

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616-00

### КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

**В.С. Ширинский, И.В. Ширинский**ФГБУ "НИИ клинической иммунологии" СО РАМН, Новосибирск  
E-mail: ishirinsky@mail.ru

### COMORBID DISEASES AS AN IMPORTANT PROBLEM OF CLINICAL MEDICINE

**V.S. Shirinsky, I.V. Shirinsky**

Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Clinical Immunology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

В обзоре данных литературы и материалах собственных исследований обсуждаются некоторые аспекты актуальной проблемы клинической медицины – коморбидности. Приводятся сведения о терминологии, основных видах, способах оценки коморбидности. Анализируются причины развития коморбидных заболеваний, механизмы формирования их особых форм – синтропий. Обосновывается положение о том, что синтропные коморбидные болезни не есть простая сумма отдельных заболеваний. Фенотип заболевания способен изменяться под действием сопутствующего заболевания. Коморбидные болезни могут иметь сходные генетические, эпигенетические, патогенетические механизмы. Подчеркивается, что коморбидные заболевания нацеливают и практического врача и врача, занимающегося научно-исследовательской работой, на холистический (персонализированный) подход к профилактике, диагностике, лечению и прогнозу хронических заболеваний. Впервые предлагается понятие узловой терапии синтропных коморбидных заболеваний, ее патогенетическое обоснование, приводятся примеры эффективности и безопасности применения такого подхода при некоторых полипатиях.

**Ключевые слова:** коморбидность, мультиморбидность, синтропии, системная биология, молекулярные сети, межмолекулярные узлы.

In this article, we review data from the literature and our own data regarding comorbidity which constitutes an important problem in clinical medicine. Comorbidity definitions, main types of comorbidities and comorbidity assessment tools are reviewed. The causative factors of comorbid diseases and the mechanisms of syntropies development are analyzed. We present evidence indicating that syntropies are not a mere sum of several diseases. Phenotype of the disease is subject to change under influence of comorbid conditions. Comorbid diseases may have common genetic, epigenetic and pathogenetic mechanisms. Comorbidity prompts physicians and researchers to apply a holistic (personalized) approach to prevention, diagnosis, and treatment of chronic disease. For the first time, we suggest a strategy of "hub therapy" of syntropic diseases and discuss its rationale resting in new pathogenetic insights. We also provide several examples of successful use of hub therapy in some polyopathies.

**Key words:** comorbidity, multimorbidity, syntropies, systemic biology, molecular networks, molecular hubs.

Крупные достижения фундаментальных исследований в патофизиологии, генетике, иммунологии, патоморфологии, фармакологии второй половины двадцатого и начала нынешнего столетий позволили увеличить продолжительность жизни при хронических неинфекционных заболеваниях. Тем не менее, их профилактика и лечение обозначены ВОЗ как приоритетный проект второго десятилетия XXI века, направленный на повышение качества жизни населения мира [24]. Наряду с улучшением ситуации произошло в какой-то мере ожидаемое увеличение числа больных с несколькими хроническими заболеваниями (коморбидность, мультиморбидность, полипатии и др.). Так, количество больных с пятью и более

коморбидными болезнями увеличилось с 42% в 1988–1994 гг. до 58% в 2003–2008 гг. [27, 28].

Наблюдается рост коморбидности с возрастом. Около 80% пожилых людей имеют три заболевания и более [1, 5, 12, 31, 44]. У больных бронхиальной астмой старше 65 лет в 63% случаев выявляют остеоартрит (ОА), в 20% выявляют ишемическую болезнь сердца, инсульт, в 16% – сахарный диабет [15]. У больных коморбидными заболеваниями прогрессивно увеличивается трехлетняя смертность, при двух и более заболеваниях она достигает 82% [35, 36].

Сохранение такой тенденции ожидается и в будущем, что обоснованно вызвало всплеск интереса к проблеме

полипатий специалистов разного профиля и противоречивые мнения [12]. Так, число публикаций, зарегистрированных в базе данных Medline по ключевому слову “мультиморбидность”, возросло с 2000 по 2012 гг. в 4,5 раза [12, 33], в 2010 г. создано международное научное общество мультиморбидности (International Research Community on Multimorbidity – IRCMo).

