

Дискуссия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Скрипцова С.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ КОМОРБИДНОСТИ

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Саратов, Россия

В статье представлена модель коморбидности, которая предназначена для выявления общих закономерностей формирования сочетанной патологии, особенностей методологии ее выявления и общих принципов терапии. С целью унификации подходов к диагностике и лечению коморбидных состояний, исходом которых является формирование тканевых и органных склерозов, предлагается концепция хронической склеротической болезни (ХСБ). Предлагаемая методология и методики, а также полученные с их помощью данные дают возможность выявлять группы риска, планировать направление и объем проведения обследования, составить план необходимых точечных лечебных воздействий у пациентов с ХСБ, что в свою очередь может способствовать увеличению эффективности профилактических и лечебных мероприятий в условиях коморбидности.

Ключевые слова: коморбидность; монокоморбидность; синергетика; склероз; фиброз; диагностика; профилактика; лечение.

Для цитирования: Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Скрипцова С.А. Современные подходы к решению проблемы коморбидности. *Клиническая медицина*. 2022;100(1):57–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-57-62>

Для корреспонденции: Пархонюк Елена Владимировна — e-mail: ele7230@yandex.ru

Kats Ya.A., Parkhoniuk E.V., Skriptsova S.A.

MODERN APPROACHES TO SOLVING THE PROBLEM OF COMORBIDITY

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 410012, Saratov, Russia

The article presents a model of comorbidity, which is designed to identify the general patterns of the formation of combined pathology, the features of the methodology of its detection and the general principles of therapy. In order to unify approaches to the diagnosis and treatment of comorbid conditions, the outcome of which is the formation of tissue and organ sclerosis, the concept of chronic sclerotic disease (CSD) is proposed. The proposed methodology and techniques, as well as the data obtained with their help, determine the ability to identify risk groups, plan the direction and scope of the examination, draw up a plan for the necessary point therapeutic effects in patients with CSD, which, in turn, can lead to increased effectiveness of preventive and therapeutic measures in comorbidity.

Keywords: comorbidity; monombidity; synergetics; sclerosis; fibrosis; diagnosis; prevention; treatment.

For citation: Kats Ya.A., Parkhoniuk E.V., Skriptsova S.A. Modern approaches to solving the problem of comorbidity. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):57–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-57-62>

For correspondence: Elena V. Parkhoniuk — e-mail: ele7230@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 30.10.2021

Среди проблем, связанных с заболеваниями внутренних органов, коморбидность занимает одну из центральных позиций. Это во многом связано с тем, что коморбидность, как правило, выявляется у людей, страдающих хроническими заболеваниями, распространенность которых, несмотря на все усилия медицинской науки, прогрессивно нарастает. Трудно найти медицинский журнал, более или менее значимую научно-практическую конференцию интернистов, где бы не звучала тема коморбидности. Между тем о значимости и понимании коморбидности, суть которой заключается в составлении целостного представления о больном при наличии у него нескольких заболеваний, писали корифеи медицины как далекого (Эрастрат, Гиппократ, Парацельс, Авиценна),

так и ближайшего прошлого. Взрыв интереса к сочетанной патологии произошел, когда в 1970 г. американский доктор медицины А.Р. Feinstain, занимающийся вопросами эпидемиологии и клиники заболеваний, обратил внимание медицинской общественности на значительно худший прогноз у больных острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) при наличии у них нескольких заболеваний [1]. С этого момента, казалось бы, очевидный факт вылился в целое научно-исследовательское направление. Но, как это часто бывает в медицине, одно и то же явление получило самые разные трактовки и определения (более семи синонимов). Мы под термином «коморбидность» понимаем наличие у одного пациента двух и более заболеваний, часто связанных между собой патогене-

нетически. Большие научные коллективы занимаются изучением частоты сочетаний самых разных заболеваний в самых различных комбинациях, что, конечно, имеет большое значение, но неопределенные перспективы для понимания сути явлений. Более значимым нам видится необходимость создания модели коморбидности для выявления общих закономерностей формирования сочетанной патологии, особенностей методологии диагностики и общих принципов лечения.

