



ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ. ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
INTERNAL DISEASES. REVIEW

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-135-144

Полипатии: в поиске факторов этиопатогенетических рисков

А.В. Фус¹, Г.И. Подолинный²

¹ Тираспольский клинический центр амбулаторно-поликлинической помощи № 1,
г. Тирасполь, Приднестровская Молдавская Республика

² Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко,
г. Тирасполь, Приднестровская Молдавская Республика

Аннотация. В статье представлен обзор литературных данных по актуальной проблеме внутренних болезней – полипатиям. Рассмотрены проблемные аспекты коморбидных состояний, разброс их дефиниций, встречаемость в разных странах по данным международного научного сообщества, частота использования коморбидных индексов, влияние расово-этнической принадлежности при полипатиях, факторы риска развития сочетанных заболеваний как на уровне генов индивидуума, так и аспектов образа жизни человека и окружающей среды, варианты их патогенетического развития с примерами узловых цепей и воздействия на них (узлы), примеры стран с модификацией факторов риска для снижения смертности согласно утвержденному плану действий Всемирной организации здравоохранения по профилактике хронических неинфекционных заболеваний. В обзоре сделан акцент на факторы, способствующие развитию полипатий, в частности соединительнотканной дисплазии. Рассмотрены вопросы диагностики внешних признаков дисплазии соединительной ткани у коморбидных больных согласно принятым диагностическим критериям и частота их встречаемости за рубежом и в России. Проведена аналогия между концепцией сердечнососудистого континуума и развитием полипатий в организме пациента с дисплазией соединительной ткани различной степени выраженности. Проанализирован опыт лечения пациентов с коморбидной патологией как международного научного общества коморбидности (2010), так и российские рекомендации по коморбидности (2016). Затронут вопрос развития COVID-19 у пациентов с полипатиями в Китае и других странах.

Ключевые слова: полипатии, коморбидность, синтропии, дисплазия соединительной ткани, распространенность полипатий, валеология и факторы риска полипатий, молекулярные сети, межмолекулярные узлы, сердечнососудистый континуум

Вклад авторов. Фус А.В. – сбор и обработка материалов, обзор литературы, написание текста, статистическая обработка данных. Подолинный Г.И. – концепция и дизайн исследования.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила 14.03.2020. Принята 20.04.2020.

Для цитирования: Фус А.В., Подолинный Г.И. Полипатии: в поиске факторов этиопатогенетических рисков // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 2. С. 135–144. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-135-144

© Фус А. В., Подолинный Г.И., 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Polypathy: searching for etiopathogenetic risks factors

A.V. Fus¹, G.I. Podoliny²

¹ Tiraspol Clinical Center for Outpatient Care № 1, Tiraspol, The Pridnestrovien Moldavian Republic

² Taras Shevchenko Transnistria State University, Tiraspol, The Pridnestrovien Moldavian Republic

Abstract. The article provides an overview of the literature on the actual problem of diseases – polypathy. The review focuses problematic aspects of comorbid states, the scatter of their definitions, the incidence in different countries according to the international scientific community, the frequency of use of comorbid indices, the influence of racial and ethnicity in polypathies, risk factors for the development of combined diseases both at the level of an individual’s genes and aspects of a person’s lifestyle and the environment, options for their pathogenetic development with examples of nodal chains and their effects (nodules), examples of countries with modified risk factors to reduce mortality according to the approved action plan World Health Organization for the Prevention of Chronic Noncommunicable Diseases. The review focuses on factors contributing to the development of polypathy, in particular connective tissue dysplasia. The problems of diagnosing the external signs of connective tissue dysplasia in comorbid patients according to accepted diagnostic criteria and the frequency of their occurrence abroad and in Russia. An analogy is drawn between the concept of cardiovascular continuum and the development of polypathy in the patient’s body with connective tissue dysplasia of varying severity. There is analyzed the experience of treating patients with comorbid pathology of both the international scientific society of comorbidity (2010) and the Russian recommendations on comorbidity (2016). There is raised the development of COVID-19 in different patients with polypathy in China and other countries.

Key words: polypathy, comorbidity, syntropy, connective tissue dysplasia, the prevalence of polypathy, valeology and risk factors for polypathy, molecular networks, intermolecular nodes, cardiovascular continuum

Author Contributions. Fus A.V. – collection and processing of materials, literature review, text writing, statistical data processing. Podoliny G.I. – research concept and design.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 14.03.2020. Accepted 20.04.2020.

