

ДИСКУССИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

Е.Д.Савилов^{1,2}, С.И.Колесников^{1,4}, Н.И.Брико³

КОМОРБИДНОСТЬ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ — НОВЫЙ ТРЕНД В ИССЛЕДОВАНИЯХ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ

¹НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; ³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова; ⁴Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова

Обсуждаются эпидемиологические аспекты проблемы коморбидности. Показано, что в настоящее время на популяционном уровне совместное протекание различных заболеваний ограничено лишь изучением взаимодействия инфекционных болезней и практически не рассматриваются вопросы сосуществования этих заболеваний с другими нозологическими формами. Рассмотрены примеры одновременного воздействия инфекционных и соматических заболеваний на макроорганизм под влиянием третьей силы (экологическое неблагополучие в виде техногенного загрязнения окружающей среды), относящейся к факторам, влияющим на развитие коморбидности. Такой подход позволил по-иному осмыслить полученные ранее материалы и ввести дополнительные переменные в цепь причинно-следственных связей между инфекционной патологией и экологической составляющей.

Журн. микробиол., 2016, № 4, С. 66—75

Ключевые слова: коморбидность, организменный уровень, популяционный уровень, инфекционная и соматическая патология, техногенное загрязнение атмосферного воздуха

E.D.Savilov^{1,2}, S.I.Kolesnikov^{1,4}, N.I.Briko³

THE COMORBIDITY IN EPIDEMIOLOGY — NEW TREND IN PUBLIC HEALTH RESEARCH

¹Scientific Center of the Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk; ²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; ³Sechenov First Moscow State Medical University; ⁴Lomonosov Moscow State University, Russia

Comorbidity epidemiological aspects discussed in the article. At the present time most common on the population level are research of the impact of infectious diseases on the macroorganism at the population level, or investigations of dynamics of noninfectious diseases under influence of several risk factors. The problem of coexistence (comorbidity) of infectious diseases with other nosologic forms usually are not considered. Some examples of simultaneous effect (comorbidity) of infectious and somatic diseases on the macroorganism under the influence of anthropogenic pollution are shown in the article. Environmental pollution is usually not taking into consideration third force which affects the development of comorbidity. Proposed new approach allowed differently interpret previously obtained materials and introduce additional variable risk factors in the chain of causal relationships between infectious disease and environmental pollution

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 4, P. 66—75

Key words: comorbidity, organismal level, population level, infectious and somatic diseases, air technogenic pollution

В течение многих столетий врачи использовали комплексный подход к лечению больного (не болезни), однако развитие и усложнение медицины потребовало конкретизации усилий и узкой специализации врачей. В конечном итоге, такой редукционизм не только несомненно обогатил медицину, но и в определенной степени завел ее в тупик («с водой выплеснули ребенка»), в связи с чем, назрела необходимость возвращения к персонализированной медицине («лечить больного, а не конкретную болезнь»).

Одним из важнейших шагов в этом направлении явилось формирование понятия «коморбидность» (от лат. со — вместе + morbus — болезнь), впервые предложенного американским врачом-эпидемиологом Алваном Фенштейном [34], который вкладывал в этот термин представление о дополнительной клинической картине, которая уже существует или может появиться самостоятельно помимо текущего заболевания и всегда отличается от него. Примером коморбидности, исследованной Фенштейном, стало соматическое (терапевтическое) заболевание — острая ревматическая лихорадка, которая ухудшала прогноз у больных, страдающих рядом других заболеваний.

В отечественных работах совместное протекание болезней обычно описывалось как сопутствующие, ассоциированные, сочетанные заболевания и состояния. В настоящее время все более активно используется термин «коморбидные заболевания и состояния». В дальнейшем в понятие «коморбидность» стали включать также сосуществование двух и/или более синдромов (транссиндромальная коморбидность) или заболеваний (транснозологическая коморбидность) у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени (хронологическая коморбидность). Появились и другие многочисленные родственные понятия, но суть их остается прежней. Тем не менее, несмотря на обилие определений и синонимов, единая классификация и общепринятая терминология коморбидности до сих пор отсутствуют.

А.Л.Верткин и др. [6] выделили некоторые причины коморбидности: анатомическая близость пораженных органов, единый патогенетический механизм нескольких болезней, а также причинно-следственная связь и совокупные осложнения болезней. Факторами, влияющими на развитие коморбидности, могут являться хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экология и генетическая предрасположенность, которые в этом контексте следует отнести к факторам риска.

