



**О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра,
У. О. Абрагамович**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше)

Актуальність теми публікації визначена тим, що профілактику та лікування хронічних захворювань Всесвітня організація охорони здоров'я трактує як пріоритетний проект другого десятиліття XXI ст., спрямований на покращення якості життя населення [29, 39, 69, 80, 137, 142]. Саме цим в останні роки зумовлена повсюдна тенденція до проведення великомасштабних епідеміологічних досліджень у різних галузях медицини зі застосуванням сучасних статистичних методів [69, 104], що дало змогу констатувати негативні зміни в характеристиці стану здоров'я, захворюваності й смертності людей. Із кожним роком дедалі помітніше послаблюється стан здоров'я людської популяції, і сьогодні майже немає людей, які б страждали від якоїсь однієї хвороби, та ще й у класичному варіанті перебігу. Доведено, що часто саме супутні ураження погіршують перебіг основного захворювання і/або призводять до його хронізації [33], стають причиною інвалідизації та передчасної смерті працездатного населення [14, 26, 47, 93].

Із огляду на це, в сучасній науковій літературі щораз активніше обговорюється проблема поєднаних захворювань. Якщо упродовж 1990–2000 рр. опубліковано лише поодинокі дослідження з цієї теми, то в 2001–2010 рр. їх кількість сягнула декількох десятків [55] і далі зростає [24, 108]. Щоденно проводяться популяційні та клінічні дослідження, формується доказова база, опрацьовуються керівництва та рекомендації щодо ведення пацієнтів із урахуванням коморбідності, впроваджуються розробки з удосконалення медичного догляду за пацієнтами з коморбідними захворюваннями, створюються реєстри пацієнтів та визначаються можливості міжнародної співпраці, триває пошук інноваційних діагностично-терапевтичних методик. Сучасні базові рекомендації (ESC/EAS, 2011; ESH/ESC 2013, 2014; GOLD, 2012, ESC/HFA, 2012; ACR/ANA, 2013; KDIGO 2012; ADA, 2014 та ін.) фокусують увагу саме на додаткових чинниках ризику, асоціації захворювань та вдосконалення діагностично-лікувальної стратегії. Зважаючи на реалії сьо-

годення, центром уваги останнього Європейського кардіологічного конгресу (ESC, 2014) «Інновації і серце» (Innovation and the Heart) стали саме інтегративні процеси, інновації в галузі науки, клінічні розробки та впровадження, безперервне навчання, удосконалення клінічної практики з метою об'єднання практичних лікарів, науковців, епідеміологів.

Упродовж 2014 р., з урахуванням наявності асоційованих патологічних станів, розроблено нові посібники: «ESC/EACTS Guidelines in Myocardial Revascularisation»; «Acute Pulmonary Embolism (Diagnosis and Management of)»; «Hypertrophic Cardiomyopathy»; «Aortic Diseases»; «ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management».

Виокремлено теми для обговорення: коморбідність (Comorbidities and coronary artery disease), інтегративна фізіологія (Integrative physiology and control mechanism); діабет і ожиріння – смертельна комбінація (Diabetes and obesity – a deadly combination), множинні чинники ризику (Risk scores); тютюнопаління як головна проблема клінічної практики (Smoking – major problem in clinical practice), ураження органів-мішеней під час гіпертензії (Target organ damage in hypertension). Акцентовано на необхідності об'єднати спільні зусилля для зменшення тягаря серцево-судинної захворюваності в світі, важливість інтегрованих заходів профілактики та корекції кардіоваскулярних чинників ризику, насамперед мотивації населення до здорового способу життя (Фадєєнко Г. Д., Несен А. О., 2015) [35].

Створено міжнародне наукове товариство мультиморбідності (IRCM – International Research Community on Multimorbidity), із 2010 р. видається журнал «J. Comorbidity» [38]. Створена також об'єднана робоча група (Department of Medicine, Division of Nephrology, Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Center for Clinical Evidence Synthesis, Tufts University School of Medicine, USA) для розробки посібника (консенсусних рекомендацій) з урахуванням мультиморбідності (Guidelines for Multimorbid Patients Study Group, 2014) [39]. Її фахівці зазначають, що чимало

пацієнтів усіх вікових категорій страждають від кількох поєднаних захворювань (патологічних станів), однак лікарям часто не вистачає чіткого роз'яснення як приймати непрості клінічні рішення у відповідній ситуації, адже більшість існуючих рекомендацій та посібників сфокусовані на вивченні окремих мононозологічних захворювань. Інформація, наведена в цих посібниках (Clinical Practice Guidelines), ґрунтується на дослідженнях, проведених без урахування наявності у пацієнта багатьох захворювань, і зорієнтована переважно на описі схем лікування конкретних хвороб у «чистому вигляді». А тому розробленню рекомендацій для пацієнтів із коморбідностями має передувати проведення подальших масштабних досліджень (Фадєєнко Г. Д., Несен А. О., 2015) [35].

Джерелом отримання інформації для дослідників і науковців, які вивчають проблему поліпатій, є історії хвороби [76], амбулаторні карти пацієнтів [67] та інша медична документація сімейних лікарів [109], страхових компаній [145], архівів пансіонатів для престарілих [66]. Згідно з результатами досліджень експертів ВООЗ, у людей віком до 40 років зазвичай є 2–4 захворювання, до 60 років з'являється «букет» із 5–7 недуг, після 70–8–10 і більше. Так звана поліморбідність збільшується з 10,0 % у віці до 19 років до 80,0 % у осіб, яким понад 80 років [44, 109, 121].

Зокрема, у Великій Британії серед тих, хто звертається за медичною допомогою до лікаря загальної практики, частка пацієнтів із кількома захворюваннями становить понад 80,0 % [103]. За результатами досліджень, проведених у Нідерландах, серед осіб віком 45–64 років 7,0 % мають 4 захворювання і більше, у віковій групі 65–74 роки – 30,0 %, а серед осіб віком 75 років і більше – 55,0 % [101]. Результати анкетного опитування людей віком 40 років і більше, проведеного у Бразилії, свідчать про те, що понад 88,0 % мають щонайменше одне захворювання з хронічним перебігом, а 26,0 % – три захворювання і більше [122]. Із огляду на те що коморбідність надзвичайно поширена серед пацієнтів, ушпиталених у терапевтичні стаціонари, багато вчених вивчали її саме в терапевтичній клініці. Адже на етапі первинної медичної допомоги пацієнти з кількома захворюваннями одночасно є радше правилом, аніж винятком. М. Fortin, проаналізувавши 980 історій хвороб, отриманих для дослідження завдяки щоденній практиці сімейних лікарів, констатував, що поширеність поєднаних захворювань становить 69,3 % у хворих віком 18–44 роки, 92,8 % – 45–64 роки, 98,7 % – 65 років і більше, а мультиморбідність зростає з 10,0 % у пацієнтів віком 0–19 років до 78,0 % у пацієнтів віком понад 80 років [95].