Исходя из основ общей теории диагностики, следует признать необходимым применить алгоритм работы врача, используемый при коморбидности, внося определенные изменения. При этом имеется в виду использование основных принципов и существенных операций при распознавании основного заболевания.

1. Использование критериального принципа и метода сравнения неизвестного с эталоном предполагаемого заболевания/заболеваний.

2. Обоснование диагноза должно включать:

- а) данные об этиологии;
- б) анализ этапов развития заболеваний;
- в) органопатотопографию;
- г) эффективность специфической терапии.

3. Сохранять четкую последовательность операций по получению и анализу информации.

4. Проводить анализ каждого признака на основе его связи с определенной структурой, изменение которой обуславливает появление конкретных изменений функций, и обратное: по изменению функции — выход на соответствующую структуру. При органной и нозологической диагностике использовать синдромный и системный подходы.

Чтобы сформировался целостный образ коморбидного больного, необходимо провести анализ каждого заболевания, составляющего коморбидность. Такой подход к диагностике при наличии коморбидности является, хотя и наиболее эффективным, но громоздким, требующим достаточно большого запаса времени, чего часто на практике не хватает.

Основным методом, дающим возможность увидеть общее при наличии нескольких частных, является объединение нескольких начал, являющихся одновременно конечным результатом типовых реакций, определяющих при интеграции суммарный процесс и создающий целостный образ, как в случае коморбидности.

Именно поэтому предлагается алгоритм работы врача на основе системного подхода и анализа основных функциональных систем вне зависимости от наличия одного или нескольких заболеваний.

Отправной точкой создания модели коморбидности должно стать признание наличия в организме нескольких «кооперативных» патологических процессов при этом состоянии, что дает право рассматривать коморбидность с позиции синергетики (от греч. *συνεργεια* — совместное действие), которая отражает именно совместный характер упомянутых процессов. Вторым моментом, подтверждающим возможность рассмотрения коморбидности через призму синергетики

(и, забегая вперед, — кибернетики), является положение, согласно которому коморбидность полностью отвечает условиям, определяющим отнесение изучаемой системы к синергетике. «Теория самоорганизации имеет объектами исследования системы, отвечающие как минимум двум условиям. Они должны быть открытыми, т.е. иметь канал обмена с внешней средой, и существенно неравновесными, т.е. значительно отклоняться от состояния термодинамического равновесия» [2]. Как мы видим, коморбидность отвечает обоим этим условиям. Кроме того, следует заметить, что синергетика как теория самоорганизации использует в качестве одного из элементов механизм обратной связи, что в определенной степени может служить объединяющим началом с кибернетическим подходом при разработке модели коморбидности. Последняя может быть представлена как единая система, объединяющая входящие в нее заболевания, которые рассматриваются как отдельные элементы или подсистемы. Вхождение систем нижнего уровня сложности в последовательность систем более высокого уровня составляет суть иерархической организации систем. Исходя из этих позиций, коморбидность представляет собой комплекс систем, в котором каждое из входящих заболеваний составляет одну из подсистем этого комплекса. При этом должен применяться единый методологический подход к оценке и анализу каждой из подсистем и единой системы в целом, так как только «объединение элементов и систем выражает их единство», а также потому, что «каждый элемент той или иной системы связан со всеми элементами всех уровней».