For citation: Fus A.V., Podoliny G.I. Polypathy: searching for etiopathogenetic risks factors. *RUDN Journal of Medicine*. 2020 May; 24(2): 135–144. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-135-144

Введение

Благодаря высоким достижениям в сфере лечения многих хронических неинфекционных заболеваний и увеличения продолжительности жизни населения в двадцать первом веке отмечается в какой-то мере ожидаемая мировая тенденция увеличения числа коморбидных больных с полипатиями. Причем увеличение процентного

отношения больных с полипатиями регистрируется как в молодом возрасте, так и у пожилых людей и составляет от 45% до 72% в разных странах. Вероятнее всего, увеличение констатации коморбидных больных связано как с увеличением продолжительности жизни больных с ХНИЗ, так и с улучшением диагностических возможностей и доступности медицины на современном этапе. Медицинское сообщество все чаще сталкивается с пациентами, имеющими множество заболеваний,

которым необходимо оказание качественно новой медицинской помощи, отличающейся от лечения изолированного заболевания. Сформулированы основные проблемы коморбидности – это неопределенность факторов риска, механизмов развития коморбидных заболеваний, особенностей их патоморфоза, отсутствие классификации этих состояний и отсутствие руководств по ведению данной категории больных. Рассматривая факторы риска и предрасполагающие к развитию полипатий состояния, обращает на себя внимание дисплазия соединительной ткани как основа, на базе которой формируются полипатии. В 2010 году создано международное научное общество мультиморбидности (International Research Community on Multimorbidity – IRCMo). Медицинское научное сообщество, сталкиваясь все чаще с целым рядом аспектов проблемы коморбидности, увеличило объем публикаций (по базе данных Medline) по ключевому слову «мультиморбидность» с 2000 по 2012 годы в 4,5 раз [1]. В 2016 году российские ученые разработали клинические рекомендации «коморбидная патология в клинической практике» [2]. Во многих странах не смотря на прилагаемые усилия, проблема ведения коморбидных пациентов сохраняется нерешенной.

Цель написания обзора. Разработка идеи о полипатиях как об определенной форме временного проявления дисплазии соединительной ткани с пониманием механизмов преобразования дисплазии в полипатию на определенных этапах, для поиска эффективных способов профилактических мер по укреплению здоровья населения.

Анализ результатов исследования

Для определения множественной патологии у больных медицинские ученые используют целый ряд дефиниций. Наряду с термином «полипатии» часто используют синонимы (синтропия, коморбидность, мультиморбидность, полиморбидность, плюрипатология). Ю.Ю. Шамурова характеризует полипатию как «болезненное состояние организма человека, обусловленное множеством патологических процессов, их проявлений, осложнений, последствий, которые могут квалифицироваться как

нозологические формы (единицы), синдромы, клинико-диагностические признаки и симптомы» [3]. Немецкие педиатры М. фон Пфаундлера и Л. фон Зехта обратили внимание на определенное сочетание болезней и назвали это синтропией, которую они расценивали как взаимную склонность и притяжение болезней. Они ввели понятие «синтропии», т.е. сочетания заболеваний со сходными патофизиологическими механизмами, и «дистропии», т.е. болезни, которые редко наблюдаются совместно у одного пациента. Альван Файнштэйн определил «коморбидность» (comorbidity) как обозначение «дополнительной клинической картины, которая уже существует, или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и отличается от него» или «наличия любой дополнительной клинической сущности, отличающейся от исследуемого заболевания, которая уже существует или может появиться» [4]. Некоторые исследователи называют сочетание болезней «мультиморбидностью» при отсутствии какой-либо связи между болезнями, а в большинстве случаев «коморбидность», «плюрипатология» и «мультиморбидность» используются как синонимы. На современном этапе в отечественной медицине полипатиями или множественными заболеваниями считают наличие у пациента трех и более диагнозов одновременно (наряду с монопатиями и бипатиями). В зарубежной медицине полипатиями называют состояния наличия двух и более заболеваний одновременно. Анализируя дефиниции множественных заболеваний, я определенно считаю, что более целесообразно называть их полипатиями во всех случаях, когда речь идет о наличии у пациента трех и более заболеваний, классифицируемых по МКБ 10. По слову «полипатии» легко определить, что речь идет о множественности заболеваний у человека, не взирая на их склонность к притяжению друг друга или общности этиопатогенеза. Занимаясь проблемой множественной соматической патологии, ученые редко изучали распространенность мультиморбидности среди населения, чаще в литературе встречается информация о самих сочетающихся заболеваниях, их количестве, факторах риска их развития, индексах коморбидности. Систематический обзор, проведенный в 2009 году и анализирующий