Показовими є результати аналізу 3 239 патологоанатомічних секцій хворих на соматичні захворювання, які потрапляли у багатопрофільний стаціонар з приводу декомпенсації певного хронічного захворювання (середній вік – $67,8 \pm 11,6$ року) [7], адже саме автопсія дає змогу достовірно визначити структуру поєднаних захворювань і безпосередню причину смерті

незалежно від віку, статі та гендерних характеристик, що значно позбавляє результати суб'єктивізму. Їх частота становила 94,2 %, найбільш поширеними були комбінації з двох і трьох нозологій, але в поодиноких випадках (до 2,7 %) один пацієнт мав 6–8 хвороб одночасно [7].

Лікарям-практикам добре відомо, що наявність поєднаних захворювань суттєво погіршує перебіг кожного захворювання окремо. Зокрема, серцево-судинні захворювання значно (+78,0 %) підвищують смертність пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, яким для лікування використовують перитонеальний діаліз [62]. За результатами досліджень S. Marti et al. (2006) [47], серед пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), які впродовж тривалого часу отримували оксигенотерапію, якщо індекс поєднаності хвороб М. Е. Charlson [17, 58, 70, 79, 102] був 0, 1 чи 2 і більше, смертність через 3 роки становила 55,0, 65,0 і 85,0 % відповідно. Також з'ясовано, що на кожних 10,0 % зниження об'єму форсованого видиху за 1 с у пацієнтів із ХОЗЛ, їх смертність унаслідок серцево-судинних захворювань зростає на 28,0 %, а кількість нефатальних коронарних подій – майже на 20,0 % [134, 135]. Застосовуючи тривалу оксигенотерапію у пацієнтів із важкою дихальною недостатністю, можна знизити смертність унаслідок захворювань дихальної системи, тоді як зростає смертність від захворювань системи кровообігу і травлення [5, 74].

Коморбідність призводить до зростання витрат на діагностичні обстеження та лікування, подовжує тривалість ушпиталення пацієнтів, а отже, надання медичної допомоги передбачає збільшення витрат у системі охорони здоров'я [56, 103]. Типовим прикладом є результати досліджень А. Л. Верткіна та співавт. [17], згідно з якими саме наявність декількох захворювань є найчастішою причиною непрофільного ушпиталення хворих у відділення хірургічного профілю, що призводить до зменшення їх оперативної активності та зростання смертності. У США майже 80,0 % страхових затрат за федеральною програмою Medicare у осіб віком понад 65 років витрачається на пацієнтів із чотирма чи більшою кількістю хронічних захворювань [71, 112]. Проте, незважаючи на поширеність поєднаних захворювань, більшість пацієнтів намагаються отримати консультації та рекомендації спеціалістів вузького профілю, які, не оцінюючи стан хворої людини за інтегральними показниками, лікують хворобу за вузькопрофесійним розумінням проблеми, що часто призводить до небажаних результатів, а навіть фатальних наслідків [2, 5, 10].

Із історії цієї теми відомо, що зацікавлення поліпатією висловлене ще в ХІХ ст. Французький лікар Ш. Бушар (Ch. Bouchard) [49] запропонував поняття *arthritis*, пояснивши його як специфічну схильність певного людського організму (певної особи або членів її родини) до виникнення в ньому захворювань як окремо, так і в різних комбінаціях. Автор мав відомості про такі захворювання, як подагра, ЦД, ожиріння, жовч-

нокам'яна хвороба (ЖКХ), сечокам'яна хвороба (СКХ), «ранній» атеросклероз, артрити, мігрень, невральгії, екзема, деякі дерматози. Він стверджував, що ці захворювання своєрідно пригнічують обмін речовин (брадитрофія – англ. bradytrophy) (Ніколаєв Ю. А., 2014) [113]. Саме брадитрофією та обтяженою спадковістю Ш. Бушар пояснював поєднання у людини захворювання суглобів, ожиріння, ЦД і «раннього атеросклерозу» (Пузырев В. П., 2015) [30].

У 1970 р. А. Feinstein – видатний американський лікар, професор, дослідник і епідеміолог, запропонував поняття «коморбідність» (comorbidity, лат. со – разом, morbus – хвороба) [75]. Він передбачав необхідність вживати цей термін у тому випадку, якщо у хворого, окрім основного захворювання, вже є або можуть виникнути додаткові клінічні стани (захворювання, патологічний синдром, вагітність, тривала «сувора» дієта чи ускладнення після лікування), які завжди відрізняються від основного захворювання (Пузырев В. П., 2015) [30]. Коморбідність продемонстрував на прикладі соматичних хворих із гострою ревматичною лихоманкою, спрогнозувавши найгіршу перспективу для пацієнтів, що мають одночасно декілька захворювань (Верткин А. Л. і др., 2011) [17].

Згодом коморбідність виокремлено як самостійний науково-дослідницький напрям.

Завдяки багаторічному вивченню поєднань соматичних і душевних захворювань у психіатрії [27, 35, 51, 90, 127, 129] виявлено коморбідні стани у хворих із найрізноманітнішими психічними розладами, розроблено перші моделі коморбідності. Проблему впливу коморбідності на клінічний перебіг основного соматичного захворювання, ефективність медикаментозного лікування, найближчий і віддалений прогноз для хворих у багатьох країнах світу вивчали також клініцисти інших медичних спеціальностей [5, 6, 8, 19, 21, 55, 59, 83, 84, 92, 108, 110, 118, 121, 131, 143].