Кибернетика — это наука об общих законах управления и связи в естественных и искусственных системах [3]. На основе вышеизложенного предлагается создать простую модель коморбидности, сохранив принципиальные атрибуты кибернетической: наличие входа, «черного ящика», выхода и обратной связи. Понятно, что базовой частью кибернетической модели коморбидности является кибернетическая модель одной болезни (коморбидности) с определенными особенностями, обусловленными одновременным сочетанием нескольких болезней. Прежде всего, хотелось бы обратить внимание на особенность «входа» и «выхода» в представляемой нами модели болезни. «Вход» имеет два подразделения: «предвход» и «собственно вход». Функцией «предвхода» (отражает состояние организма на этапе предболезни) является усиление или блокада входящего сигнала (частичный блок с ослаблением сигнала или полное препятствие его прохождения в отсек «входа»). В случае проведения сигнала во «вход» происходит взаимодействие его с рецепцией и предварительный анализ с последующей передачей суммарной информации в «черный» ящик (включая возможность дополнительного действия сигналов внешней среды), в котором происходит весь каскад реакций, направленный на сохранение полезного «продукта» и нейтрализации повреждающих сигналов (по сути — весь патогенез болезни). Последующая цепь реакций определяет переход остаточных «продуктов» «черного ящика» в «отсек предвыхода», где происходит

сортировка сигналов на два основных потока. Третий поток содержит сигнал «запирающего» характера с функцией полной блокады, тем самым прерывается обратная связь как с внутренней, так и с внешней средой, блокируется энергетический обмен, поддерживающий функционирование «черного ящика», что прекращает существование системы в целом. Если же задействованы два основных потока, то первый ответственен за обратную связь с «входом» и содержит полезную информацию (полезный продукт для «черного ящика»). Второй канал содержит информацию «формирующей зоны», где происходит фильтрация с разделением на два сигнала: сигнала сохранения измененного в «черном ящике» субстрата «выхода», который может быть использован в дальнейших операциях, с неоднозначным потенциалом действия и собственно полезного сигнала обратной связи с «входом» (субстрат взаимодействия его с рецепцией предварительного анализа).

В то же время следует заметить, что кибернетическая модель коморбидности будет отличаться от модели отдельно взятого заболевания (мономорбидности). Причем различия начинаются с «входа». Если в случае мономорбидности основной этиологический фактор представлен в единственном числе, то при коморбидности число основных этиологических факторов соответствует числу входящих в коморбидность заболеваний. Напомним, что к основному этиологическому фактору мы относим тот, который в отличие от способствующих может вызвать заболевание самостоятельно, без наличия факторов риска и/или в отсутствии которого возникновение заболевания невозможно. Понятно, что в случае коморбидности будет меняться входящий поток информации, как и намного сложнее будет комплекс процессов, происходящих в «черном ящике». При этом, конечно же, будет меняться количественная и качественная сторона «выхода».

Представляя данную схему кибернетической модели коморбидности, мы не ставим своей задачей использовать ее в виде математической задачи, которую затем можно было бы передать математикам для ее решения. Основной целью являлось представить в схематической форме содержательную часть проблемы. Нам хотелось показать применимость общих законов управления (кибернетики) в искусственно созданной системе, отражающей естественные процессы, которые происходят в организме при развитии заболевания или заболеваний (в случае коморбидности). Учитывая, что каждое заболевание имеет четко обозначенные фазы развития [4], мы представили методологию изучения блочной (системной) схемы процесса, сохранив при этом основные принципы межблочного (межсистемного) управления и связи. Принимая во внимание частое наличие неясных, скрытых, неоднозначно трактуемых причин развития заболевания/заболеваний и многочисленных разнонаправленных механизмов формирования повреждений и защиты (патогенеза), когда «производящие причины слишком глубоко скрыты, а конечные более доступны», было предложено сосредоточить основное внимание на изучении конечных клинических и морфо-

логических изменений, развивающихся в результате повреждений.