Остановимся лишь на одном примере, характеризующем актуальность рассматриваемой проблемы в медицинской практике. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность коморбидности у больных в возрасте 18 — 44 года составляет 69%, а в старшей возрастной группе (более 65 лет), этот показатель достигает 98%. При этом число одновременно протекающих хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 у пожилых [35].

Так что же характеризует это важнейшее, но все еще несколько пока размытое понятие «коморбидность»? Становится понятным, что это не просто сумма нескольких болезней, а их определенное взаимодействие, формирующее в итоге новые варианты течения каждого из интегрированных заболеваний. Причем это вносит существенные искажения в статистику заболеваемости и особенно смертности, поскольку регистрируется лишь т.н. ведущая, или основная, причина.

Следовательно, эта новая категория должна иметь присущие только ей

особенности. Например, Ф.И.Белялов [1] выделяет и обосновывает 12 основных блоков коморбидности, а А.Л.Верткин [6] вычленил пять основных признаков этого понятия.

Учитывая направленность представленного сообщения и формализованные рамки настоящей статьи, не будем останавливаться на частностях и постараемся свести имеющиеся данные в сжатом виде в один блок.

Итак, коморбидные пациенты составляют большинство больных (особенно в пожилом возрасте), у которых имеет место изменение клиники заболеваний и ухудшается прогноз, что влечет за собой вынужденную полипрагмазию (одновременное назначение большого количества лекарственных препаратов) с увеличением риска побочных эффектов, что в совокупности приводит к существенному увеличению стоимости терапии и является значимым фактором риска летальных исходов.

Одним из наиболее демонстративных и достаточно простых примеров для понимания коморбидности может являться сочетание перелома шейки бедра у лиц пожилого возраста с присоединением застойной гиподинамической пневмонии. Каждое из этих патологических состояний в отдельности, тем более в молодом возрасте, не относится к достаточно серьезным проблемам. Однако при их сочетании в пожилом возрасте появляются новые свойства заболевания, определяющие тяжесть течения и способствующие появлению выраженного фактора риска развития летального исхода.

Изучение коморбидности выделилось как отдельное направление в разных отраслях медицины. Наиболее широко это представлено в психиатрии при изучении сочетания соматических и душевных заболеваний, а также в практической деятельности врачей терапевтов и врачей общей практики. Понятно, что с этой проблемой часто сталкиваются и врачи узких специальностей, которые однако достаточно редко обращают внимание на сосуществование у одного больного разных болезней и преимущественно занимаются лечением профильного заболевания [7]. Рассматриваемая проблема нашла широкое распространение в зарубежных исследованиях [32, 33, 36 — 39] и в настоящее время начинает активно развиваться в отечественных клинических работах [8, 10, 14, 15, 17, 23].

Не осталась в стороне от этого «столбового» пути развития медицины и эпидемиология. Несмотря на то, что в популяционных исследованиях практически вплоть до настоящего времени эпидемический процесс отдельных болезней традиционно рассматривается изолированно, тем не менее, уже в 1980 г. (через 10 лет после А. Фенштейна) Г.П. Надарая [11] ввел в научный обиход такое понятие как «интеграционный метод в эпидемиологии». Теоретическим обоснованием этого метода стало сложившееся у автора представление о том, что эпидемический процесс есть единое целостное явление — процесс одновременного распространения различных инфекций и существуют всеобщие согласованные закономерности совместного их распространения, которые являются атрибутом их далекого эволюционного прошлого. При этом, по мнению Г.П. Надарая, каждая инфекция имеет изначально заданный ритм развития, отраженный в динамике заболеваемости, что, в частности, направлено и на предупреждение формирования микст-инфекций.

В настоящее время это перспективное направление в отечественной эпидемиологии наиболее активно развивается в трудах А.А. Яковлева, его учеников и коллег [16, 25 — 30], выдвинувших концепцию интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса [25, 30], а также другими исследователями [2, 3, 12].