Слід зазначити, що виникло багато синонімів терміна «коморбідність», серед яких часто вживаються «поліморбідність», «мультиморбідність» [53, 55, 109], «мультифакторні захворювання», «поліпатія», «мультикаузальний діагноз» [13], «подвійний діагноз», «плюрипатологія». Це ускладнює розуміння суті проблеми та мінімізує можливість використовувати наукові здобутки у клінічній практиці.

В українській літературі для опису коморбідності часто використовують термін «бікаузальний діагноз», коли основне захворювання представлене двома нозологічними одиницями, а поліморбідності – «мультикаузальний діагноз» – для опису трьох патологічних станів і більше у одного індивідуума [32]. В англійській науковій літературі [53, 55] частіше застосовуються терміни comorbid diseases (коморбідні захворювання), comorbid conditions (коморбідні стани).

У середині 90-х років минулого століття Н. С. Краємер [95] і М. Van den Akker [143] визначили коморбідність як поєднання в одного хворого декількох хронічних захворювань, але тільки тих, що мають спільну причину чи механізм патогенезу, і цим інколи пояснюва-

ли подібність їх клінічних проявів, а це своєю чергою утруднювало диференціювання нозології.

Інші автори [19, 43, 88] запропонували трактувати коморбідність як множинну захворювань із доведеним спільним патогенетичним механізмом, а за наявності множинних захворювань із різним патогенезом використовувати термін «поліморбідність», хоча ще раніше дослідники [83, 125] трактували поліморбідність як поєднання багатьох функціональних розладів і хронічних хвороб у однієї людини, не наголошуючи на єдності або відмінності їх патогенезу. К. Grumbach (2003) вважає, що термін «коморбідність» слід тлумачити як співіснування двох чи більше патологічних станів, коли один із них домінує [86]. В. Starfield (2006) [136] у своїй праці зазначає, що коморбідність – це наявність у певної особи одночасно багатьох клінічних захворювань чи станів, одне з яких основне (індексне), а інші – супутні, а мультиморбідність – це наявність багатьох клінічних захворювань чи станів, із яких жодне не можна вважати основним (індексним). На думку J. M. Valderas та співавт. [71], коморбідністю можна вважати і випадкову комбінацію в одного пацієнта різних за етіологією та патогенезом захворювань, і нозологічну синтропію, тобто виникнення закономірно зумовлених (детермінованих) комбінацій хвороб.

Деякі науковці визначають коморбідність як наявність у людини в певний період життя більш ніж одного захворювання, а деякі – як відносний ризик людини з одним захворюванням набути інше. Одні дослідники [53, 55] використовують термін «коморбідність» для визначення одночасного ураження тільки двох органів або систем організму, або ж наявності лише двох захворювань, інші, за наявності трьох захворювань і більше, застосовують терміни «мультиморбідність» або «поліморбідність» [50, 53, 55]. Автори праць [52, 142] характеризують «поліморбідність» як стан, зумовлений безліччю патологічних процесів, які можна кваліфікувати як клініко-діагностичні ознаки і симптоми, синдроми, нозологічні одиниці. D. Goldberg [82] вважає, що термін «коморбідність» доцільніше вживати для пояснення поєднання захворювання тіла і ментальної хвороби. Існує твердження про те, що цей термін слід використовувати за наявності двох захворювань чи більше, термін «гіперкоморбідність» – у разі поєднання двох захворювань і більше, які виникають у певної людини частіше, ніж очікується випадково, а «гіпокоморбідність», на відміну від «антикоморбідності» (неможливе поєднання захворювань в одному організмі), – для захворювань, поєднання яких трапляється рідше, ніж очікується (Jakovljević M., Ostojić L., 2013) [89].

Отже, уніфікованої термінології, яка б ґрунтувалася на уніфікованому трактуванні наведених вище понять, сьогодні не існує.

Безпосередніми **причинами коморбідності** є анатомічна близькість уражених органів, спільний патогенез, причинно-наслідковий зв'язок або й випадкове поєднання захворювань [2, 10, 19, 23, 53, 71]. Проте

не варто забувати й про ятрогенію. Зокрема, тривале застосування лікарських засобів може призвести до виникнення небажаних явищ, які згодом можуть перетворитися на самостійне захворювання [19, 28, 33].

Серед **чинників виникнення коморбідності** у людини виокремлюють хронічну інфекцію, запалення, інволютивні й системні метаболічні зміни, ятрогенію, соціальний статус, екологію та генетичну схильність, а основним шляхом вважають причинно-наслідковий. Виникнення певного захворювання призводить спочатку до функціональних, а пізніше – до органічних уражень та появи низки нозологій. Прикладом «ланцюжка» захворювань є виникнення хронічного панкреатиту у людей із хронічним гастритом та/чи виразкою шлунка, що своєю чергою призводить до виникнення хронічного холециститу та ЖКХ або виникнення хронічного ентериту у хворих із хронічним панкреатитом, унаслідок чого порушується всмоктування у шлунково-кишковому каналі (ШКК) і настає анемія. Хронічний коліт може призвести до закріпів та геморою, що також є чинником ризику виникнення анемії. Послідовність таких несприятливих чинників провокує появу декількох гастроентерологічних захворювань одночасно за наявності інших соматичних уражень; у пацієнтів похилого віку, які звертаються за допомогою до гастроентеролога, діагностують від п'яти до восьми нозологій одночасно [23]. На виникнення поліморбідності в разі поєднання захворювань органів травлення та загальносоматичних захворювань можуть впливати одні й ті ж чинники. Так, порушення обміну холестерину призводять до холестерозу жовчного міхура, ЖКХ, жирового гепатозу (стеатогепатиту) та є безумовними чинниками ризику виникнення атеросклерозного ураження судин серця, головного мозку й артеріальної гіпертензії (АГ) (Белусов Ю. В., 2012) [2].

Із точки зору генетиків коморбідні стани – це лише частина всіх відомих випадкових чи генетично зумовлених поєднань двох хвороб і більше [20, 30, 31]. Генетичні дослідження багатофакторних захворювань підтверджують генетичні корені таких комбінацій, зокрема, коли такі поєднання виникають частіше у пацієнтів, серед родичів яких анамнестично вже виникали ураження цих органів чи систем порівняно зі загальною популяцією [30, 31, 124].