На сегодняшний день можно выделить несколько наиболее важных фундаментальных и практических аспектов проблемы коморбидности, которые нашли отражение в ряде публикаций отечественных и зарубежных авторов [1, 3–6, 12, 16, 22, 27, 29, 32, 34, 47]:

- неудовлетворенность специалистами результатами изучения факторов риска, причин, механизмов развития коморбидных заболеваний, особенностей их фенотипа (патоморфоза);
- клинико-патогенетическая разнородность коморбидных заболеваний – от синтропий к дистропиям;
- отсутствие результатов фундаментальных исследований в рамках системной биологии и медицины, затрудняющих создание классификации коморбидных заболеваний и разработку новых форм оказания медицинской помощи этой группе больных;
- несоответствие реалий клинической практики (мультиморбидность) результатам клинических испытаний лекарственных препаратов, проведенных на “рафинированных” группах пациентов с одним заболеванием;
- неизбежная полипрагмазия при коморбидных заболеваниях и ее тяжелые последствия, отсутствие научно обоснованных, доказательных подходов к снижению лекарственной нагрузки без увеличения риска безопасности и снижения эффективности лечения.

В рамках одной статьи невозможно осветить все перечисленные междисциплинарные аспекты проблемы коморбидности. Мы видим свою задачу в том, чтобы, используя собственный опыт и данные литературы, коснуться лишь некоторых из них и попытаться привлечь внимание разных специалистов к участию в обсуждении этой проблемы. Сообщение не будет касаться коморбидности при психических расстройствах и изменений психоэмоциональной сферы у соматических больных, хотя первые исследования коморбидности были проведены именно на этих группах пациентов.

*Терминология, основные виды, способы оценки коморбидности.* Определение коморбидности впервые дал американский врач A.R. Feinstein в 1970 г. Он полагал, что “коморбидность – это любая отдельная нозологическая форма/единица, существовавшая, существующая или могущая появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента” [31]. Согласно этой дефиниции одному заболеванию (индексному) отводится центральное положение [12], а другим – второстепенное место, вследствие которого они могут либо не могут повлиять на течение и лечение основного заболевания. Клинический опыт свидетельствует о том, что все коморбидные болезни влияют на течение и исход друг друга [5, 6], однако степень этого влияния, вероятно, может быть различной.

Чуть позже появилось другое определение коморбидности: “Коморбидность – сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них” [12]. Это определение, несомненно, более удачно, поскольку не ставит индексное заболевание в “привилегированное” положение и подчеркивает принципиально важное положение: коморбидные заболевания возникают вследствие сходства патогенеза. При этой ключевой составляющей нового определения ее авторы упускают одно существенное обстоятельство: выраженность патогенетического сходства может быть различной и колебаться от синтропий к дистропиям [20].

Следует сказать, что сегодня существует множество синонимов коморбидности (мультиполиморбидность, полипатии, плюрипатология и др.). Однако в литературе чаще применяют термины коморбидность и мультиморбидность, которые и будут использоваться в работе.

Существует ряд различных способов количественной оценки коморбидности для решения научных и практических задач. Так, система CIRS, предложенная в 1968 г., позволяет оценивать бремя болезни [3, 5, 6]. Прогностический индекс Kaplan–Feinstein выявляет пятилетнюю выживаемость больных сахарным диабетом (СД) с сопутствующими заболеваниями [5], а индекс Чарлсон, учитывающий возраст больного, указывает на отдаленный прогноз летальности коморбидных больных [6].

Выделяют два основных вида коморбидности: транснозологическая (пример – ишемическая болезнь сердца в сочетании с гипертонической болезнью) и транссиндромальная (хроническая почечная недостаточность, осложненная анемией). Это разделение во многом условно и не отражает степень патогенетического родства между коморбидными заболеваниями.

*Причины развития коморбидных заболеваний, их особые формы – синтропии.* Предполагается несколько основных причин развития коморбидных заболеваний [1, 3, 4, 6], таблица 1.