В соответствии с концепцией интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса инфекции, имеющие общую локализацию и механизм передачи, могут прямо или опосредованно влиять на развитие эпидемического процесса друг друга. Суть рассматриваемого интеграционного метода заключается в проведении скоординированного ретроспективного анализа заболеваемости разными инфекциями по одним и тем же параметрам и в один временной период, что позволяет не только определить, как указанные взаимодействия отражаются на проявлениях эпидемического процесса, но и выявить вероятность предполагаемых взаимодействий между паразитарными системами даже при отсутствии соответствующих микробиологических данных.

Об этом, в частности, могут свидетельствовать исследования по изучению взаимодействия вируса гриппа и других респираторных вирусов с бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), приводящим к усилению его вирулентности и последующей активизации эпидемического процесса [9]. Следует вспомнить и о кумулирующем эффекте при инфицировании двумя гепатотропными вирусами, приводящему к более быстрому прогрессированию по сравнению с моноинфекцией патологического процесса в печени [31]. Кроме того, риск передачи парентеральных вирусных гепатитов вертикальным и половым путями существенно увеличивается при наличии сочетанной инфекции с другими агентами, передающимися половым путем, особенно вирусом иммунодефицита человека. Например, передача вируса гепатита С от матери плоду наблюдается в 15 — 36% случаев при одновременном инфицировании ВИЧ и не более чем в 5% случаев при моноинфекции [41].

Интересной иллюстрацией к вопросу о коморбидности в инфектологии может являться выдвинутая в свое время М.В. Супотницким [24] гипотеза о том, что пандемическое распространение ВИЧ-инфекции в 80-х годах прошлого века было обусловлено ликвидацией натуральной оспы, которая, по его мнению, сдерживала эту возможность, поражая в эндемических очагах, прежде всего, лиц с иммунодефицитом. Если исходить из этой концепции, то можно предположить [30], что в современный период эту роль берет на себя туберкулез? Правомочность этого допущения основывается на том, что на территориях, неблагоприятных по обеим инфекциям, туберкулез развивается у 50 — 75% больных ВИЧ-инфекцией и становится проблемой государственного масштаба, определяя наибольшее негативное влияние на динамику эпидемического процесса [43]. Более того, больные ВИЧ-инфекцией заболевают туберкулезом и умирают от него в 29 — 31 раз чаще, чем постоянные жители России, не болеющие ВИЧ-инфекцией [13]. Следовательно, поскольку возбудители туберкулеза и ВИЧ-инфекции являются облигатными паразитами, то взаимодействовать они могут только в организме человека, и с этих позиций сочетанные инфекции можно рассматривать как фактор, способствующий саморегуляции микроорганизмов в биоценозе.

Продолжая представленное сообщение, отметим, что, несмотря на приведенные факты совместного протекания заболеваемости инфекционных болезней, конкретные подходы к изучению этой проблемы далеки еще от завершения и не вошли в повседневную практику эпидемиологов. Анализ литературы свидетельствует, что приоритет в изучении проблемы сочетанных инфекций принадлежит, прежде всего, клиническим и микробиологическим исследованиям, тогда как эпидемиологические (проявления заболеваемости) — весьма немногочисленны.

Ни в коей мере не подвергая сомнению важность разрабатываемых вопро-

сов коморбидности в инфекционной патологии (как совместное протекание этой группы болезней) на популяционном уровне, следует все же отметить, что в инфектологии это направление исследований до сих пор не включило в сферу своего анализа сопутствующие разнообразные неинфекционные заболевания. С учетом же комплексного подхода к оценке человека (популяции) имеется настоятельная необходимость оценивать коморбидность как целостное явление, не исключая при этом и дополнительного воздействия факторов риска, влияющих на развитие этого явления.

Учитывая, что данный аспект проблемы может быть в равной степени связан с проявлениями инфекционной и соматической патологии, такой подход может быть перспективным направлением в эпидемиологических исследованиях и профилактической работе, тем более, что неблагоприятные экологические (в т.ч. техногенные) факторы риска оказывают выраженное воздействие на макро- и микроорганизм. Это, тем более, очевидно, что реализация генома в фенотип как у макро-, так и микробиома (вирусов) происходит в реальных условиях обитания, а взаимоотношения макроорганизма и микроорганизма и влияние на них техногенных и климато-географических факторов формируют возможные нарушения генома, метаболома и регуляторных процессов, а следовательно, уровень и варианты заболеваемости.