Представляемая схема, следовательно, нужна для единого понимания и интерпретации механизмов формирования и существования субъектов в условиях коморбидности с выделением начальных и конечных этапов, для изучения которого существующего в настоящее время уровня развития медицинской науки достаточно. В то же время мы специально ввели в схему «черный ящик», считая, что сегодня идет лишь накопление и начальный этап понимания разрозненной информации о сложнейших процессах патогенеза, происходящих при том или ином заболевании и тем более при их сочетаниях. В этих условиях для получения существенной информации о происходящих процессах в «черном ящике» следует признать рациональным применение системного подхода с изучением состояния основных функциональных систем, всегда (при любых заболеваниях и их сочетаниях) участвующих в жизнеобеспечении организма. Изменение функционирования последних будет свидетельствовать о суммарном действии тех или иных факторов патогенного, саногенного и/или компенсаторного характера, вне зависимости от их отношений к той или иной нозологии. Речь идет об изучении показателей основных функциональных систем: кислородного (ФСКО), гемодинамического (ФСГО) и энергетического (ФСЭО) обеспечений [5–8]. А если признать, что многие механизмы развития заболевания, а тем более различные их сочетания и взаимосвязи, особенно в условиях применения лекарственных препаратов, нам неизвестны и непонятны, то ориентация на изучение более или менее известного конечного результата представляется более предпочтительной и возможной. Это становится особенно очевидным, если учесть, что вне зависимости от этиологии и механизмов развития повреждений конечным результатом чаще всего становится их замещение соединительной тканью с формированием склероза (фиброза, цирроза или рубца) [9–18].

Таким образом, используя вышеуказанный алгоритм работы, проведя анализ этапов заболеваний, оценивая полученную информацию о состоянии основных функциональных систем, применяя системный подход и интегративный анализ, можно охарактеризовать периоды и условия формирования коморбидности.

Период предболезни (от зарождения до внедрения этиологического фактора) должен рассматриваться как этап создания благоприятной почвы для развития коморбидности. В этот период формируются, накапливаются и могут быть выявлены биологические дефекты, «тонкие места» в системах «защиты и регуляции», что дает возможность прогнозировать характер и направленность развития патологии.

Период развития коморбидности с вовлечением различных функциональных систем, совокупная деятельность которых характеризует состояние всего организма в целом, а их интегральные показатели могут быть использованы для организменной характеристики вне зависимости от наличия одного или нескольких за-

болеваний (коморбидности), с выявлением характера поражений и степени выраженности органосклерозов как конечных этапов повреждения органов.

Причем именно с формированием органосклерозов связано появление недостаточности функций органов и тканей с развитием сердечной, легочной, почечной и других видов недостаточности, приводящих к неблагоприятным исходам. Известно, что механизмы прогрессирования склероза по типу обратной (кибернетической) связи вмешиваются и извращают ход других механизмов патогенеза, способствуя прогрессированию основного заболевания. Основные точки приложения, показатели и параметры, по которым можно было бы оценить характер, механизмы развития и выраженность органосклерозов, в определенной степени известны. Сегодня предложена и апробирована методология интегративной диагностики и программа изучения основных функциональных систем, участвующих в формировании органосклерозов [7, 11, 19–21].

Хроническая склеротическая болезнь

С целью унификации подходов к диагностике и лечению коморбидных состояний, исходом которых является формирование тканевых и органных склерозов, предлагается концепция хронической склеротической болезни (ХСБ). Хроническая склеротическая болезнь — гетерогенная группа состояний и заболеваний (чаще всего при коморбидности!), характеризующаяся повреждением органов и тканей с формированием склероза (фиброза, цирроза, рубца), прогрессированием и вторичным развитием органных и организменных дисфункций.

Основанием для разработки и формулировки концепции ХСБ явились данные о наличии общих, генетически обусловленных механизмов и реакций на повреждение с формированием склероза, замещением соединительной тканью. Важным моментом, часто ускользающим от внимания исследователей, является темп опережающего развития соединительной ткани по сравнению с регенераторными возможностями других тканей, часто поглощающий всю площадь органа в виде органосклероза. Факт, удивительно напоминающий закономерности онкопроцесса, но без возможности метастазирования, хотя опосредовано влияющий на нарушения функций других органов. Именно постепенное замещение органа склерозирующей тканью приводит к его недостаточности с пагубным влиянием на другие органы и фатальным исходам.