Досить перспективним напрямом досліджень є екологічна генетика. Відомо понад 5 млн хімічних речовин (атмосферні полутанти, пестициди, фармацевтичні препарати, косметика, харчові добавки тощо), а також багато шкідливих звичок, які постійно впливають на людину і багато з яких етіологічно зв'язані з мультифакторними захворюваннями (захворюваннями зі спадковою схильністю). Для екологічної генетики щораз більшої актуальності набувають ідентифікації в різних популяціях специфічних генів і чинників середовища, взаємодія яких «формує» норму реакції стійкості людини та її адаптацію до змін середовища існування. Найбільш цікавими генетичними маркерами для екогенетичних досліджень мульти-

факторних захворювань є поліморфні варіанти генів ферментів біотрансформації ксенобіотиків, експресія яких, на відміну від інших класів генів, безпосередньо регулюється впливом чинників хімічної природи навколишнього середовища. Однак, попри зростання забруднення навколишнього середовища, високий рівень хімізації промисловості, сільського господарства і побуту, вивчення екогенетичних механізмів виникнення мультифакторних захворювань, як і раніше, перебуває осторонь від основного вектора наукових досліджень [9].

Незважаючи на певні успіхи вивчення проблем коморбідності, за результатами проведених досліджень поки що не створена уніфікована класифікація, яка б відповідала потребам клініцистів. Найбільш поширеними є декілька класифікацій.

Відповідно до класифікації А. R. Feinstein (1970) [75] існує первинна і вторинна коморбідність, на основі якої науковці запропонували виділити такі коморбідні захворювання: хронологічно узгоджені; з причинно-наслідковим зв'язком; симптоматично домінантні [94]. Наприклад, особливості стану і симптомів пацієнта з діагностованим ЦД, у якого виник депресивний розлад, можуть суттєво відрізнятись від цих же особливостей у пацієнта, в якого спочатку виникла депресія, а вже потім ЦД, хоча в обидвох є одночасно і депресія, і ЦД [71]. Такий розподіл хвороб потрібен для визначення причини виникнення і визначення механізмів своєрідного співіснування коморбідних станів.

За черговістю виникнення захворювання поділяються на симультантні (виникають одночасно) та послідовні [12]. Так, Н. С. Крамер [95] називає коморбідність «невипадковою супутньою захворюваністю» і поділяє її на епідеміологічну, клінічну та сімейну.

Відповідно до класифікації А. Agnold et al. (1999) [42] розрізняють етіологічну (причину) коморбідність, яка виникає внаслідок одночасного ушкодження різних органів і систем тіла одним патологічним чинником (множинні ураження в разі хронічного алкоголізму, куріння, системних колагенозів), та неетіологічну коморбідність (декілька захворювань асоціюються одне з одним, проте, ймовірно, не є наслідками дії певного спільного етіологічного чинника або ж одне є наслідком двох інших).

За результатами досліджень інших учених у царині вивчення коморбідності, класифікація передбачає такі її варіанти: транссиндромальна – існування в одного пацієнта двох і/або більше патогенетично взаємозв'язаних синдромів; транснозологічна – існування в одного пацієнта двох і/або більше патогенетично взаємозв'язаних захворювань [34, 56].

Згідно з класифікацією S. Samet et al. (2004) [128], розрізняють органічну та неорганічну коморбідність. У випадку органічної коморбідності порушення в тілі людини ініціює та потенціює органічний чинник. У випадку неорганічної коморбідності неможливо зв'язувати чи певний органічний чинник був стимулом для виникнення коморбідних уражень.

Згідно з класифікацією С. Van Weel, F. G. Schellevis (2006) [142], коморбідні захворювання умовно поділяють на чотири групи: каузальні (причинні) – за наявності двох захворювань і більше зі спільним механізмом виникнення; ускладнення основного захворювання; конкурентні – не взаємозв'язані захворювання; інтеркурентні – якщо у пацієнта з хронічним захворюванням виникає гостре [63].

Т. В. Чернобровкіна та Б. М. Кершенгольц (2006) [37], які досліджували коморбідність у пацієнтів, залежних від алкоголю, пропонують трохи іншу класифікацію. За походженням вони розрізняють екстранозологічну коморбідність – якщо до алкогольної залежності «приєднується» захворювання, причиною виникнення якого є не ця залежність (туберкульоз (ТБ), псоріаз, ендогенний психоз, ЦД), та інтранозологічну – якщо захворювання, як вторинне, зумовлене алкогольною хворобою (панкреатит, кардіоміопатія, анемія, алкогольний психоз, алкогольний суїцид).

Ці ж автори виокремлюють хронологічну коморбідність (певною мірою узагальнює інтра- та екстранозологічну коморбідність) – явища одночасного перебігу окремих етапів алкогольної хвороби у період виникнення тимчасових (гострих) патологічних станів, зумовлених, наприклад, наслідками професійних шкідливостей, військових дій, перенесених черепно-мозкових травм (ЧМТ), інфекційних та інших захворювань, побутових і харчових отруєнь, хірургічних втручань, або явища спільного перебігу фаз алкогольної хвороби з психогенними травмами, посттравматичним синдромом (унаслідок участі в бойових конфліктах, аваріях, природних катаклізмах, у зв'язку з масштабними чи гострими соціальними змінами, негативними наслідками дії метеорологічних чинників).

Хронологічна коморбідність може бути двох типів – синхронна та несинхронна. До хронологічної синхронної коморбідності, у випадку алкогольної хвороби, належать захворювання, асоційовані з біоритмами. Вони зазвичай виникають із біоритмологічною закономірністю, наприклад, у вигляді загострення коморбідних хвороб у період сезонних, вікових та інших фізіологічних циклів. Фактично це такі, майже обов'язкові, коморбідні захворювання, які «супроводжують» алкоголізм і за часом своєї появи збігаються з віковими, сезонними, добовими або іншими ритмами. Про несинхронну хронологічну коморбідність можна говорити в тому випадку, якщо коморбідне захворювання може виникнути раптово або випадково (захворювання, асоційовані з циклічною хронологією алкогольної хвороби, але не обов'язково строго, адже залежать від індивідуальної чутливості до алкоголю, вибірковості ураження органів). Захворювання, які трактують як несинхронну коморбідність, часто виникають повторно (проте не завжди у всіх хворих із алкогольною залежністю) в одному «хронологічному зрізі», з окремими, алкогольними симптомами і синдромами, що циклічно повторюються (наприклад, синдром відміни алкоголю, синдром особистісної, сімейної або виробничої декомпенсації, синдром ал-

когольного психотичного розладу), відображаючи, таким чином, конгломерати асоційованих або не асоційованих між собою за походженням різних порушень: наслідки перенесених ЧМТ, інфекційних та інших хвороб, а також результат впливу професійних шкідливостей.

