

УДК 616-07:616-001.28

О. В. Носач✉

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

КОМОРБІДНІСТЬ І РАДІАЦІЯ: МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ОСІБ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІЇ ФАКТОРІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ

Коморбідність є однією з найскладніших проблем сучасної медицини. В популяції населення, яке зазнало дії факторів Чорнобильської аварії, спостерігається збільшення кількості одночасно перебігаючих захворювань на тлі зростання поширеності окремих класів хронічних соматичних нозологій. В статті представлено результати аналізу наукової інформації щодо методологічних підходів, які можуть бути застосовані для створення спеціалізованої системи комплексної оцінки стану здоров'я хворих з коморбідною патологією. При розробці такої системи слід враховувати динаміку змін захворюваності, поширеності та структури хронічних захворювань, факторів і закономірностей формування коморбідної патології в когортах учасників ліквідації наслідків аварії, евакуйованих і мешканців радіоактивно забруднених територій. Система має забезпечувати вирізнення не випадкових комбінацій (кластерів) найбільш поширених захворювань з серйозними наслідками для постраждалих.

Ключові слова: хронічні захворювання, коморбідність, постраждалі внаслідок Чорнобильської аварії.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 240–252.

О. V. Nosach✉

State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Comorbidity and radiation: methodological aspects of health assessment of persons exposed to the Chernobyl accident factors

Comorbidity is one of the most challenging problems of a modern medicine. In a population exposed to the factors of the Chernobyl accident there is an obvious increase in the number of diseases occurring simultaneously against the background of rising prevalence of different classes of chronic medical nosology. The scientific data analysis are presented on the methodological approaches that can be used to create a specialized system for integrated assessment of the health of patients with comorbid disorders. Developing such a system it should be taken into account the trends of changes in the incidence, prevalence and structure of chronic disease, factors and regularities of comorbid disease in the cohorts of Chernobyl accident clean-up workers, evacuees and dwellers of contaminated territories. The system should provide a non-random selection of combinations (clusters) of the most common diseases with serious consequences for the survivors.

Key words: chronic disease, comorbidity, Chernobyl NPP accident survivors.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2013;18:240–252.

✉ Носач Олена Василівна, e-mail: nosach@i.com.ua

© Носач О. В., 2013

Глобальний тягар неінфекційних хвороб продовжує зростати і реагування на це, за оцінками ВООЗ, має бути одним з основних завдань у другому десятиріччі XXI століття [1]. Коморбідність (наявність двох та більше хронічних захворювань) є загальною медичною проблемою з широким спектром індивідуальних і соціальних наслідків, пов'язаних зі збільшенням інвалідизації та смертності, зниженням функціональних можливостей, якості та тривалості життя хворих. Різні аспекти питання медичного супроводу пацієнтів з коморбідною патологією стали одними з найбільш актуальних у сучасній світовій медичній практиці [2].

Загострення ситуації обумовлене як подовженням тривалості життя у розвинутих країнах та, відповідно, постарінням населення й накопиченням залежних від віку патологічних станів, так і збільшенням техногенного навантаження на організм людини при певній обмеженості адаптаційних можливостей з початком формування коморбідності у 25–45-річному віці. Коморбідна патологія зустрічається у 80–95 % хворих віком старше 60 років [3]. Дослідження, проведені на різних вибірках пацієнтів, свідчать про стійкі (невипадкові) комбінації захворювань, зокрема, у популяціях хворих старшого віку [4].

Не є винятком когорта осіб, які зазнали дії факторів Чорнобильської аварії, що стала негативним чинником змін стану здоров'я населення великих територій трьох держав – України, Білорусі та Російської Федерації. У ряді досліджень на підставі аналізу офіційної медичної статистики та даних реєстрів повідомлялося про погіршення здоров'я, зростання числа непухлинних захворювань серцево-судинної, травної та ендокринної систем, розвиток захворювань органів дихання в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) та населення, яке мешкає на радіоактивно забруднених територіях, порівняно з відповідними показниками всього населення [5, 6].

Спроби вирішення проблеми коморбідності тривають не одне десятиріччя, проте брак знань щодо конкретних механізмів розвитку коморбідних станів (частково пов'язаний з певною недосконалістю методологічних підходів) значно обмежує можливості розробки науково обґрунтованих рекомендацій щодо діагностики, лікування та профілактики коморбідних захворювань, зокрема в осіб, які зазнали дії факторів Чорнобильської аварії, для здійснення відповідних заходів на індивідуальному, регіональному та національному рівнях.

Global burden of non-communicable diseases continues to grow and response to it according to WHO has to be one of the major challenges in the second decade of the twenty-first century [1]. Comorbidity (presence of two or more chronic diseases) is a common medical problem with a wide range of individual and social consequences associated with increased morbidity and mortality, reduced functional capacity, life quality and expectancy in the patients. Various aspects of medical support of patients with comorbid diseases are most relevant in the modern world's medical practice [2].