Необходимо отметить, что механизмы действия перечисленных причин на развитие определенных коморбидных заболеваний в большинстве случаев изучены недостаточно.

Авторы, как правило, проводя сравнительный анализ генетических факторов, патоморфологических, патофизиологических, иммунологических нарушений отдель-

Таблица 1

**Причины развития коморбидных заболеваний**

Внутренние причины	Внешние причины
Генетическая предрасположенность, сходные эпигенетические нарушения	Похожий образ жизни, экологические факторы
Сходные причины и патогенетические механизмы нескольких болезней	Сходный социальный статус
Одна болезнь как фактор риска развития другой болезни и причина патоморфоза сопутствующей патологии	Единый антигенный состав хронической инфекции
	Лекарственная коморбидность

ных заболеваний, пытаются найти сходства или различия звеньев их патогенеза при коморбидности. Так, частое сочетание в различный возрастной период нескольких аллергических заболеваний: атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма – “аллергический марш”, объясняют сходством генов атопии и бронхиальной астмы [20] и общностью иммунопатогенеза [21]. Известны сходные молекулярно-клеточные механизмы действия курения, способствующие развитию хронических заболеваний легких и ревматоидного артрита, а также их сочетания [8, 10, 12, 14].

Надо подчеркнуть, что анализ “по аналогии” позволяет делать лишь смелые предположения, и требуются специальные исследования патогенеза отдельных коморбидных групп заболеваний, результаты которых могут оказаться самыми неожиданными.

Особое место среди коморбидных заболеваний принадлежит так называемым синтропиям. Впервые их определение дано немецкими исследователями М. Пфаундлером и В. фон Зехтом в 1922 г. Под “синтропией” авторы понимали “взаимную склонность”, “притяжение” двух и более болезней, а “дистропией” – взаимное отталкивание нескольких болезней [27]. Авторы не смогли тогда дать удовлетворительное объяснение механизмам “притяжения” – частого сочетания болезней и “отталкивания” – редкого сочетания болезней. Это удалось сделать в 2008 г. академику В.П. Пузыреву [20]. “Синтропия – это природно-видовое явление сочетания у человека и его ближайших родственников двух и более патологических состояний (нозологий или синдромов), имеющее эволюционно-генетическую основу. Синтропии – лишь часть полипатий, они включают этиологически и патогенетически связанные сочетания болезней (“семейство болезней”)”. Автор в этом определении подчеркивает, что синтропии не есть все полипатии, а лишь та их часть, которая этиологически и патогенетически связана.

В таблице 2 представлены примеры некоторых синтропий, в определенной мере удовлетворяющие предложенному определению и дистропий.

Перечисленные в таблице 2 коморбидные заболевания относятся к группе синтропий предположительно. Они являются, в большей степени, ориентиром на будущие исследования, а не отражением результатов уже про-

веденных работ. Нам представляется, что нынешний этап изучения проблемы коморбидности характеризуется описанием фенотипа коморбидных заболеваний, убеждающих нас в том, что коморбидность есть нечто другое, чем простая сумма клинических, биохимических, иммунологических и других проявлений отдельных заболеваний.

Можно предположить, что сходство звеньев патогенеза, присущие синтропным коморбидным заболеваниям, должны соответствовать основным принципам общей патологии и системной биологии [21, 35]:

- возникновение, развитие и исходы заболеваний человека обусловлены общими закономерностями – типовыми общепатологическими процессами, их взаимными комбинациями;
- свойства биологических систем (эмерджентность) невозможно объяснить только с точки зрения их составляющих.

Необходимо напомнить, что еще в 1981 г., задолго до появления термина “системная биология”, основатель Института клинической иммунологии СО РАМН академик В.П. Лозовой писал: “Сопоставление множества параметров (признаков) болезни, выявление взаимосвязей между ними возможно только с привлечением методологии теории систем и кибернетики. При этом интегральные оценки таких сложных систем не сводимы к получению лишь набора параметров. Это качественно новые, пока еще плохо изученные свойства системы” [17]. Сегодня эти новые свойства системы объединяются общим понятием эмерджентность, а ее частным случаем, на наш взгляд, является патоморфоз. Термин “патоморфоз” предложен в 1929 г. немецким врачом Willi Hellpach и предполагает изменение признаков нозологической формы болезни (другой фенотип) под влиянием различных внутренних и внешних факторов (биологических, социальных и др.). Патоморфоз может быть естественным (временная эволюция болезни) и индуцированным (“болезнь – болезнь” при коморбидных заболеваниях, ятрогенный и др.). Необходимо напомнить, что достижение ремиссии при хронических заболеваниях с помощью лекарств есть ни что иное, как контролируемый патоморфоз.