За типом взаємного перебігу алкогольної хвороби та інших захворювань Т. В. Чернобровкіна та Б. М. Кершенгольц (2006) виокремлюють транснозологічну (упродовж усієї тривалості перебігу основного захворювання), трансхронологічну («супроводжує» не весь період алкогольної залежності, а лише певні етапи, фази) і трансбіографічну (простежується впродовж усього життя людини) коморбідність. За часом трансхронологічна коморбідність може бути синхронною (хронологічно синхронною з основним захворюванням) та асинхронною (не збігатися хронологічно з проявами маніфестації чи зворотного перебігу основного захворювання) [1, 37].

Дослідження V. Bonavita і R. De Simone (2008) [48] показали, що коморбідні захворювання можуть мати відому причину взаємовиникнення або ж її не мати і виникати випадково, своєю чергою поділяючись на неспрямовані та двобічно спрямовані. Напрямок коморбідності – це відношення між імовірністю виникнення кожного захворювання до початку іншого. Наприклад, багато пацієнтів із целиацією страждають на мігрень, проте лише дехто серед них має целиацію (Jakovljević M., Ostojić L., 2013) [89].

Існує також поділ на діагностичну та прогностичну коморбідність. Діагностична коморбідність стосується асоційованих захворювань, прояви яких можуть симулювати симптоми один одного, наприклад, пневмонії та інфаркту легені [71]. У цьому випадку діагностичні критерії захворювань та симптоми не є специфічними [101]. Прогностична коморбідність стосується захворювань, класифікованих відповідно до очікуваних ефектів від їх лікування і тривалості життя. Розлади, які призводять до виникнення інших розладів і ускладнень, – це прогностична коморбідність [71].

А. Angold et al. [42], J. M. Valderas et al. [71] пропонують виділяти гомотипну і гетеротипну коморбідність. Гомотипна коморбідність – захворювання у межах певного діагностичного угруповання, наприклад, депресія і дистимія, біполярні розлади і циклотимія. Гомотипна коморбідність може бути маркером безперервності однотипних захворювань. Гетеротипна коморбідність – це хвороби з різних діагностичних угруповань, наприклад, великий депресивний розлад і розлади поведінки, депресія і рак. Неспецифічні симптоми можуть бути властиві гетеротипній коморбідності, яка може бути маркером важкості стану пацієнта.

Виокремлюють також коморбідність узгоджену (конкордантну) та неузгоджену (дискордантну) [71]. Коморбідність називають узгодженою тоді, коли захворювання є частинами одного й того ж профілю патофізіологічних ризиків з однаковою методикою їх

лікування. Наприклад, більшість дорослих, хворих на ЦД 2-го типу, мають принаймні одну коморбідну хворобу, 40,0 % мають три і більше [46]. Прикладом конкордантного варіанта коморбідності можуть бути або мікросудинні ускладнення ЦД, такі як ретинопатія, нефропатія і нейропатія, або макросудинні ускладнення, такі як коронарна хвороба серця, цереброваскулярна хвороба. Конкордантні АГ і ретинопатія є патолофізіологічними ризиками у хворих на ЦД, тому їх потрібно враховувати у програмі курації діабетної хвороби [46]. Неузгодженою (дискордантною) коморбідністю вважають тоді, коли є захворювання, які не безпосередньо залучені в будь-якому патогенезі чи тактиці лікування хвороби і не мають спільного стимулювального чинника, наприклад, ЦД 2-го типу і синдром подразнення товстої кишки або ж депресія і ревматоїдний артрит.

Автори праць [4, 56, 88, 111] виокремлюють декілька типів коморбідності:

причинна – зумовлена синхронним ураженням різних органів і систем, яке спровоковане спільним патологічним агентом (наприклад, алкогольна вісцеропатія у хворих із хронічною алкогольною інтоксикацією, низка захворювань, асоційованих із курінням, системні ураження у пацієнтів із колагенозами) [4, 56, 88, 111];

ускладнена – результат основного захворювання і зазвичай послідовно, через якийсь час після його дестабілізації [88, 111], виявляється у вигляді ураження органів-мішеней (наприклад, хронічна ниркова недостатність унаслідок діабетної нефропатії у хворих на ЦД 2-го типу, виникнення інфаркту головного мозку в результаті ускладненого гіпертонічного кризу у хворих на гіпертонічну хворобу – ГХ);

як різновид ускладненої коморбідності часто розглядають ятрогенну, хоча більшість науковців [19, 28, 33, 88] виділяють її як окремий тип, що виникає за умови вимушеного негативного впливу лікаря на пацієнта, за умови заздалегідь визначеної небезпеки тієї чи іншої медичної процедури (наприклад, глюкокортикостероїдний остеопороз у хворих, які тривалий час отримують лікування системними гормональними препаратами, гепатит у результаті хіміопрофілактики ТБ легень, призначеної з приводу віражу туберкульозних проб);

неуточнена – за якої наявні спільні патогенетичні механізми виникнення захворювань, що формують певну комбінацію, але їх виявлення вимагає проведення певних досліджень на підтвердження гіпотези дослідника або клініциста (наприклад, еректильна дисфункція як ранній маркер генералізованого атеросклерозу, виникнення ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки верхніх відділів ШКТ у хворих із захворюваннями судин);

«випадкова» – логічність поєднання захворювань на початку не доведена, але незабаром може бути пояснена з клінічних та наукових позицій (наприклад, поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) та ЖКХ, комбінація набутої вади серця і псоріазу) [88].

За пропозицією I. Schaefer et al. (2010) [111] поєднані захворювання можна поділити на типові (захворювання, між якими є патолофізіологічні зв'язки, зокрема, спільні чинники ризику виникнення) та випадкові (аномальні, нетипові поєднання захворювань).

Різноманітні трактування коморбідності та її класифікаційні особливості з погляду багатьох інших учених зібрані в працях R. F. Krueger, K. E. Markon, (2006) [96] та M. Jakovljević, Ž. Crnčević (2012) [88].