При развитии ХСБ включаются несвойственные закономерности развития склероза. Имеется нарушение генетически обусловленной способности развития фиброгенеза в пределах зоны повреждения, которая ограничивается замещением только поврежденных структур, не распространяясь на соседние неповрежденные участки. Суть закономерностей ХСБ сводится к развитию и прогрессированию органосклерозов, обусловленных «поломкой» генетически закрепленной программы, которая в первоначальном варианте представляется как саногенетическая реакция на повреждение. Изменение

программы ведет к развитию автономной независимости и неудержимого преобладания местных механизмов «роста» склерозирования над действием регуляторных систем, функция которых должна сводиться к обеспечению ограничения, отграничения и/или прекращению фиброгенеза.

Предлагаемая концепция ХСБ имеет целью внедрение методов диагностики (включая генетические) доклинических проявлений (досклеротического периода), основанных на анализе показателей напряженности работы функциональных систем, ответственных за коллагенообразование и коллагенолизис, при учете потенциальных генетически обусловленных возможностей склерозирования (рубцевания). Если объединяющим началом самых различных хронических заболеваний, составляющих коморбидность, является склероз, то основным компонентом единого генно-биохимико-морфологического субстрата следует признать коллагеновый белок, без которого склероз невозможен. От активности биосинтеза и распада коллагена, соотношений различных его типов зависят клиника и особенности развития ХСБ. Именно поэтому ориентир на разработку методов раннего выявления и оценки потенциальной возможности нарушений регуляции фиброгенеза с включением механизмов чрезмерного коллагенообразования является, с наших позиций, тем необходимым и действенным способом борьбы с хроническими и, в частности, коморбидными заболеваниями, нарастающими по своей частоте и определяющими тяжелый социальный и экономический эффект.

Критерии диагностики ХСБ у конкретного больного должны соответствовать этапам развития эталонного хронического заболевания, а при остром заболевании следует учитывать вероятность его хронизации. На этапе предболезни с учетом данных анамнеза и молекулярно-генетических исследований можно прогнозировать характер возможных заболеваний (например, наибольшую вероятность инфекционной или неинфекционной патологии, онкологического процесса и др.), что определяет и степень риска формирования ХСБ. Предлагаемая методология и методики, а также полученные с их помощью данные определяют возможность выявлять группы риска, планировать направление и объем проведения обследования (по полной или сокращенной программам).

Таким образом, для улучшения прогноза при хронических заболеваниях, особенно в условиях коморбидности, представляются необходимыми:

- 1) составление и реализация программы более углубленного изучения указанных ключевых звеньев, составляющих начальный и конечный этапы формирования повреждений;
- 2) активное воздействие на процессы репарации с торможением фиброгенеза;
- 3) определение принципов лечения и дальнейшая разработка методов и средств обратного развития органосклерозов.

Для этого необходимо внедрение в широкую практику разработанного четкого алгоритма работы с получе-

нием необходимых показателей, характеризующих тот или иной этап фиброгенеза, состояние и соотношение активности коллагенообразующей и коллагенолизирующей систем [7, 11, 14, 16].

В настоящее время сложилась ситуация, при которой какие-либо стандарты или единые подходы к лечению склеротических процессов, а тем более ХСБ, отсутствуют, хотя отдельные исследователи предпринимают попытки применять препараты, рассчитывая воздействовать на некоторые патогенетические факторы фиброгенеза [22]. В то же время трудно ожидать большой эффективности от терапии склероза отдельных органов, так как необходимо лечить основное заболевание и воздействовать на склеротический процесс в целом, а не только на отдельные его проявления, на основу склеротического процесса, устраняя чрезмерный характер рубцевания или его недостаточность.

На основе разработанной концепции о ХСБ нами предлагаются следующие принципы лечения ХСБ в активную и неактивную фазы основных заболеваний.

1. Устранение этиологических и постоянно действующих патогенных факторов. Особое внимание при наличии хронических заболеваний должно быть обращено на ремиссию, межприступный период, его преактивную фазу, раннее активное лечение которой может предупредить рецидив, что, естественно, затормозит прогрессирование основного заболевания и процесс склерозирования.