17 методов оценки полиморбидности, показал, что наиболее часто используемыми зарубежными коллегами методиками являются индексы CDS, ACG, Charlson, CIRS и DUSOI. Huntley A.L. с соавторами пришли к выводу, что для количественной и прогностической оценки коморбидности, применимой в практической деятельности, необходима разработка методики, представляющей собой сочетание нескольких индексов [5]. С 2010 года после создания международного научного общества мультиморбидности (IRCMo) медицинские исследования стали анализировать частоту встречаемости полипатий в различных популяциях. А.С. Аведисова и соавторы в 2018 году в журнале неврологии и психиатрии указывают распространенность мультиморбидности среди населения старше 18 лет по странам следующим образом: Китай – 45%, Гана – 48%, Индия – 58%, Мексика – 64%, ЮАР – 64%, Финляндия – 68%, Польша – 69%, Испания – 69%, Россия – 72% [6]. J. Sauger и соавторы изучали мультиморбидность с позиции влияния расово-этнической принадлежности [7]. Проанализировав исследования, пришли к выводу, что показатель встречаемости полипатий на 1000 человек в США самый высокий у негроидной расы (мужчины – 38 и женщины – 48), затем у европеоидной расы (мужчины – 36 и женщины – 39) и самый низкий показатель у азиатской расы – (мужчины – 29 и женщины – 34). Схожие выводы выдала исследования А. Quinones и соавторов, где встречаемость полипатий на одного человека у негроидной расы составляет 2,34, у европеоидной расы – 2,04, у латиноамериканцев – 2,0 [8]. По данным немецкого доктора Wolfgang Kemmler [9], распространенность полипатий среди населения Германии в 2005 году в возрасте от 18 до 80 лет – 39,2% среди мужчин и 57,3% среди женщин. С увеличением возраста увеличивается и количество заболеваний. В возрастной группе от 60 до 80 лет каждый шестой мужчина и четвертая женщина имеют 5 и более заболеваний. Ежегодно распространенность полипатий увеличивается на 5,8% у мужчин и 6,9% у женщин. В то время, как у мужчин с увеличением возраста увеличивается количество заболеваний, у женщин наблюдается высокий процент полипатий изначально в 18 лет, и уменьшается прирост

количества заболеваний с увеличением возраста, исключением является возрастная группа женщин старше 85 лет, в которой распространенность полипатий экстремально высокая. При полипатиях чаще встречаются определенные нозологии у лиц разной расово-этнической принадлежности, любого возраста и в любой стране мира. По данным русского профессора А.А. Спасского, представленным на симпозиуме в рамках национального конгресса терапевтов в Санкт-Петербурге в 2016 г., распространенность нозологий при коморбидности следующая: артериальная гипертензия (77%), болезни мочеполовой системы (72%), болезни органов дыхания (69%), болезни ЖКТ (48%), сахарный диабет (20%), сосудистые болезни (5%), психические расстройства (3%), болезни щитовидной железы (2%). В США провели статистический анализ учета коморбидной патологии у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [10]. Куда были включены пациенты, пользующиеся федеральной программой медицинского страхования для населения старшего возраста после 65 лет (Medicare) с четырьмя основными ССЗ: ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), фибрилляция предсердий (ФП) и инсульт. Наличие сахарного диабета (СД) как сопутствующей патологии обнаружено у 41,7% пациентов; артрита у 40,6%; анемии у 38,7%. И у 25% пациентов встречались такие заболевания, как хроническая болезнь почек, катаракта, ХОБЛ, болезнь Альцгеймера (либо деменция и депрессия). Одно из исследований жителей, проводимое мною на базе городской поликлиники Тирасполя, показало, что число здоровых лиц среди осмотренных старше 15 лет составляет 7,1% (среднее значение здоровых лиц населения мира составляет 4,5%). При этом число лиц с выявленными тремя и более хроническими заболеваниями составляет 84,3% (среднее значение лиц населения мира с 3 более заболеваниями составляет 92%). Как видно из получившихся результатов, показатели несколько разнятся со среднемировыми, но все же главная проблема очевидна – огромное количество населения с полипатиями.