Приведенный материал побудил нас рассмотреть клинико-эпидемиологические проявления коморбидности в инфекционной патологии в условиях неблагоприятных экологических факторов (техногенного загрязнения атмосферного воздуха), что практически не нашло своего отражения в современной литературе. При этом следует отметить, что Совет Безопасности ООН в 2000 г. признал, что инфекционные заболевания переросли из проблемы здравоохранения в глобальную политическую проблему (цит. по [4]).

Влияние неблагоприятных экологических факторов (и прежде всего, техногенного загрязнения окружающей среды) на соматическую патологию достаточно широко освещено в специальной литературе и не нуждается в специальном обосновании. Вместе с тем, подобный анализ для инфекционных заболеваний все еще во многом остается *terra incognita*, что, в конечном итоге, явилось основанием для того, чтобы в 2000 году на сессии общего собрания РАМН (Москва) исследования по проблеме «Изучение закономерностей эволюции эпидемического процесса и изменение экологии патогенов под влиянием антропогенных и техногенных факторов» были включены в важнейшие приоритетные направления в области фундаментальных исследований в инфектологии.

Но лишь в последние годы появились обобщающие эпидемиологические исследования в этом направлении. Было выявлено выраженное негативное влияние неблагоприятных экологических условий (техногенного загрязнения окружающей среды) на проявления инфекционной патологии для взрослого и детского населения как на организменном, так на популяционном уровне [18 — 22]. Однако все эти исследования были проведены без учета совместного протекания инфекционных болезней с соматическими заболеваниями.

Изложенное выше явилось основанием рассмотреть на популяционном уровне одновременное протекание (коморбидное состояние) инфекционных (основное заболевание) и хронических соматических заболеваний (сопутствующая патология) под влиянием третьей силы (экологическое неблагоприятное воздействие техногенного загрязнения окружающей среды), относящейся к факторам, влияющим на развитие коморбидности.

Представленный клинико-эпидемиологический анализ включал в себя

следующие основные виды и (или) группы инфекционной патологии: острые респираторные вирусные инфекции, парентеральные вирусные гепатиты А, В и С, дизентерия Зонне и Флекснера, сальмонеллезы, коклюш, дифтерия. В настоящем сообщении приведены исследования [20, 21], выполненные по единой схеме у детского населения, относящегося к своеобразному индикатору, отражающему реакцию организма человека на вредные воздействия окружающей среды. Указанные исследования проведены в Ангарске и Иркутске, которые, являясь городами-соседями, значительно отличались как уровнем, так и качественным составом техногенных загрязнителей атмосферного воздуха. Проведенный эколого-гигиенический анализ позволил отнести Ангарск к основной территории, а Иркутск к территории сравнения. В свою очередь, территория Иркутска была условно разделена на более загрязненную (основная подгруппа) и относительно чистую (подгруппа сравнения) зоны сравнения. Последний подход имеет важное методическое значение в связи с тем, что в этом случае все больные «проходили» через один стационар, через одни «врачебные руки», при этом загрязнение атмосферного воздуха носило не качественные, а лишь количественные отличия.

С учетом приведенных выше положений рассмотрим воздействие техногенного загрязнения атмосферного воздуха на клинические проявления сопутствующей патологии (коморбидный фон). Такие заболевания способствуют возникновению или неблагоприятному течению основного заболевания (в нашем случае — инфекционная патология), повышают его опасность и способствуют развитию осложнений.

На примере вирусного гепатита В отчетливо видно, что доля детей, имеющих хронические сопутствующие заболевания, закономерно снижается от интенсивно загрязненного района (Ангарск) до относительно благополучного («условно чистые» районы Иркутска). В Ангарске величина этого показателя достигала $60,2 \pm 0,05\%$ случаев, а в Иркутске лишь $34,3 \pm 0,03\%$ ($p < 0,05$). В районах Иркутска с низким уровнем загрязнения атмосферного воздуха этот показатель составил $26,5 \pm 0,04\%$, а в районах с высоким уровнем загрязнения — $41,1 \pm 0,05\%$ ($p < 0,05$).

Аналогичное распределение сопутствующей хронической соматической патологии получено и для других взятых в разработку инфекционных заболеваний. Например, для острых инфекционных болезней верхних дыхательных путей коморбидный фон хронических заболеваний отмечен у $63,9 \pm 3,9\%$ детей из Ангарска и у $49,6 \pm 4,2\%$ детей из Иркутска ($p < 0,05$). Для дизентерии Флекснера в «условно чистом» районе Иркутска доля детей с сопутствующей патологией составила $31,0 \pm 0,05\%$, а в «условно грязном» — $70,0 \pm 0,05\%$ ($p < 0,001$).