*Некоторые механизмы патоморфоза и пути оптимизации лечения при синтропных коморбидных заболеваниях.* Каковы возможные механизмы патоморфоза при синтропных коморбидных заболеваниях? Предполагается, что сходный патогенез, присущий синтропным коморбидным заболеваниям, обусловлен участием общих генов подверженности развития отдельных патологических составляющих и формированием конкретной синтропии [20].

Результаты анализа полногеномного скрининга ряда аутоиммунных заболеваний человека (рассеянный склероз, болезнь Крона, псориаз, диабет 1-го типа) в сравнении с неаутоиммунными заболеваниями (диабет 2-го типа, шизофрения, лептинзависимое ожирение, гипертония) показали, что 65% положительно ассоциированных локусов группируются неслучайным образом в 18 кластеров, и существует перекрытие локусов подверженности различным аутоиммунным заболеваниями [26, 48]. Сходные закономерности отмечены при эксперимен-

Таблица 2

**Примеры синтропии и дистропии**

Синтропии	Дистропии
Ревматоидный артрит (РА) + системная красная волчанка (СКВ) = rhusus	Сахарный диабет 1-го типа + язвенная болезнь
Псориазический артрит	Туберкулез легких + бронхиальная астма
СКВ + полимиозит + склеродермия + РА = болезнь Шарпа	
Синдром Carlan	
РА, СКВ+аутоиммунный тиреоидит	
СКВ, РА, псориаз, остеоартрит (ОА) + атеросклероз и его последствия	
Метаболический синдром	



тальных аутоиммунных заболеваниях, и это позволило авторам предположить, что в некоторых случаях клинически различные аутоиммунные заболевания контролируются общими генами предрасположенности.

Помимо генов предрасположенности к коморбидным заболеваниям рассматриваются единые эпигенетические изменения, способствующие их развитию, в частности, нарушение метилирования ДНК. Так, показано наличие диабета 2-го типа в сочетании с остеоартритом [38], а возникновение сочетания связывают с гипометилированием ДНК в CpG сайтах промоторов ряда белков, играющих важную роль в развитии как диабета, так и остеоартрита [39].

Что касается сходства патогенеза коморбидных заболеваний, то его фундаментальной основой является наличие универсальных сетевых процессов, происходящих на геномном и молекулярном уровнях, изменение которых может приводить к поражению различных органов-мишеней [2, 9, 34]. Следует напомнить, что метаболические сети – это группы физически взаимодействующих белков, углеводов, липидов и др., которые функционируют совместно и координированно, контролируя взаимосвязанные процессы в организме. Комплексные сети графически могут быть представлены в виде совокупности узлов (hub), связанных друг с другом ориентированными (фермент – субстрат, ген – белок и др.) и неориентированными ребрами [9, 11]. Выделяют центральные, имеющие большее количество связей, и периферические узлы сети. Причем удаление 5% узлов приводит к распаду сети. Примеры центральных узловых элементов сетей межмолекулярных взаимодействий [24, 30, 43] представлены в таблице 3.

Общим свойством результатов вмешательств на такие узловые элементы при использовании агонистов или антагонистов является плейотропное действие (противовоспалительное, иммуномодулирующее, ангиогенное, противоостеопоретическое и др.), приводящее к формированию клинического эффекта не только основного, но и сопутствующих заболеваний.