Быть здоровым – это искусство. Наука о здоровье является достаточно молодой, так как всерьез

задумываться о здоровье ученые стали лишь в конце двадцатого века, и в 1980 году российский ученый И.И. Брехман сформулировал определение науки «валеология». Профилактикой любых заболеваний является здоровый образ жизни (ЗОЖ) – это способ жизнедеятельности человека, соответствующий генетически обусловленным типологическим особенностям данного организма, конкретным условиям жизни и направленный на формирование, сохранение и укрепление здоровья, на полноценное выполнение человеком его социально-биологических функций. ЗОЖ является системой трех основных взаимосвязанных и взаимозаменяемых элементов, трех культур: культуры питания, культуры движения и культуры эмоций. По Э.Н. Вайнеру, структура здорового образа жизни должна включать следующие факторы: оптимальный двигательный режим, рациональное питание, рациональный режим жизни, психофизиологическую регуляцию, психосексуальную и половую культуру, тренировку иммунитета и закаливание, отсутствие вредных привычек и валеологическое образование. Высокая частота хронических неинфекционных заболеваний обусловлена чрезвычайно высокой распространенностью факторов риска, способствующих их развитию, однако их роль (конкретных факторов риска) в формировании полипатий до сих пор изучена недостаточно. Число факторов риска увеличивается с каждым годом: в 1960-е гг. ученые насчитывали их не более 1000, к 2015 г. – примерно 3000. Факторы риска могут относиться к внешней среде (экологические, экономические и др.), самому человеку (повышенный уровень холестерина в крови, артериальная гипертензия, наследственная предрасположенность и др.) и особенностям поведения (курение, гиподинамия и др.). Сочетание нескольких факторов суммирует их эффект. При этом нередко происходит потенцирование итогового результата, когда общее негативное влияние оказывается больше, чем просто сумма отдельных вкладов. Выделяют главные, так называемые большие, факторы риска, т.е. являющиеся общими для самых различных заболеваний: курение, гиподинамия, избыточная масса тела, несбалансированное питание, артериальная гипертензия, психо-эмоциональные стрессы. По данным ВОЗ, на протяжении 2000–2012 годов основными

глобальными факторами риска смертности в мире являются: повышенный уровень артериального давления (13% всех случаев смерти в мире), употребление табака (9%), повышенный уровень сахара крови (6%), недостаточная физическая активность (6%) и избыточный вес с ожирением (5%) [11]. Алексеев С.Н. по сфере влияния факторов на здоровье человека выделяет четыре категории факторов риска [12]. Это факторы риска:

- связанные с образом жизни человека (курение, употребление алкоголя, несбалансированное питание, стрессовые ситуации, вредные условия труда, гиподинамия, плохие материально-бытовые условия, потребление наркотиков, злоупотребление лекарствами, непрочность семей, одиночество, низкий культурный уровень, высокий уровень урбанизации);
- связанные с генетикой, биологией человека (наследственная предрасположенность к болезням);
- связанные с внешней средой (загрязненность канцерогенами и другими вредными веществами воздуха, почвы, воды; резкие смены атмосферных явлений, повышенные гелиокосмические, радиационные, магнитные и другие излучения);
- связанные с здравоохранением (низкое качество и несвоевременность медицинской помощи, неэффективность профилактических мероприятий).

Распределяя влияние данных факторов риска на развитие заболеваний в процентном отношении удельный вес образа жизни составляет 50%, генетика человека и внешняя среда занимают по 20% каждая, и оставшиеся 10% приходятся на уровень здравоохранения. Неуправляемыми и неизменяемыми факторами является генетика и биология человека (20%). Некоторые источники называют их немодифицированными факторами риска. Факторы внешней среды, образ жизни человека и уровень здравоохранения можно менять, они являются управляемыми или модифицируемыми факторами (80%). Среди управляемых факторов риска, способствующих развитию полипатий, выделяют наиболее значимые поведенческие: повышенный уровень артериального давления, неправильное питание и малоподвижный образ жизни с развитием ожирения, употребление никотина, алкоголя. Мировой опыт показывает, что основные неинфекционные

болезни в определенной степени могут быть предупреждены с помощью мероприятий, направленных на снижение данных факторов риска. Лидирующее положение как при коморбидных состояниях, так и в причинах смертности населения, по данным ВОЗ, занимают четыре группы неинфекционных заболеваний: сердечно-сосудистые болезни, рак, хронические обструктивные заболевания легких и диабет [13]. Все эти заболевания объединены общими управляемыми (поведенческими) факторами риска, связанными с образом жизни человека:

- курением,
- неправильным питанием,
- недостаточной физической активностью,
- психоэмоциональными перегрузками.