Проведенные исследования показали, что коморбидный фон у детей в районах с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха отягощен хронической патологией внутренних органов, которая представлена в основном хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также аллергической патологией.

Рассмотрим на популяционном уровне проявления коморбидности (инфекционная патология и хронические соматические заболевания) под влиянием третьей силы (экологического неблагополучия) по наиболее обобщенным клиническим показателям.

Полученные материалы свидетельствуют, что течение инфекционных заболеваний у детей в сравниваемых городах, для всех взятых в разработку групп

и (или) нозологических форм патологии, в условиях экологического неблагополучия было более длительным и носило достоверный или высокодостоверный характер. Аналогичная закономерность имела место и при сравнении длительности течения заболевания у инфекционных больных из разных районов одного города. Однако эти расхождения носили менее выраженный характер и не всегда имели значимые различия.

Другим важнейшим интегральным показателем клинического течения любого заболевания является тяжесть его проявления, которая для всех рассмотренных инфекционных заболеваний на сравниваемых территориях, как и в случае с длительностью болезни, носила более неблагоприятный характер в условиях проживания населения под действием экологического прессинга.

Наглядным примером является распределение степени тяжести вирусного гепатита А у детей, проживающих в сравниваемых городах. В Ангарске преобладали среднетяжелые формы заболевания ($74,0 \pm 4,7\%$) и имели место тяжелые случаи ($2,7 \pm 1,9\%$). В Иркутске при отсутствии тяжелых форм отмечалось значительно меньшее число заболеваний со среднетяжелым течением ($55,2 \pm 5,3\%$, $p < 0,01$). Аналогичная закономерность имела место и для вирусного гепатита В. В Ангарске доля больных с тяжелой формой этого заболевания достигала $23,2\%$, а в Иркутске составляла лишь $8,4\%$ ($p = 0,006$). Более того, при вирусном гепатите В у больных, проживающих на территориях с высоким уровнем техногенного загрязнения, выявлен значительно более высокий уровень формирования хронического течения ($p < 0,05$), чем у больных, проживающих в экологически более благоприятных условиях. Эти показатели для Ангарска и Иркутска составляли $12,8$ и $4,8\%$ соответственно, а между «грязными» и «чистыми» районами Иркутска — $8,0$ и $1,0\%$ соответственно.

Не меньший интерес в рассматриваемой проблеме представляет анализ имеющихся осложнений, способствующих неблагоприятному исходу основного заболевания и вызывающих ухудшение в состоянии больного, что позволяет их отнести к осложненной коморбидности. Не останавливаясь подробно на этом аспекте проблемы, отметим лишь наличие значительно большего их числа при инфекционных заболеваниях в зонах с высоким уровнем промышленного загрязнения атмосферного воздуха. Весьма демонстративным примером такой зависимости являются полученные данные по частоте поражения ЛОР-органов при острых инфекциях дыхательных путей. Нами показано, что в Иркутске наблюдается типичное распределение данного вида осложнений, то есть имеет место снижение этого показателя с возрастом. В Ангарске же отмечается противоположная тенденция.

Выявленные закономерности в изменениях клинических показателей имеют место и при других формах инфекционной патологии детского населения, проживающего в неблагоприятных условиях загрязнения атмосферного воздуха (Ангарск и «условно грязные» районы Иркутска).

Проведенные ранее клинико-эпидемиологические исследования позволили сформулировать следующее обобщенное положение: техногенное загрязнение окружающей среды является самостоятельным фактором риска в развитии инфекционного процесса, который в условиях экологического прессинга протекает на фоне отягощенного преморбидного фона и характеризуется более тяжелыми и длительными проявлениями клинического течения, а также более частым развитием осложнений и хронизации заболевания [20].

Дальнейшее развитие клинических и эпидемиологических исследований, а также осмысление полученных нами ранее материалов с позиции коморбидности позволили по-иному взглянуть на приведенное выше обобщение и сформулировать его следующим образом.

Техногенное загрязнение окружающей среды является первичным фактором риска для развития хронической соматической патологии, которая, в свою очередь, является для инфекционной патологии вторичным фактором риска, способствующим формированию отягощенных форм инфекционного процесса. Таким образом, новое понимание рассматриваемой проблемы позволило ввести дополнительные переменные в цепь причинно-следственных связей между инфекционной патологией и экологической составляющей.