Чинні зі середини минулого століття до сьогодні в Україні стандарти розуміння структури коморбідності, насамперед з метою правильного формулювання клінічного діагнозу хворому, що має поєднані захворювання [25], передбачають виокремлення в структурі діагнозу основного і фонових захворювань, а також їх ускладнень і супутніх уражень. Якщо хворий страждає від багатьох захворювань, то здебільшого одне з них – основне. Не намагаючись критикувати назви та суть цих дефініцій, подаємо принципи їх трактування, які практикуються в Україні:

1) основне захворювання – нозологічна форма, яка сама або внаслідок ускладнень зумовлює першочергову необхідність лікування через найбільшу загрозу для життя і працездатності. Основним є захворювання, яке стало причиною звернення за медичною допомогою або смерті хворого. Якщо у хворого є декілька основних захворювань, вживають поняття «комбіновані основні захворювання» (конкурентні або поєднані);

1.1) конкурентні захворювання – одночасно наявні у хворого нозологічні форми, взаємозалежні за етіологією та патогенезом, що однаково стосуються критеріїв основного захворювання (наприклад, трансмуральний інфаркт міокарда і масивна тромбоемболія легеневої артерії, зумовлена флеботромбозом нижніх кінцівок). У практиці патологоанатома конкурентними називають два чи більше захворювань, виявлених у одного хворого, кожне з яких само або через свої ускладнення могло стати причиною смерті;

1.2) поєднані – захворювання з різними етіологією та патогенезом, кожне з яких окремо не є причиною смерті, але, збігаючись за часом виникнення і взаємно обтяжуючи одне одного, призводять до смерті (наприклад, остеопорозний перелом хірургічної шийки стегна і гіпостатична пневмонія);

2) фонове захворювання – призводить до виникнення або несприятливого перебігу основного захворювання, підвищує його небезпечність, провокує виникненню ускладнень. Це захворювання, як і основне, вимагає невідкладного лікування (наприклад, ЦД 2-го типу);

3) ускладнення – патогенетично асоційовані з основним захворюванням синдроми та нозології, що посилюють несприятливий перебіг хвороби, зумовлюючи різке погіршення стану хворого (ускладнена коморбідність). У деяких випадках ускладнення основного захворювання, асоційовані з ним етіологічні та патогенетичні чинники, визначають як поєднані хворо-

би. У цьому разі вони належать до причинної коморбідності;

4) супутні захворювання – нозологічні одиниці, які не мають етіологічного і патогенетичного зв'язку з основним захворюванням.

Сучасне розуміння проблеми синтропій передбачає виокремлення таких варіантів взаємовпливу коморбідних захворювань: синтропія – взаємне обтяження; нейтропія – випадкове поєднання захворювань; дис-тропія – взаємне відштовхування.

Уперше термін «синтропія» використав G. Hurler (1919) [87] для характеристики синдрому Пфаундлера – Гурлера з акцентуванням на впливі генетичних чинників у патогенезі виникнення (Пузырев В. П., 2015) [30]. Своєю чергою термін «синтропія» (як взаємне обтяження) у 1921 р. застосували німецькі педіатри M. Pfaundler і L. von Seht [117]. Вони вживали його у разі одночасного поєднання двох патологічних станів і більше зі загальними етіологією та патогенетичними механізмами, які призводять до виникнення одне одного. А. А. Крилов [18] охарактеризував синтропію як вид поліпатій, коли хвороби своєрідно «тягнуться» одна за одною, прагнуть поєднатися чи готують ґрунт одна для одної». M. Pfaundler і L. von Seht [117] стверджували, що не тільки нозологічна одиниця, але й синдром можна також розглядати як синтропію, оскільки саме її розуміють як вибіркочу спорідненість певних порушень (Пузырев В. П., 2008) [31].

Актуальність синтропії підтвердили результати аналізу й синтезу інформації з близько 30 тисяч медичних історій дітей, починаючи з 1906 р. [117]. Науковці запропонували індекс синтропії (S), який показує, наскільки виявлена кількість комбінацій захворювань відрізняється від рівня цього ж показника, який би очікувався випадково й за наявності великої кількості прикладів синтропій з високим значенням S. Наприклад, «вроджена вада серця – ревматизм суглобів» (S = 58,55), «психопатія – енурез» (S = 15,31), «гіпертироз – нефропатія» (S = 4,94) і «нефрит – ексудативна еритема» (S = 4,49) (Пузырев В. П., 2008) [31].

J. M. Valderas et al. [71] вважають, що нозологічна синтропія є варіантом коморбідності і результатом виникнення закономірно зумовлених (детермінованих) комбінацій хвороб, а однією з особливостей цієї спорідненості є синхронність – поява принаймні двох захворювань одночасно.

В. П. Пузырьов нещодавно уточнив термін «синтропія», трактуючи його як природне видоспецифічне поєднання двох або більше патологічних станів у людини та її близьких родичів, які не є випадковими і мають еволюційні та генетичні основи [30, 31, 125].

Цю концепцію, за допомогою сучасних, складних статистичних методів дослідження, перевірено та підтверджено [30, 31, 124]. У перелічених працях чітко продемонстровано значно більшу або значно меншу частоту спільної появи деяких захворювань,

ніж можна було б очікувати у випадковому порядку. До визнаних сьогодні синтропій належать такі: синдром Пфаундлера – Гурлера [87], «рупус»-синдром (Rhus syndrome), синдром Каплана [54], поєднання ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака та автоімунного тироїдиту; системного червоного вовчака, ревматоїдного артриту, псоріазу, остеоартрозу та атеросклерозу; ІХС та ГХ; ЖКХ та панкреатиту; ЦД та ІХС; ЦД і остеоартрозу (порушення метилювання ДНК); ревматоїдного артриту або псоріазу і атеросклерозу; інших поєднань імунозалежних (автоімунних та алергічних) захворювань [65, 146], ГХ і хронічного холециститу, хронічного панкреатиту і ХОЗЛ; ХОЗЛ та ІХС [71, 81, 97, 114, 115, 121, 123, 124, 132, 143]; ураження печінки і нирок у хворих на лептоспіроз, жовту лихоманку, саркоїдоз, синдром Рея, амілоїдоз, неспецифічний виразковий коліт (Белоусов Ю. В., 2012) [2]; ЦД, автоімунного тироїдиту та глютенної ентеропатії [140]; шизофренії та біполярних розладів [123]; ліпопротеїнової недостатності та інфаркту міокарда; атаксії–телеангіектазії та раку грудної залози; синдрому Марфана та деяких нейропсихічних хвороб (аутизму, біполярних розладів, депресії); астми або псоріазу та фрагільності X-хромосоми [119]. Одні з найбільш поширених захворювань, які уражають серцево-судинну систему (ІХС, ЦД 2-го типу, ГХ та гіперхолестеринемія) за умови поєднання в одному організмі, формують так званій серцево-судинний континуум, який ще називають «синтропія серцево-судинного континууму» [30, 124, 140]. Загалом за інформацією, отриманою під час проведення одного з фенотипових досліджень, яке ґрунтувалося на результатах опрацювання баз даних, що містили 1,5 млн медичних записів (описи як моногенних, так і мультифакторних захворювань), виявлено кореляції для 161 захворювання [123].