В перспективе, благодаря успехам современной медицины, увеличивается продолжительность жизни человека, и, естественно, доля людей пожилого возраста в структуре населения. Благодаря чему, по расчетам американских ученых, ожидается к 2030 году дальнейшее увеличение числа сердечнососудистых заболеваний (ИБС на 17%, ХСН и инсультов на 25%) [10]. Так как сердечнососудистые заболевания являются основной причиной смерти длительное время, под руководством ВОЗ в 2013 году все государства-члены (194 страны) утвердили “Глобальный план действий по профилактике НИЗ и борьбе с ними на 2013–2020 годы”. Его основной целью является сокращение числа случаев преждевременной смерти от НИЗ на 25% к 2025 г. при помощи 9 добровольных глобальных целей [14]. Большинство целей направлены на искоренение поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний человека, о которых упоминалось выше. Анализируя сердечнососудистые заболевания, в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald выдвинули гипотезу последовательности развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом сосудов, в виде цепи событий или сердечнососудистого континуума.

Эта концепция патофизиологических механизмов от наличия и реализации факторов риска до формирования хронической сердечной недостаточности, и, как исхода – смерти человека [15]. Прерывая цепь последовательных изменений на различных уровнях сердечнососудистого континуума, можно

приостановить прогрессирование заболеваний сердца и продлить жизнь пациенту. Ученые пытаются разработать способы воздействия на патогенетические аспекты коморбидных сердечнососудистых заболеваний на различных этапах континуума. Организаторы здравоохранения пропагандируют санитарно-просветительную работу, направленную на снижение пагубных модифицируемых факторов риска и соблюдение приверженности лечения. Впечатляющим примером может служить Финляндия, где смертность от ИБС за последние 20 лет снизилась на 75%. По мнению большинства исследователей, данная позитивная динамика в основном связана с успешной реализацией популяционных программ профилактики [16]. Часть исследований направлены на раскрытие способов влияния на патогенетические механизмы, происходящие в организме при полипатиях.

Пузырев В.П. высказал предположение, что однотипный патогенез, запускающий синтропные коморбидные заболевания, обусловлен участием общих генов подверженности развития отдельных патологических составляющих и формированием конкретной синтропии [17]. Becker K.G. с соавторами в 1998 году и Zhernakova A. с соавторами в 2009 году проводили полногеномный скрининг 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) [18, 19]. Результаты анализа показали, что 65% положительно ассоциированных локусов группируются неслучайным образом в 18 кластеров, и существует перекрытие локусов подверженности различным аутоиммунным заболеваниям. Схожие закономерности наблюдались при экспериментальных аутоиммунных заболеваниях, это позволило авторам сделать предположение, что в некоторых случаях клинически различные аутоиммунные заболевания контролируются общими генами предрасположенности. Наряду с генами предрасположенности к коморбидным заболеваниям исследователи анализируют единые эпигенетические изменения, которые способствуют развитию полипатий, в частности, нарушение метилирования

ДНК. Так, Puenpatom R.A. показал наличие диабета 2-го типа, сочетающегося с остеоартритом [20]. Roach H.I. с соавторами возникновение сочетания объясняют с гипометилированием ДНК в CpG сайтах промоторов ряда белков, играющих важную роль в развитии как диабета, так и остеоартрита [21]. Глазко В.И. считает фундаментальной основой патогенеза коморбидности наличие универсальных сетевых процессов, происходящих на геномном и молекулярном уровнях, изменение которых может приводить к поражению различных органов мишеней [22]. Евин И.А. выделяет метаболические (комплексные) сети как группы физически взаимодействующих белков, углеводов, липидов, которые действуют совместно и координировано, регулируя определенно взаимосвязанные процессы в организме [23]. Графики сетей изображают как совокупность узлов (hub), взаимосвязанных ориентированными (фермент – субстрат, ген – белок и др.) и неориентированными ребрами. Ширинский И.В. выделяет центральные, с большим числом связей, и периферические сетевые узлы [24]. Его исследования доказали, что блокировка или ликвидация 5% узлов способствует распаду сети.

Исследователи анализируют результаты вмешательств на такие узловы сети с использованием агонистов или антагонистов [25, 26], получая в итоге плейотропное действие (множественное: противовоспалительное, иммуностимулирующее, противоангиогенное, антиостеопоретическое и др.), оказывающее влияние на клинической эффект не только основного, но и сопутствующих заболеваний. Ширинский В.С. дал определение узловой (hub) терапии. Он рассматривает узловую терапию синтропных коморбидных заболеваний как лечение, направленное на модуляцию измененной активности мишени (определенного рецептора, фермента и др.), которая будет одновременно выполнять регуляцию различных путей метаболизма, воспаления, иммунной, свертывающей и противосвертывающей систем и пр. и обеспечивающей многоцелевые фармакологические эффекты [27]. Использование «узловой терапии» при синтропных заболеваниях расценивается как возможная альтернатива полипрагмазии. Эффективность, многоцелевое действие, безопас-

ность, фармако-экономическое преимущество такого подхода доказаны при использовании ингибиторов ГМГ – КоА редуктазы статинов у коморбидных больных РА, псориазом с высоким риском развития атеросклероза [28, 29]; агонистов PPAR у больных эрозивным остеоартритом [30]. Немецкие ученые Schramm A., Franke H. расценивают коморбидность как «совместное проявление нескольких недугов, связанных со старением» [31].