Представленный анализ сложившейся ситуации свидетельствует о необходимости исследований, связанных с выявлением нового качества (мультипликации или уменьшения признаков) при совместном протекании болезней в условиях воздействия третьей силы (необычной, не встречавшейся ранее в эволюции, таких как антропо-техногенные факторы; либо необычной интенсивности; либо необычного сочетания известных факторов и т.п.). Это в значительной мере изменит взгляды на взаимодействие этиологического фактора заболевания и макроорганизма, которые мы привыкли мерить по функциональному (т.е. пропорциональному, линейному), а не возможному парадоксальному ответу и эффекту.

К этому следует также добавить, что изменение эпидемиологических и клинических проявлений инфекционных болезней на современном этапе определяется, с одной стороны, экологически обусловленными нарушениями иммунной защиты макроорганизма и, вследствие этого, снижением сопротивляемости инфекциям, а с другой — глубокими изменениями биологических свойств самих микроорганизмов. При этом, как указывают Н.И. Брико и В.И. Покровский [4], изменение свойств возбудителей инфекционных болезней (как фактор ускорения эволюции инфекционных болезней) идет особенно быстрыми темпами.

Относительно широко изученной стороной этого явления является отношение к антимикробным препаратам. Многочисленными исследованиями показано, что в условиях экологического неблагополучия имеет место значимое увеличение доли штаммов микроорганизмов с множественной устойчивостью к лекарственным препаратам [20]. Имеющиеся в настоящее время работы свидетельствуют, что загрязнение окружающей среды приводит к усилению персистентных характеристик патогена, способствуя увеличению частоты формирования реконвалесцентного бактерионосительства, что, в свою очередь, способствует развитию инфекционных заболеваний [5]. Нет необходимости продолжать этот перечень, ибо этот аспект коморбидности еще пока практически не нашел своего отражения в популяционных исследованиях и требует своего разрешения.

Завершить хотелось бы следующим обобщением. Профилактика и лечение хронических заболеваний определены ВОЗ как приоритетное направление, связанное с улучшением качества жизни населения, и в отличие от распространенных рекомендаций, ориентированных на болезнь, предлагается другой подход, основанный на целостном подходе к пациенту [40, 42]. Понятно, что решение столь амбициозной задачи невозможно без популяционных обобщений, популяционного подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клиническая медицина. 2009, 87 (12): 69-71.
2. Болотин Е.И. Эпидемиология: новый взгляд на ее объект и предмет. Сибирский медицинский журнал. 2011, 2: 145-148.
3. Болотин Е.И., Федорова С.Ю. Пространственно-временная организация инфекционной заболеваемости населения юга Российского Дальнего Востока. Владивосток, Дальнаука, 2008.
4. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010, 4: 4-10.
5. Бухарин О.В., Литвин В.Ю. Патогенные бактерии в природных экосистемах. Екатеринбург, УрО РАН, 1997.
6. Верткин А.А. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. Кардиовакулярная терапия и профилактика. 2015, 14 (2): 74-79.
7. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. Клиническая медицина. 2012, 90 (10): 4-11.
8. Дороженко И.Ю. Тревожные и болевые расстройства в общемедицинской практике (аспекты коморбидности и терапии). Доктор. Ру. 2012, 73 (5): 86-92.
9. Дубровина Т.Я., Грабовская К.Б., Иванова И.А. Летальный синергизм вирус-бактериальных инфекций (модель: грипп-стрептококк). Вестник АМН СССР. 1989, 11: 17-22.
10. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Сабитов И.А. Коморбидность и приверженность к лечению при хронической сердечной недостаточности. Журнал сердечная недостаточность. 2013, 1 (75): 40-46.
11. Надарая Г.П. Проблема одновременного распространения различных инфекций (Интеграционная эпидемиология). Тбилиси, Сабгота Сакартавелла, 1980.
12. Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М. Социально-значимые инфекции. Ч. II (микст-инфекции). ООО Береста, 2011.
13. Нечаева О.Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России. Туберкулез и болезни легких. 2014, 6: 9-16.
14. Нургазизова А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность». Казанский медицинский журнал. 2014, 95 (2): 292-296.
15. Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015, 11 (1): 4-7.
16. Поздеева Е.С., Яковлев А.А. Интеграционный метод в эпидемиологической диагностике гепатитов В и С (на модели Приморского края). LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012.
17. Романова Е.В. Влияние коморбидности на эффективность лечения у пациентов с множественной миеломой. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015, 134 (3): 54-57.
18. Савилов Е.Д. Теоретические аспекты управления инфекционной заболеваемостью в условиях техногенного загрязнения окружающей среды. Сибирский научный медицинский журнал. 2008, 28 (1): 43-46.
19. Савилов Е.Д. Эволюция эпидемического процесса в современных условиях. Вестник Российской академии медицинских наук. 2011, 3: 14-18.
20. Савилов Е.Д., Ильина С.В. Инфекционная патология в условиях техногенного загрязнения окружающей среды: клинико-эпидемиологические исследования. Новосибирск, Наука, 2010.
21. Савилов Е.Д., Ильина С.В., Брико Н.И. Проявление инфекционной заболеваемости в условиях экологического неблагополучия. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009, 5: 34-38.
22. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Красовский Г.Н. Инфекция и техногенное загрязнение: подходы к управлению эпидемическим процессом. Новосибирск, Наука, 1996.
23. Самородская И.В., Никифорова М.А. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исходы лечения. Бюллетень НЦСХХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2013, 14 (4): 18-26.