Таблица 3

### Примеры центральных узлов сетей межмолекулярных взаимодействий

Межмолекулярные центральные узлы	Эффекты
Глюкокортикоидные рецепторы	Провоспалительные
Рецепторы витамина D	Противовоспалительные
PPAR $\alpha$ -рецепторы	Иммуномодулирующие
ГМГ КоА-редуктаза	Липидкорректирующие ремоделяторы кости
Метилтрансфераза ДНК	Влияние на сист. свертывания крови и др.
NF – $\kappa$ B	
<i>NB! Удаление 5% узлов приводит к распаду сети. Модуляторы межмолекулярных узлов используются или разрабатываются для лечения</i>	

Примечание: PPAR $\alpha$  – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором альфа; ГМГ-КоА – 3-гидроксиз-3-метилглутарил коэнзим А.

Отсюда определение узловой (hub) терапии. Узловая терапия синтропных коморбидных заболеваний – лечение, направленное на модуляцию измененной активности мишени (рецептор, фермент и др.), выполняющей функцию одновременной регуляции различных путей метаболизма, воспаления, иммунной, свертывающей и противосвертывающей систем и пр. и обеспечивающей многоцелевые фармакологические эффекты (В.С. Ширинский, И.В. Ширинский, 2013).

Таким образом, при синтропных заболеваниях возможной альтернативой полипрагмазии является использование “узловой терапии” (“таблетка от всего”). Эффективность, многоцелевое действие, безопасность, фармакоэкономическое преимущество такого подхода показаны нами ранее при использовании ингибиторов ГМГ – КоА редуктазы статинов у больных РА, псориазом с высоким риском развития атеросклероза [41, 42], агонистов PPAR $\alpha$  у больных эрозивным остеоартритом [44].

Необходимо подчеркнуть, что приведенные примеры успешной узловой терапии коморбидных заболеваний основаны на результатах пилотных клинических испытаний. Результаты внушают оптимизм, однако требуются более масштабные исследования, которые позволят определить место такого подхода в фармакотерапии синтропных полипатий.

### Выводы

- коморбидные болезни – скорее правило, чем исключение, их частота растет с возрастом, они разнородны по этиопатогенезу;
- коморбидные заболевания усиливают бремя состояния больного, ухудшают прогноз, приводят к полипрагмазии [4, 27], увеличивают расходы на лечение;
- особые формы коморбидных заболеваний – синтропии – имеют сходные генетические, эпигенетические, патогенетические механизмы; их фенотип не есть простая сумма отдельных заболеваний;
- одной из альтернатив неизбежной полипрагмазии при синтропных коморбидных заболеваниях может быть “узловая терапия”, эффективность и безопасность которой должны быть доказаны в рандомизированных клинических испытаниях;
- коморбидные заболевания нацеливают врача, ученого на холистический (персонафицированный), а не на болезнь-ориентированный подход к профилактике, диагностике, лечению и прогнозу хронических неинфекционных заболеваний человека [47] в рамках системной биологии и медицины.

### Литература

1. Арьева Г.Т., Советкина Н.В., Овсянникова Н.А. и др. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 4. – С. 612–619.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонафицированная медицина // Биосфера. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 76–85.
3. Белялов Ф.И. Проблема коморбидности при заболеваниях