Выше упомянутые триггерные воздействия на организм здорового человека, факторы риска полипатий, эпигенетические изменения генома способствуют развитию коморбидных заболеваний не у всех пациентов одинаково. Скорее всего, для реализации данных воздействий необходимо наличие предрасполагающего к возникновению полипатий особого состояния организма. Возможно, основой для появления полипатий является дисплазия соединительной ткани. Количественные и качественные характеристики полипатий у каждого в отдельности потенциально будут зависеть от глубины и степени дисплазии соединительной ткани.

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогрессирующее течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [32]. Выделяют дифференцированную (наследственную) и недифференцированную формы ДСТ. Частота встречаемости наследственных форм (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Стиклера, Альпорта, несовершенный остеогенез) невысока: 1:10000–1:15000. А распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани среди населения является достаточно частой в России и составляет 1:5 (Нечаева Г.И., 1986), 8.5% в выборке из 400 человек (Головский Б.В., 2002). Аналогичных исследований статистических данных других стран в литературе пока нет. Процесс развития недифференцированных (несиндромных) ДСТ заключается в реализации мутации генов, отвечающих за синтез структурных белков и экстрацеллюлярного матрикса

соединительной ткани или ферментов этих процессов под воздействием внешних условий. Причем реализация генетических изменений в наибольшей степени зависит от внешних воздействий на организм, в отличие от синдромных ДСТ, где доказана абсолютная этиологическая и патогенетическая доминанта генетического дефекта, проявляющаяся у всех пациентов, независимо от влияния внешних факторов. Российские специалисты РНМОТ выделяют 30 клиничко-функциональных синдромов ДСТ, их диагностические критерии и указывают временные особенности их формирования, определяют стратификацию риска развития осложнений (или преждевременной смерти) [32]. При прогрессировании признаков ДСТ происходит трансформация клиничко-функционального синдрома в соответствующее заболевание, имеющих место в 16 классах международной классификации болезней 10 пересмотра. В большинстве случаев это хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), которые и являются составляющими полипатий. Вероятно, именно дисплазия соединительной ткани является основополагающим матриксом в организме человека, на базе которой развиваются сочетанные заболевания, а не изолированно одна патология. Возможно, по аналогии с сердечнососудистым континуумом необходимо изучить континуум трансформации фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани во множественность хронических неинфекционных заболеваний. Важно проследить появление неспецифических биомаркеров соединительнотканной дисплазии (С-реактивного белка и др.) на ранних этапах диагностики здоровья и контролировать прогрессирование их качественных характеристик, влияя на них своевременно. Ввиду наличия неблагоприятного воздействия полипатий на организм больного и недостаточной эффективности терапии российские эксперты разработали клинические рекомендации «коморбидная патология в клинической практике» [32]. Все больше исследователей приходят к выводу, что фрагментация оказания медицинской помощи противостоит множественности хронических состояний большинства людей современного общества [33]. Отдельное лечение каждого

заболевания— морально устаревшая и неактуальная форма терапии.

Двенадцатого марта 2020 года ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19. Новой коронавирусной инфекции присущ высокий уровень заболеваемости среди пожилого населения и летальности (от 1 до 15 процентов в разных странах мира). Ученые, выделяя группы риска тяжелого течения заболевания и риска летального исхода, утверждают все чаще, что это не совсем возраст, сколько наличие одного или нескольких хронических заболеваний у пациента. Китайские исследования показали, что наличие одного хронического заболевания увеличивает в 1,8 раз шанс тяжелой инфекции или смертельного исхода заболевания [34], к таким же выводам приходят исследователи и других стран (Германия, Россия, Италия, Израиль, США). Таким образом, наличие именно полипатий как у молодого человека, так и у пожилого является отягощающим фактором при оценке восприимчивости к коронавирусной инфекции и степени тяжести ее проявлений и исхода заболевания.

Завершая обзор, следует подчеркнуть, что полипатии стали одной из самых серьезных проблем медицины 21 века всех стран мира. Для понимания закономерностей их развития необходимо подробно изучить роль дисплазии соединительной ткани в формировании полипатий.