У осіб молодого віку синтропічні коморбідні захворювання переважно виникають у межах однієї системи органів. Наприклад, поєднання патологічних процесів гастродуоденальної та гепатобіліарної систем (гастрити, гастродуоденіти та холецистити, гепатогенні гастропатії, виразкова хвороба та панкреатити), в основі яких – первинні чи, частіше, вторинні порушення виділення гастроінтестинальних гормонів та дизрегуляторні процеси. Зазвичай вони не взаємообтяжують одне одного. Із віком у пацієнтів формується клінічно окреслена або малосимптомна і навіть прихована коморбідність у межах декількох систем, в основі якої – спільні неспецифічні патогенетичні ланки. Основна причина синтропічної коморбідності у людей похилого віку – атеросклероз. Атеросклероз судин призводить до виникнення коморбідності за патогенетичним принципом: ІХС, дисциркуляторної атеросклерозної енцефалопатії, АГ, атеросклерозу мезентеріальних судин, ішемії кишки тощо [11, 19, 28]. Близько 96,0 % пацієнтів із цирозом можуть мати непереносимість глюкози й у 30,0 % може виникати ЦД клінічно.

Часто крім терміна «синтропія» використовують термін «інтерференція» (інтерферентні захворювання, інтерферентні синтропії, інтерферентні констеляції), для якого в літературі існує декілька подібних, проте все ж суперечливих трактувань: а) виникнення одного захворювання під впливом іншого (гломерулонефрит у пацієнтів із гепатитом С [44], В (Белоусов Ю. В., 2012) [2], гепато-ренальний синдром, гепатит/цироз печінки і гіперкінетичний тип кровоплину) [2]; б) вплив однієї хвороби на перебіг іншої як процесів, що виникають незалежно (виникнення хронічного панкреатиту та виразки дванадцятипалої кишки) [33]; в) інтерферентні синтропії/інтерферентні констеляції – захворювання, що виникає вже за наявності іншого й обтяжує його перебіг [18] (бронхіальна астма (БА) і метаболічний синдром або ж БА та ожиріння [8]). Прикладом такої асоціації в осіб літнього та старечого віку може бути поєднання ХОЗЛ та гормональної дисфункції залоз ендокринної системи, зокрема, гіпофіза, щитоподібної залози та кіркової речовини надниркових залоз, гепато-ренальний синдром (ниркова недостатність – у хворих із пієлонефритом унаслідок хвороб печінки, якщо інша причина ниркової недостатності відсутня [2, 22, 41], гепатит В чи С і гломерулонефрит [2, 3, 18, 41, 45], гепатит/цироз і гіперкінетичний тип кровоплину зі зниженою скоротливою здатністю міокарда).

Ми ж вважаємо, що, з огляду на подібність визначень синтропії та інтерференції, можна запропонувати для них узагальнене поняття – синтропічні захворювання, поділивши їх на інтерферентні та неінтерферентні синтропічні захворювання.

Нейтропія – термін, який рекомендовано вживати у разі виникнення випадково поєднаних захворювань, незалежних одне від одного в одному організмі.

Дистропія (взаємне відштовхування – зворотна коморбідність, англ. *repulsion*) – закономірно рідкісне або неможливе поєднання певних захворювань в одному організмі, коли наявність одного гальмує виникнення іншого (контрасоціації).

Як приклади коморбідної дистропії одні [18, 132] наводять поєднання ТБ легень і мітрального стенозу, ЦД 1-го типу та виразкової хвороби, лімфопроліферативних і мієлопроліферативних процесів, інші [112, 133] – поєднання ТБ і БА, посилюючись на те, що, згідно з епідеміологічною парадигмою, ризик виникнення atopічної БА та її різних клінічних проявів упродовж життя набагато нижчий у осіб, які хворіли на ТБ у дитячому віці. Попри все, з'ясувалося, що у випадку БА і ТБ важливою є загальна генетична основа (гени системи HLA, інтерлейкінів та їх рецепторних антагоністів тощо), зумовлена функціонально значимістю продуктів експресії цих генів у інфекційно-алергічному процесі [60, 77, 98, 130]. Серед усіх проаналізованих комбінацій поліморфних варіантів генів не виявлено жодного поєднання, що має патогенетичне значення для виникнення ТБ. Отримані результати свідчать, що впливи комбінацій

певних генотипів генів різні у виникненні БА і ТБ. Отже, вивчення ролі поліморфних варіантів генів системи метаболізму у виникненні БА і ТБ актуальне й передбачає дослідження їх зв'язку з клінічними особливостями перебігу захворювань для розуміння механізмів взаємодії у процесі реалізації спадкової інформації на рівні цілісного організму.

A. Rzhetsky et al. (2007) [123] виявили негативну кореляцію між імовірністю виникнення у пацієнта аневризми аорти і шизофренії, раку грудної залози та біполярних розладів, а також той факт, що пацієнти зі синдромом Дауна, хворобою Паркінсона, шизофренією, діабетом, нервовою анорексією, хворобою Альцгеймера, розсіяним склерозом і хворобою Гантінгтона «захищені» від багатьох видів раку, в тому числі солідних пухлин, пухлин, спричинених курінням, раку простати [139]. Недавно, за допомогою транскриптомного мета-аналізу отримані нові молекулярні докази дистропічних зв'язків між певними розладами центральної нервової системи (ЦНС) та онкологічними захворюваннями [107]. Автори провели транскриптомний аналіз трьох захворювань ЦНС (хвороб Альцгеймера, Паркінсона і шизофренії) і трьох видів раку (легень, простати, прямої кишки). З'ясовано, що 74 гени одночасно пригнічуються за наявності цих трьох розладів ЦНС і посилюють активність у разі зазначених видів раку. І навпаки – експресія 19 генів одночасно посилюється у випадку наведених трьох розладів ЦНС і пригнічується у разі зазначених видів раку [107].