- внутренних органов // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 44–47.
4. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2013. – 297 с.
  5. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность // Леч. врач. – 2013. – № 6. – С. 66–69.
  6. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. и др. Коморбидность // Consilium medicum. – 2011. – № 2. – С. 10–14.
  7. Верткин А.Л., Скотников А.С. Роль хронического аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией // Лечащий врач. – 2009. – № 4. – С. 61–67.
  8. Гамбарян М.Г., Дидковский Н.А., Калинина А.М. и др. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 69–73.
  9. Глазко В.И. Структурная организация генома и теория сетей // Известия Тимирязевской сельхозакадемии. – 2010. – № 2. – С. 59–65.
  10. Денисов Л.Н., Насонова В.А. Курение и ревматические болезни // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 47–51.
  11. Евин И.А. Сложные сети – новый инструмент изучения сложных систем // Сложные системы. – 2012. – № 2. – С. 66–74.
  12. Кейт Надаль-Гинард. Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня // Новая медицина тысячелетия. – 2012. – № 6. – С. 22–24.
  13. Коваленко В.Н., Головач И.Ю., Борткевич О.П. Курение и развитие ревматоидного артрита: сложение патогенетического пазла // Украинский ревматологический журнал. – 2012. – № 48(2). – С. 5–11.
  14. Кочеткова Е.А., Волкова М.В. Функциональное состояние костной ткани у курящих и некурящих больных ХОБЛ // Тер. архив. – 2005. – Т. 77, № 3. – С. 14–18.
  15. Клименко В.А., Романова А.С. Почему не удается достигнуть контроля бронхиальной астмы: коморбидные состояния // Клиническая иммунология. Аллергология. Ифектология. – 2012. – № 2. – С. 8–10.
  16. Лазебник Л.Б., Конев Е.В., Дроздов В.Н. и др. Полипрагматизм: гериатрические аспекты проблемы // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 12. – С. 29–34.
  17. Лозовой В.П., Шергин С.М. Структурно-функциональная организация иммунной системы. – Новосибирск : Наука, 1981. – 225 с.
  18. Мендель О.И., Наумов А.В., Верткин А.Л. и др. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинические и патогенетические взаимосвязи // Успехи геронтологии. – 2010. – № 2. – С. 304–313.
  19. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека // Новосибирск : Наука. – 1997. – 223 с.
  20. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии человека // Медицинская генетика. – 2008. – № 9. – С. 3–9.
  21. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. – М. : Медицина, 1997. – 608 с.
  22. Хазов В.С. Доказательная медицина – ступенька вверх по лестнице познания или движение по кругу? // Архив внутренней медицины. – 2012. – № 3. – С. 65–68.
  23. Хархарян В.А., Короткий В.Н., Усачева А.Ю. Дермато-респираторный синдром: новый взгляд на старую проблему // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 9–15.
  24. Ширинский И.В., Козлов В.А., Ширинский В.С. Использование статинов – новый подход к терапии аутоиммунных заболеваний // Вестник РАМН. – 2009. – № 2. – С. 26–32.
  25. Abegunde D., Vita-Finzi L. Preventing chronic diseases: a vital investment. WNO global report. – 2005. – 200 p.
  26. Becker K.G., Simon R.M., Baiely-Wilson J.E. et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1998. – Vol. 95. – P. 9979–9984.
  27. Boyd C.M. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for performance // JAMA. – 2005. – Vol. 294, No. 6. – P. 716–724.
  28. Caughey G.E., Vitry A.I., Cibert A.L. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia // BMC Public Health. – 2008. – Vol. 8. – P. 221.
  29. Caughey G.E., Ramsey E.N., Vitry A.I. et al. Comorbid chronic diseases discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study // Epidemiology Community Health. – 2010. – Vol. 64(12). – P. 1036–1042.
  30. De Bosscher K., Vanden Berghe W. Mechanisms of anti-inflammatory action and immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors // J. Neuroimmunol. – 2000. – Vol. 109. – P. 16–22.
  31. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases // Journal Chronic Diseases. – 1970. – Vol. 23(7). – P. 455–468.
  32. Fortin M., Bravo G., Huddon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // Fam. Med. – 2005. – No. 3. – P. 223–228.
  33. Huddon C., Fortin M., Lapointe L. et al. Multimorbidity in medical literature: is it commonly researched? // Can. Fam. Physician. – 2005. – Vol. 51. – P. 244–245.
  34. Isenberg D.A., Black C. ABC of rheumatology. Raynauds phenomenon scleroderma and overlap syndromes // British Medical Journal. – 1995. – Vol. 310. – P. 795.
  35. Kholodenko B.N., Bruggeman F.J., Sauro H.M. Mechanistic and modular approaches to modeling and inference of cellular regulatory networks // Systems biology: Definitions and perspectives. – Springer-Verlag, 2007. – P. 143–159.
  36. Marti S. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27, No. 4. – P. 689–696.
  37. Miguel A. Comorbidity and mortality in peritoneal dialysis // Nephron. – 2002. – Vol. 90, No. 3. – P. 290–296.
  38. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analyses of NHANES 111 data // Postgrad. Med. – 2009. – Vol. 121. – P. 9–20.
  39. Roach H.I., Aigner T. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target // Osteoarthritis Cartilage. – 2007. – Vol. 15. – P. 128–137.
  40. Secht L. Weiteres uber Syntropie kindlicher Krankheitszustande // Eur. J. Pediatr. – 1922. – Vol. 31. – P. 298–313.
  41. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: a pilot study // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 57. – P. 529–531.
  42. Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyeva N.Y. et al. Changes in disease activity, cytokine production and proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis after simvastatin treatment // Scand. J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 38. – P. 23–27.
  43. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Targeting Nuclear Hormone receptors: PPARalpha agonists as Potential Disease-Modifying Drugs for Rheumatoid Arthritis // Int. J. Rheumatol. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 937843, 8 p.
  44. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist

- fenofibrate: a pilot study // *Rheumatol. Int.* – 2013. – Apr. 26 [Epub ahead of print].
45. Van den Akker. Multimorbidity in general practice: prevalence incidence and determinants of cooccurring chronic and recurrent diseases // *J. Clin. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 51. – P. 367–375.
46. Van Halm V., Peters M., Voskuyl A. et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-section study, the CARRE Investigation // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1395–1400.
47. Weel G. van. Comorbidity and guidelines: conflicting interests // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 550–551.
48. Zhernakova A., van Diemen C.C., Wiyenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune related diseases // *Nat. Rev. Genetic.* – 2009. – Vol. 10. – P. 43–55.

Поступила 02.12.2013

## Сведения об авторах

**Ширинский Валерий Степанович**, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБУ “НИИКИ” СО РАМН.

Адрес: 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.

E-mail: ishirinsky@mail.ru

**Ширинский Иван Валерьевич**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБУ “НИИКИ” СО РАМН.

Адрес: 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.

E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

УДК 616.127 005.4 085.357

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕЗА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С УЧАСТИЕМ ЭРИТРОПОЭТИНА

**Н.А. Макарова**

ГБОУ ВПО “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, Челябинск

E-mail: zhele@list.ru

## FUNCTIONAL MODEL OF ISHEMIC HEART DISEASE PATHOGENESIS INVOLVING ERYTHROPOIETIN

**N.A. Makarova**

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk

В статье представлены этапы построения модели многоуровневой регуляции транспорта кислорода к тканям в условиях ишемической болезни сердца (ИБС). Произведено ранжирование механизмов, участвующих в компенсации нарушенной сердечной функции. При различных вариантах течения заболевания определено место эритропоэтина, а также факторы, влияющие на его эффективность.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, эритропоэтин, патогенез.

The article presents the stages of generating the model of multi-level regulation of oxygen delivery in the presence of ischemic heart disease. Ranking of the mechanisms involved in the compensation of abnormal cardiac function was performed. Significance of erythropoietin and the factors modulating its effectiveness was determined for different types of disease.

**Key words:** ischemic heart disease, erythropoietin, pathogenesis.

Позитивные изменения сердечной функции на фоне применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) для коррекции анемии при хронической почечной недостаточности (ХПН) вызвали интерес к биологическим свойствам эндогенного ЭПО. Исследование его эффектов *in vivo* и в культурах тканей привели к появлению концепции об использовании рч-ЭПО для улучшения тканевой регенерации и восстановления [21]. В ряде клинических исследований на малочисленных группах больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) отмечена эффективность рч-ЭПО в лечении анемии при одновременном применении препаратов железа, что проявлялось уменьшением выраженнос-

ти симптоматики, увеличением переносимости физических нагрузок, повышением качества жизни, снижением числа госпитализаций [28]. Этот благоприятный, но кратковременный эффект подтвержден также двумя крупными метаанализами [19, 30, 33]. Однако в ходе исследования STAMINA-HeFT получены совершенно противоположные данные [25]. Кроме того, зарегистрировано возрастание риска венозных тромбозов и эмболий с повышением уровня гематокрита у больных с систолической сердечной недостаточностью и анемией [31].

Наряду с применением препаратов рч-ЭПО для лечения ХСН, предпринимались аналогичные попытки и в отношении инфаркта миокарда (ИМ). Однако исследо-