2. Выравнивание соотношения активности системы «коллагенообразование– коллагенолизис» путем воздействия:

- на выявленные поврежденные звенья функциональной системы коллагенообразования и/или коллагенолизиса;
- генетические или нейрогормональные системы регуляции обмена коллагена;
- нарушения функциональных систем обеспечений (кислородного, гемодинамического, энергетического);
- структуру и функции всех составляющих «микрорайона», нормализуя микроциркуляцию, нейротрофические и антифибротические механизмы, в частности процессы лизосомально-клеточной дисферментации, соотношений «апоптоз–некроз» (при наличии) и физиологической регенерации.

3. Составление планов базовой терапии основного заболевания и поддерживающей терапии антифиброзирующего процесса.

Таким образом, ХСБ следует рассматривать с позиции наднозологической формы патологии, так как процесс склерозирования является конечным этапом большинства хронических заболеваний, а при коморбидности может находиться на разных стадиях своего развития в зависимости от этапов заболеваний, составляющих коморбидность. Известно, что закономерности склерозирования начинают проявляться и превалировать в наибольшей степени в период окончания повреждающих действий этиологических и патогенных факторов.

Однако следует признать, что в настоящее время отсутствуют как стратегия, так и тактика антифибротической терапии. Прежде всего необходимо определиться с целью проведения терапии, которая должна носить как общий характер, исходя из понимания закономерностей склерозирования, так и сугубо индивидуальный, частный, когда учитываются индивидуальные особенности больного, форма патологии, характер и степень активности процессов, составляющих коморбидность, фазы течения основного и фоновых заболеваний, наличие и характер базовой терапии и т.д. Составляемый план возможной терапевтической коррекции процесса склерозирования должен прежде всего учитывать, что ХСБ развивается у больных, страдающих хроническими заболеваниями. Один из обязательных компонентов плана должен включать мероприятия по лечению рецидива и (или) пролонгации истинно межприступного периода. В зависимости от нозологии, характера предболезни и преморбидного периода необходимо выявить органы-мишени, определить форму, этап, стадийность и выраженность развития местного склерозирования (органосклероза), состояние интегральной функциональной системы, включая функциональные подсистемы обеспечения, коллагенообразования и коллагенолизиса. После проведения системного анализа и выявления наиболее поврежденных звеньев, степени внутрисистемных и межсистемных возможностей компенсаций определяются пути возможного вмешательства в ход фиброгенеза и применение конкретных препаратов. Это может быть устранение дефицита и порядка доставки необходимых субстратов, участвующих в коллагенообразовании, воздействие на темп и полноценность фибриллообразования (фиброзирования) или образования рубца, на темп коллагенообразования или коллагенолизиса и т.д.

Таким образом, успех исследования пациента с коморбидностью во многом зависит от получения информации об организме на этапе предболезни, определения характера и потенциальных возможностей реакций на повреждения, специфических репаративных и склерозирующих ответов. В случае коморбидности, используя предложенную модель, можно получить организменную характеристику и составить план необходимых точечных лечебных воздействий на выявленные наиболее поврежденные звенья основных функциональных систем. Это в определенной степени может уменьшить характер полипрагмазии, способствовать увеличению эффективности профилактических и лечебных мероприятий, особенно в условиях коморбидности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feinstain A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*. 1970;23(7):455–468. DOI: 10.1016/0021-9681(70)90054-8