Список литературы

1. Haddon C., Fortin M., Lapointe L. et al. Multimorbidity in medical literature: is it commonly researched? *Can. Fam. Physician*. 2005. Vol. 51. P. 244–245.
2. Клинические рекомендации. Коморбидная патология в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6). С. 1–152.
3. Шамурова Ю.Ю. Факторы риска множественных заболеваний. *Казанский медицинский журнал*. 2008. Т. 89. № 3. С. 286–290.
4. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. *Journal Chronic Diseases*, 1970; 23(7): 68–455.
5. Huntley A.L., et al. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide. *Annals of Family Medicine*. 2012; 10 (2): 41–134.
6. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S. Global Multimorbidity Patterns. A Cross – Sectional, Population – Based, Multi – Country Study. *Journals of Gerontology: Medical Sciences*. 2015; 1:1–10.

7. *Sauver J.L., St, Boyd C.M., Grossardt B.R., et al.* Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity. *BMJ Open*. 2015;5(2):1136–1150.
8. *Quinones A.R., Liang J., Bennett J.M., Xu X., Ye W.* How Does the Trajectory of Multimorbidity Vary Across Black, White, and Mexican Americans in Middle and Old Age? *The Journals of Gerontology*. 2011;66(6):739–749.
9. *Kemmler W., Von Stengel S., Engelke K., Kalender WA.* Exercise decreases the risk of metabolic syndrome in elderly females. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Feb;41(2):297–305.
10. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American geriatrics society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60(10): 1–25.
11. Risk factors. <http://www.who.int/risk-factors/> (access date 5.01.2020)
12. *Алексеев С.Н., Дробот Е.В.* Профилактика заболеваний. Учебное пособие. Издательство «Российская Академия Естественных наук», 2015. С. 123.
13. *Калев О.Ф., Калева Н.Г., Яшин Д.А.* Единая интегрированная классификация групп качества здоровья детей и взрослых в профилактическом контингенте неинфекционных заболеваний. Челябинск. 2015. г.
14. Всемирная организация здравоохранения. <http://www.who.int/ncd/> (дата обращения 11.09.2019).
15. *Dzau V., Braunwald E.* Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991; 121: 63–1244.
16. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility” WHO, 2014.
17. *Пузырев В.П.* Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии человека. *Медицинская генетика*. 2008. № 9. С. 3–9.
18. *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.
19. *Zhernakova A., van Diemen C.C., Wymenga C.* Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune related diseases. *Nat. Rev. Genetic*. 2009. Vol. 10. P. 43–55.
20. *Puenpatom R.A., Victor T.W.* Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analyses of NHANES111 data. *Postgrad. Med*. 2009. Vol. 121. P. 9–20.
21. *Roach H.I., Aigner T.* DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007. Vol. 15. P. 128–137.
22. *Глазко В.И.* Структурная организация генома и теория сетей. *Известия Тимирязевской сельхозакадемии*. 2010. № 2. С. 59–65.
23. *Евин И.А.* Сложные сети – новый инструмент изучения сложных систем. *Сложные системы*. 2012. № 2. С. 66–74.
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. *De Bosscher K., Vanden Berghe W.* Mechanisms of antiinflammatory action and immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors. *J. Neuroimmunol*. 2000. Vol. 109. P. 16–22.
26. *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 ID937843, 8 p.
27. *Ширинский В.С., Ширинский И.В.* Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал*. 2014. Т. 29, № 1. С. 7–12.
28. *Shirinsky I.V., Shirinsky V.S.* Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: a pilot study. *J. Amer. Academ. Dermatol*. 2007. Vol. 57. P. 529–531.
29. *Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyeova 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. Reumatol*. 2009. Vol. 38. P. 23–27.
30. *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
31. *Schramm A., Franke H., Chohanetz W.* Multimorbiditat im Alter. *Z Allg Med*. 1992;58:234–237.
32. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(1): 2–76.
33. *А.С. Аведисова, М.О. Жабин, Р.Г. Акжигитов, А.А. Гудкова.* Проблема множественной соматической и психической патологии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018. № 5. С. 5–13.
34. Coronavirus (Covid-19). <http://health/medicine/koronavirus> (дата обращения 14.03.2020).

