I. Regional features in present-day clinic of internal diseases // *Clinical Medicine*. – 2013. – Vol. 91, № 36. – P. 26-29.
17. Nikiforov A.M. Health Effects of the Chernobyl accident // *Bulletin of SPT.SMA named after I.I. Mechnikov*. – 2005. – № 1. – P. 229-233.
18. Nurgazizova A.K. The origin, development and contemporary interpretation of the concepts of «Comorbidity» and «Polymorbidity» // *Kazan Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 95, № 2. – P. 292-296.
19. Porovskiy Ya.V., Tetenev F.F. Inflammatory factors and the state of the microcirculatory bed in patients after low doses of ionizing radiation // *Bulletin of New Medical Technologies*. – 2012. – Vol. XVIII, № 2. – P. 358-361.
20. Puzyrev V.P. The phenomenon-genomic relationships and pathogenetics of multifactorial diseases // *Bulletin of RAMS*. – 2011. – № 9. – P. 17-27.
21. Panacheva L.A., Platonova E.A., Kuznetsova G.V. The frequency and clinical manifestations of the metabolic syndrome in vibration disease // *Medicine of Work and Industrial Ecology*. – 2011. – № 10. – P. 36-39.
22. Rudnitskiy V.A., Semke V.Ya., Garganeeva N.P. Non-psychotic mental disorders in conjunction with somatic diseases in liquidators of the Chernobyl accident // *Russian Journal of Psychiatry*. – 2010. – № 6. – P.34-40.
23. Slusareva O.A., Vorontsova Z.A. The dose-effects of single – radiation and state of homeostasis jejunal mucous membrane in the dynamics of prolonging the period of observation // *Bulletin of New Medical Technologies*. – 2010. – Vol. XXVII, № 2. – P. 39-41.
24. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Kopylev I.D., Chikina S.Yu. Pathological anatomy of the lungs at the inhalation disorder of the multicomponent dust defeat after the accident at the Chernobyl nuclear power plant in the long term // *Pulmonology*. – 2006. – № 4. – P. 46-52.
25. Smulevich A.B., Dubnitskaya E.B., Tkhostov A.Sh., Zelenina E.V., Andryushchenko A.V., Ivanov S.V. Depressions and comorbid conditions / Ed. A.B. Smulevich. – M.: 1997. – P. 28-53.
26. Telkova I.L. Features of manifestations the cardiovascular diseases among the liquidators of the accident at the Chernobyl nuclear power plant after 25 years. Clinical and analytical review // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2012. – Vol. 11, № 3. – P. 62-69.
27. Torosyan E.A., Torosyan A.Ts., Semerjyan V.V. «Black Hole» of medicine - polymorbidity // *Bulletin of New Medical Technologies*. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 202-204.
28. Chistyakov D.A., Turakulin R.I., Moiseev S.V. Polymorphism T174M angiotensinogen gene in Moscow population is associated with hypertension // *Molecular Biology*. – 1999. – Vol. 33, № 4. – P. 592-594.
29. Chuchalin A.G., Chernyaev A.L., Vuazen K. Respiratory diseases in liquidators of the Chernobyl accident. – M.: Grant, 1998. – 272 p.
30. Chikina S.Yu., Kopylev N.D., Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Pashkova T.L., Chizhikov V.V., Chuchalin A.G. Features of respiratory diseases among the liquidators of the Chernobyl accident // *Pulmonology*. – 2006. – № 4. – P. 33-38.
31. Shilkina N.P. Rheumatic diseases and atherosclerosis: the role of rheological and microcirculatory disturbances // *Angiology and Vascular Surgery*. – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 23-29.
32. Shirinsky V.S. Shirinsky I.V. Comorbid diseases – an urgent problem of medicine // *Siberian Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 7-12.
33. El'shteyn N.V. Present-day medical patients: Common clinical features // *Russian Medical Journal*. – 1997. – Vol. 5, № 6. – P. 344-352.
34. Barabasi A.-L., Albert R., Jeong H. Mean-field Theory for Scale-free Random Networks // *Physica*. – 1999. – A 272. – P. 173-187.
35. Campbell-Scherer D. Multimorbidity challenge of evidence-based medicine // *Evid. Based med*. – 2010. – Vol. 15. – P. 165-166.
36. Jain K. From molecular diagnostics to personalized medicine // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2002a. – Vol. 2, № 4. – P. 299-301.
37. Kvetnoy I., Hernandez-Yago J., Hernandez J., Kvetnaia T.V., Reiter R.J., Khavinson V.K. Diffuse neuroendocrine system and mitochondrial diseases: molecular and cellular bases of pathogenesis, new approaches to diagnosis and therapy // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2000b. – Vol. 21, № 2. – P. 83-99.
38. Puzyrev V.P., Makeeva O.A., Freidin M.B. Syntropy, genetic testing and personalized medicine // *Personalized Medicine*. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 399-405.
39. Preston D.L., Pierce D.A., Shimizu Y. et al. Effect of recent changes in atomic bombs survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates // *Radiat. Res.* – 2004. – Vol. 162. – P. 377-389.
40. Wittchen H.U. What is comorbidity - fact or artifact? // *British J. of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 168 (suppl.). – P. 9-16.

Сведения об авторах

Поровский Ярослав Витальевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел. 8 (3822) 530727; e-mail: porovs@sibmail.com.

Тетев Фёдор Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел. 8 (3822) 530727; e-mail: ftetenev@list.ru.

Authors

Porovskiy Yaroslav Vital'evich – Dr. Med. Sc., Associate Professor of Department of Internal Diseases Propedeutics, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 2, Moscovsky Trakt, Tomsk, 634050, RF; Phone: 8 (3822) 530727; e-mail: porovs@sibmail.com.

Tetenev Fyodor Fyodorovich – Dr. Med. Sc., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 2, Moscovsky Trakt, Tomsk, 634050, RF; Phone: 8 (3822) 530727; e-mail: ftetenev@list.ru.