2. Krohn W., Küppers Gunter, Nowotny H. Selforganization — the convergence of ideas in intrudaction. Selforganization: portrait of a scientific revolution. Springer Science+Business Media B.V. 1990;1–10. DOI: 10.1007/978-94-017-2975-8
3. Новиков Д.А. Кибернетика: Навигатор. История кибернетики, современное состояние, перспективы развития. М.: ЛЕНАНД, 2016:160. [Novikov D.A. Cybernetics: Navigator. History of cybernetics, current state, development prospects. Moscow: LENAND, 2016.160. (In Russian)]. URL: <http://www.methodolog.ru/books/kiber.pdf>
4. Кац Я.А., Пархонюк Е.В. Периоды и фазы болезни в свете предиктивно-превентивной медицины. Значение и принципы интегративной диагностики. *Клиническая медицина*. 2013;6:75–77. [Kats Y.A., Parkhoniuk E.V. Periods and phases of the disease in the view of predictive preventive medicine. The meaning and principles of integrative diagnostics. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;6:75–77. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/periody-i-fazy-bolezni-v-svete-prediktivno-preventivnoy-mediciny-znachenie-i-printsipy-integrativnoy-diagnostiki/viewer>
5. Ардаматский Н.А. Введение в общую терапию: Аспекты методологии врачебной работы. Монография. Н.А. Ардаматский. Саратов: Издательство Саратовского медицинского университета, 1991:304. [Ardamatsky N.A. Introduction to general therapy: Aspects of the methodology of medical work. Monographia. Saratov: Izdatelstvo Saratovskogo meditsinskogo universiteta, 1991:304. (In Russian)]
6. Анохин П.К. Очерки физиологии функциональных систем. П.К. Анохин. М.: Медицина, 1975:447. [Anokhin P.K. Essays on the physiology of functional systems. P.K. Anokhin. Moscow: Meditsina, 1975:447. (In Russian)]
7. Кац Я.А. Диагностика: основы теории и практики. Монография. Саратов: Издательство Саратовского медицинского университета, 2012:357. [Kats Y.A. Diagnostics: fundamentals of theory and practice. Monographia. Saratov: Izdatelstvo Saratovskogo meditsinskogo universiteta, 2012:357. (In Russian)]
8. Анохин П.К. Методологическое значение кибернетических закономерностей. В кн.: Материалистическая диалектика и методы естественных наук. М.: Наука, 1968:578. [Anokhin P.K. Methodological significance of cybernetic patterns. In: Materialistic Dialectics and Methods of Natural Sciences. Moscow: Nauka, 1968:578. (In Russian)]. URL: <https://www.keldysh.ru/pages/BioCyber/RT/Functional.pdf>
9. Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С., Корсунова Е.Н., Скрипцова С.А. Склероз и функциональные системы организма. *Фундаментальные исследования*. 2014;7(4):711–718. [Kats Y.A., Parkhoniuk E.V., Akimova N.S., Korsunova E.N., Skriptsova S.A. Sclerosis and functional systems of the body. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014;7(4):711–718. (In Russian)]. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34966> (дата обращения: 28.10.2021)
10. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Нецирротический фиброз печени. *Российский гастроэнтерологический журнал*. 2000;4:21–23. [Valenkevich L.N., Yakhontova O.I. Non-cirrhotic liver fibrosis. *Rossiysky gastroenterologicheskiy jurnal*. 2000;4:21–23. (In Russian)]. URL: <https://medi.ru/info/12546/>
11. Киричук В.Ф., Хороводов А.Ю., Железнякова Н.А., Шварц Ю.Г. Вариабельность ритма сердца и функциональная активность тромбоцитов у больных с мерцательной аритмией. *Вестник аритмологии*. 2002;30:39–42. [Kirichuk V.F., Chorovodov A.Y., Zheleznyakova N.A., Shvarts Yu.G. Heart rate variability and platelet functional activity in patients with atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii*. 2002;30:39–42. (In Russian)]
12. Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Скрипцова С.А. Склеротическая болезнь, интегративная диагностика и пути решения проблем хронизации и лечения болезней. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015;11(3):268–274. [Kats Y.A., Parkhoniuk E.V., Skriptsova S.A. Sclerotic disease, integrative diagnostics and ways to solve the problems of chronization and treatment of diseases. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015;11(3):268–274. (In Russian)]. URL: https://www.ssmj.ru/system/files/2015_03_268-274.pdf