References

1. Huddon C., Fortin M., Lapointe L. et al. Multimorbidity in medical literature: is it commonly researched? *Can. Fam. Physician*. 2005; 51: 244–5.
2. Clinical recommendations. Comorbid pathology in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16 (6). S. 1–152.
3. Shamurova Yu. Yu. Risk factors for multiple diseases. *Kazan medical journal*. 2008; 89(3): 286–290.
4. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. *Journal Chronic Diseases*. 1970; 23(7): 68–455.
5. Huntley A.L., et al. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide. *Annals of Family Medicine*. 2012; 10 (2): 41–134.
6. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S. Global Multimorbidity Patterns. A Cross – Sectional, Population – Based, Multi – Country Study. *Journals of Gerontology: Medical Sciences*. 2015; 1:1–10.
7. *Sauver J.L., St, Boyd C.M., Grossardt B.R., et al.* Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity. *BMJ Open*. 2015;5(2):1136–1150.
8. *Quinones A.R., Liang J., Bennett J.M., Xu X., Ye W.* How Does the Trajectory of Multimorbidity Vary Across Black, White, and Mexican Americans in Middle and Old Age? *The journals of gerontology*. 2011;66(6):739–749.
9. *Kemmler W., Von Stengel S., Engelke K., Kalender WA.* Exercise decreases the risk of metabolic syndrome in elderly females. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Feb;41(2):297–305.

10. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American geriatrics society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(10): 1–25.
11. Risk factors. <http://www.who.int/risk-factors/> (access date 5.01.2020).
12. Alekseenko S.N., Drobot E.V. Disease Prevention Tutorial. *Publishing House Russian Academy of Natural Sciences*, 2015. S. 123.
13. Kalev O.F., Kaleva N.G., Yashin D.A. A single integrated classification of the quality groups of the health of children and adults in the preventive continuum of noncommunicable diseases. 2015. Chelyabinsk.
14. World Health Organization. <http://www.who.int/ncd/>(address of September 11, 2019).
15. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991; 121: 63–1244.
16. Global status report on noncommunicable diseases 2014. *Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility* WHO, 2014.
17. Puzyrev V.P. A genetic look at the phenomenon of combined human pathology. *Medical Genetics.* 2008; 9: 3–9.
18. 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; 95: 9979–84.
19. Zhernakova A., van Diemen C.C., Wiyemga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune related diseases. *Nat. Rev. Genetic.* 2009; 10: 43–55.
20. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analyses of NHANES111 data. *Postgard. Med.* 2009; 121: 9–20.
21. Roach H.I., Aigner T. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007; 15: 128–37.
22. Glazko V.I. Structural organization of the genome and network theory. *News of the Timiryazev Agricultural Academy.* 2010; 2: 59–65.
23. Evin I.A. Complex networks – a new tool for the study of complex systems. *Complex systems.* 2012; 2: 66–74.
24. Shirinsky I.V., Kozlov V.A., Shirinsky V.S. The use of statins is a new approach to the treatment of autoimmune diseases. *Vestnik RAMS.* 2009; 2:26–32.
25. De Bosscher K, Vanden Berghe W. Mechanisms of antiinflammatory action and immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors. *J. Neuroimmunol.* 2000;109:16–22.
26. 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 ID937843, 8 p.
27. Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases are an urgent problem of clinical medicine. *Siberian Medical Journal.* 2014; 29(1):7–12.
28. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: a pilot study. *J. Amer. Academ. Dermatol.* 2007; 57: 529–31.
29. Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyeova 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. Reumatol.* 2009; 38: 23–7.
30. 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
31. Schramm A., Franke H., Chowanetz W. Multimorbiditat im Alter. *Z Allg Med.* 1992;58:234–237.
32. National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2016; 11 (1): 2–76.
33. A.S. Avedisova, M.O. Zhabin, R.G. Akzhigitov, A.A. Gudkova. The problem of multiple somatic and mental pathology. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018; 5: 5–13.
34. Coronavirus (Covid-19). <http://health/medicine/koronavirus> (дата обращения 14.03.2020).

Ответственный за переписку: Фус Алла Викторовна, заведующая отделением общей врачебной практики Тираспольского клинического центра амбулаторно-поликлинической помощи № 1, ул. Краснодонская д. 68, г. Тирасполь, Приднестровская Молдавская Республика. E-mail: fusalla@mail.ru

Фус А.В. – SPIN-код: 5197–6925; ORCID ID: 0000–0002–1524–605X

Corresponding Author: Fus Alla Viktorovna, Head of the Department of General Medical Practice, State Institution “ГУТКЦАП”, st. Krasnodonskaya 68, Tiraspol, The Pridnestrovien Moldavian Republic. E-mail: fusalla@mail.ru

A.V. Fus – ORCID ID: 0000–0002–1524–605X