Незважаючи на поширене використання терміна «дистропія» саме в цьому сенсі, слід брати до уваги той факт, що з клінічної точки зору існує суттєва різниця в тактиці та стратегії надання допомоги хворим у разі рідкісних поєднань захворювань або ж неможливості поєднання певних захворювань. На наш погляд, доцільно виокремити дистропії як рідкісні поєднання деяких хвороб в одному організмі (ТБ легень і БА, ТБ легень і мітральний стеноз, ЦД 1-го типу і виразкова хвороба [132], atopічна екзема і ЦД 1-го типу [138]. Перенесені в дитинстві кір, гепатит, астма, ТБ запобігають виникненню астми й atopії [112, 144], окрім цього, дистропічними є чума і цинга, малярія і серпоподібноклітинна анемія [18]. Беручи до уваги ці факти, пропонуємо ввести у використання термін «атропії» – неможливі поєднання захворювань в одному організмі (лімфопроліферативні та мієлопроліферативні процеси, ГХ та вегетативно-судинна дистонія за гіпотонічним типом, мікседема і тиротоксичний зоб, ожиріння та гіпотрофія).

Стаття надійшла до редакції журналу 2 вересня 2015 р.

Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше)

О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, У. О. Абрагамович

Вступ. Проаналізовано дослідження вчених, які доводять, що часто саме коморбідні порушення погіршують перебіг основного захворювання і/або призводять до його хронізації, інвалідизації та передчасної смерті працездатного населення, часто роблять неефективними діагностику та лікування, підвищують затрати системи охорони здоров'я на надання медичної допомоги.

Матеріали і методи. Проаналізовано джерела літератури, які стосуються вивчення коморбідних захворювань і досить ґрунтовно віддзеркалюють сучасні погляди вчених на цю проблему.

Результати і обговорення. Коморбідність можна трактувати і як випадкову комбінацію в одного пацієнта різних за етіологією та патогенезом захворювань, і як нозологічну синтропію, тобто виникнення закономірно детермінованих комбінацій хвороб. Безпосередніми причинами коморбідності є анатомічна близькість уражених органів, спільний патогенез, причинно-наслідковий зв'язок або й випадкове поєднання захворювань чи ятрогенія. Проте, попри розмаїття наукових спроб класифікації коморбідностей, доводиться констатувати, що термінологія, яка ґрунтувалася на уніфікованому трактуванні цих понять, поки що не існує.

Висновки. Із огляду на безліч нез'ясованих закономірностей коморбідності, триває пошук нових варіантів поєднання цих захворювань. Адаже саме вони можуть бути ще не класифікованими синдромальними захворюваннями або ж навпаки – бути повністю несумісними для виникнення та співіснування в одному організмі. А це є запорукою розв'язання проблем діагностики та лікування захворювань у царині практичної медицини.

Ключові слова: коморбідні захворювання, класифікація, поліморбідність, синтропія.

Comorbidity: a Modern View on the Problem; Classification (first notice)

O. Abrahamovych, O. Fayura, U. Abrahamovych

Introduction. Researches of the famous scientists proved, that comorbid diseases often worsen the course of the underlying disease and/or lead to its chronicity, cause disability and premature death of the working population, often make inefficient diagnosis and treatment, increase the costs of the health system to provide medical care. According to the research of WHO experts, people under 40 usually have 2-4 diseases, under 60 – there is a "bouquet" of 5-7 diseases, after 70 – 8-10 or more diseases. So-called "polymorbidity" increases from 10.0 % in patients aged <19 years old to 80.0 % in patients aged >80 years old.

Materials and research methods. The work analyzes the literature sources, which deal with the study of comorbid diseases and sufficiently thoroughly reflect the current views of the scientists on the issue.

Results of the investigation and their discussion. There are many synonyms of the term "comorbidity", among them, often are used the following: "polymorbity", "multimorbidity", "multifactorial diseases", "polyopathy", "multicausal diagnosis", "dual diagnosis", "pluripathology" etc., which complicates the understanding of the problem and minimizes the ability to use scientific achievements in clinical practice. In Ukrainian literature the authors often use the term "bicausal diagnosis" to describe comorbidity when there are two underlying diseases, to describe polymorbidity - "multicausal diagnosis" (three or more pathological conditions in one individual). In English scientific literature the authors often use the terms "comorbid diseases", "comorbid conditions". In general, the sources of information, used by the researchers to study the problem of polyopathies, were and are medical histories, hospital records of the patients and other medical records of family doctors, of insurance companies, archives of the pensions for the elderly. Comorbidity itself can be interpreted as a random combination of the diseases, different by its' etiology and pathogenesis such as nosological syntropy, ie natural occurrence of the regular determined diseases combinations in one patient. The main causes of comorbidity are: affected organs anatomical proximity, common pathogenesis, causal connections, combination of the diseases or iatrogenic causes. Among the factors, that influence the occurrence of comorbidity in humans, is a chronic infection, inflammation, involutive and systemic metabolic changes, iatrogenic factors, social status, environment and genetic predisposition, and the main way of the development of comorbid disorders is causal. The appearing of a particular disease leads to functional first, and later - to organic lesions and further – to an increase of nosologies quantity. Despite the large number of studies, proposed definitions and synonyms, standardized terminology and conventional classification of comorbidity, that would greatly help in the study of its problems, until now is missing.

Conclusions. Despite many unsolved patterns of comorbidity and lack of the unified terminology, the search for the new variants of combinations of these diseases continues. After all, they can simply be not yet classified syndromal diseases, or vice versa - to be completely incompatible for the appearance and coexistence in one body. This is the key to solve more and more problems for the diagnosis and treatment of the diseases in the field of the practical medicine.

Keywords: comorbid diseases, classification, polymorbidity, syntropy.

Список використаної літератури (39 найменувань кирилицею, 107 – латиницею) є у редакції журналу.