13. Кац Я.А., Пархонюк Е.В. Склероз: местные и общие механизмы развития. *Клиническая медицина*. 2015;8:29–38. [Kats Y.A., Parkhoniuk E.V. Sclerosis: local and general mechanisms of development. *Klinicheskaya meditsina*. 2015;8:29–38. (In Russian)]
14. Шутов А.М. Хроническая болезнь почек — глобальная проблема XXI века. *Клиническая медицина*. 2014;5:5–10. [Shutov A.M. Chronic kidney disease is a global problem of the XXI century. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;5:5–10. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-bolezn-pochek-globalnaya-problema-xxi-veka>
15. Кац Я.А., Пархонюк Е.Ю., Корсунова Е.Н., Скрипцова С.А. Хроническая склеротическая болезнь. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1(1). [Kats Y.A., Parkhoniuk E.V., Korsunova E.N., Skriptsova S.A. Chronic sclerotic disease. *Modern problems of Science and Education*. 2015;1(1). (In Russian)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19162> (дата обращения: 28.10.2021)
16. Кац Я.А., Скрипцова С.А. Эволюция коморбидных состояний и концепция хронической склеротической болезни. X Национальный конгресс терапевтов. 2015:78. [Kats Y.A., Skriptsova S.A. Evolution of comorbid conditions and the concept of chronic sclerotic disease. X National congress of internists. 2015:78. (In Russian)]. URL: https://congress.rnmot.ru/public/files/events/2/261/Cover_tez_NKT.pdf
17. Кац Я.А. Интегрализм как методологическая основа изучения патологии внутренних органов. Аллергия, иммунитет и патология внутренних органов: Сб. науч. тр. Рязань, 1995:58. [Kats Y.A. Integratism as a methodological basis for studying the pathology of internal organs. Allergy, immunity and pathology of internal organs: Sbornik nauchnyh trudov. Ryazan, 1995:58. (In Russian)]
18. Кац Я.А. Артериальная гипертензия, дисплазия соединительной ткани, атеросклероз, системные заболевания соединительной ткани и единый биохимико-морфологический субстрат болезней. Материалы 9-го Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2007». Москва, 2007:124–125. [Kats Y.A. Arterial hypertension, connective tissue dysplasia, atherosclerosis, systemic connective tissue diseases and a single biochemical and morphological substrate of diseases. Materials of the 9th All-Russian Scientific and Educational Forum «Cardiology 2007». Moscow, 2007:124–125. (In Russian)]. URL: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_car_07.pdf
19. Судаков К.В. Нормальная физиология: Учебник для студентов медицинских вузов. М.: Медицинское информационное агентство, 2006:919. [Sudakov K.V. Normal Physiology: A textbook for medical students. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006:919. (In Russian)]
20. Fridman S. Mechanisms of disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat. Clin. Prac. Gastroenterol. Hepatol*. 2004;1(2):98–105. DOI: 10.1038/ncpgasthep0055
21. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2005;2:13–20. [Pavlov Ch.S, Ivashkin V.T., Shulpecova Y.O., Zolotarevskiy V.B. Modern ideas about the pathogenesis, diagnosis and treatment of liver fibrosis. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2005;2:13–20. (In Russian)]
22. Бестаев Д.В., Каратаев Д.Е., Насонов Е.Л. Тактика ведения больных с фиброзом легких. *Клиническая медицина*. 2014;92(2):17–23. [Bestaev D.V., Karataev D.E., Nasonov E.L. Tactics of management of patients with pulmonary fibrosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(2):17–23. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/taktika-vedeniya-bolnyh-s-fibrozm-legkih/viewer>
23. Rockey D.C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2005;3(2):95–107. (In Russian)]. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00445-8.

Поступила 30.10.2021

Информация об авторах/Information about the authors

Кац Яков Александрович (Kats Yakov Alexandrovich) — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0003-2833-8567

Пархонюк Елена Владимировна (Parkhoniuk Elena Vladimirovna) — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0001-7496-4011

Скрипцова Софья Анатольевна (Skriptsova Sofia Anatolyevna) — ассистент кафедры урологии СГМУ им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-4089-4737