24. Супотницкий М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. М., Вузовская книга, 2000.
25. Яковлев А.А. Концепция интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса. Тихоокеанский медицинский журнал. 2006, 3: 10-15.
26. Яковлев А.А. О необходимости интеграционного подхода к изучению проблемы клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2007, 11: 106-108.
27. Яковлев А.А., Колпаков С.Л. Стрептококковые инфекции у моряков (морская эпидемиология). Владивосток, Медицина ДВ, 2013.
28. Яковлев А.А., Поздеева Е.С. Необходимость системного подхода к изучению сочетанных форм вирусных гепатитов. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010, 4: 54-56.
29. Яковлев А.А., Поздеева Е.С. Интеграционная эпидемиология гепатитов В и С в Приморском крае. Владивосток, Медицина ДВ, 2011.
30. Яковлев А.А., Савилов Е.Д. Проблемные вопросы общей эпидемиологии. Новосибирск, Наука, 2015.
31. Alexander J., Kowdley K.V. Epidemiology of hepatitis B — clinical implication. MedGenMed. 2006, 8 (2): 13.
32. Alibhai S.M.N., O'Neill M.E. Comorbidity and the risk of venous thromboembolism in prostate cancer. Cancer. 2015, 121 (20): 3574-3576.
33. Fadienko G.D., Nesen A.O. Comorbidity and integration role of internal disease. Украинский терапевтический журнал. 2015, 2 (45): 7-15.
34. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. J. Chron. Dis. 1970, 23 (7): 455-468.
35. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. Ann. Fam. Med. 2005, 3: 223-228.
36. Graham C.S., Baden L.R., Yu E. et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin. Infect. Dis. 2001, 91: 562-569.
37. Klein M.B., Lalonde R.G., Suisse S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before or antiretroviral therapy. J. Acquir. Immune Syndr. 2003, 33: 365-372.
38. Nesen A.O., Chernychof V.A., Grunchenko M.M. et al. Comorbidity of chronic non-infectious diseases in hospitalized patient with high cardiovascular risk. Украинский терапевтический журнал. 2015, 4 (47): 47-55.
39. Rozzini R., Frisoni G.B., Ferrucci L. et al. Geriatric index of comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. Age and Ageing. 2002, 31 (4): 277-285.
40. Starfield B., Lemke K.W., Bernhardt T. et al. Comorbidity: implications for the importance of primary care in «case» management. Ann. Fam. Med. 2003, 1 (1): 8-14.
41. Swati G., Sarman S. Hepatitis B and C virus coinfections in human immunodeficiency virus positive North Indian patients. Wld J. Gastroenterol. 2006, 42 (12): 6879-6883.
42. Van Weel C., Schellevis F.G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. Lancet. 2006, 367: 550-551.
43. WHO. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organisation, 2015. [http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html].

Поступила 23.02.16

Контактная информация: Савилов Евгений Дмитриевич, д.м.н., проф,
664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16, р.т. (3952)33-34-25