Worsening situation is caused by both life expectancy lengthening in developed countries and consequently by the population's aging with age-dependent accumulation of pathological conditions, and increasing technogenic impact on the human body under certain restrictions of adaptive capacities with the beginning of comorbidity formation at the age of 25–45 years. Comorbid diseases occur in 80–95 % of patients aged over 60 years [3]. Studies on different series of patients revealed a persistent (non-random) combinations of diseases in population and in elderly patients particularly [4].

The cohort of persons exposed to the factors of the Chernobyl accident is not an exception here as these factors have induced the health effects in population of the large areas in three countries i.e. Ukraine, Belarus and the Russian Federation. Several studies based on the analysis of the state official medical statistics and data registers reported a health deterioration, growing number of non-neoplastic diseases of the cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory systems in Chernobyl accident clean-up workers and dwellers of contaminated areas, comparing to the indices of population as a whole [5, 6].

Attempts to solve the problem of comorbidity last for decades, but the lack of knowledge about the specific mechanisms of comorbid conditions (partly due to some imperfection of methodological approaches) significantly limits the development of science-based recommendations on diagnostics, treatment and prevention of comorbid disorders, particularly in individuals who was exposed to the Chernobyl accident factors for application of the appropriate actions at the individual, regional and national levels.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження полягала в аналізі доступної наукової інформації щодо методологічних підходів, що можуть бути застосовані для комплексної оцінки стану здоров'я хворих з коморбідною патологією, які зазнали дії факторів Чорнобильської аварії.

**ПРОБЛЕМА КОМОРБІДНОСТІ ОСІБ, ЯКІ
ЗАЗНАЛИ ДІЇ ФАКТОРІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ
АВАРІЇ**

Протягом післяаварійного періоду були проведені численні дослідження особливостей маніфестації хронічної патології в когортах УЛНА, евакуйованого населення та мешканців радіоактивно забруднених територій [7, 8]. Встановлено, що з 1988 до 2008 р. серед УЛНА частка здорових зменшилась з 67,6 до 5,4 %, а відсоток хворих з хронічною непухлинною патологією збільшився з 12,8 до 83,3 % [9]. Характерною особливістю стану здоров'я в УЛНА є наявність кількох хронічних захворювань, при цьому одночасно реєструється від 5 до 13 захворювань [10]. У когорті евакуйованого населення також відмічається зростання величини ризиків та достовірне збільшення числа непухлинних хвороб із підвищенням рівня доз зовнішнього опромінення [11].

За даними колективу російських науковців, протягом 20 років після аварії середня кількість діагнозів з розрахунку на одного УЛНА збільшилася з 1,4 до 10,6. В структурі поширеності в період 1999–2009 років у середньому більш ніж 60 % становили хвороби системи кровообігу, рухового апарату та органів травлення [12].

Зареєстровано також поступове збільшення кількості захворювань та патологічних станів і в УЛНА, які мешкають у Латвії, від 1,3 з розрахунку на одного хворого у 1986 році до 10,9 у 2007 році з найбільшим порушенням стану нервової, травної, дихальної, серцево-судинної, ендокринної (переважно щитоподібної залози), імунної систем та розвитком “Чорнобильської пост-радіаційної нейросоматичної поліпатії” (“Chornobyl post-radiation neurosomatic polyopathy”) [13].

За даними Т. В. Мироненко та співавт. (2010), при оцінці соматичного статусу УЛНА з дозою опромінення до 0,3 Гр, які хворіють на дисциркуляторну енцефалопатію, на одного обстеженого припадало 4–5 соматичних захворювань. Серед них найчастіше спостерігалися хвороби серцево-судинної (65,5–80,0 %) та гастроінтестинальної (65,0–75,0 %) систем, патологія опорно-рухового апарату (30,0–50,0 %) та щитоподібної залози (40,0–55,0 %) [14].

OBJECTIVE

The objective of the study was to analyze the available scientific information on methodological approaches that can be applied for a comprehensive health assessment of patients with comorbid disorders been exposed to the Chornobyl accident factors.

**THE PROBLEM OF COMORBIDITY OF
PERSONS EXPOSED TO THE CHORNOBYL
ACCIDENT FACTORS**

During the post-accident period the numerous studies have been conducted on the chronic disease manifestation in a cohort of liquidators, evacuees and residents of contaminated areas [7, 8]. It was found that from 1988 to 2008 the share of healthy clean-up workers decreased from 67.6 % to 5.4 %, and the percentage of patients with chronic non-neoplastic disorders increased from 12.8 % to 83.3 % [9]. A characteristic feature of the clean-up workers is the presence of several (from 5 to 13) simultaneously recorded chronic diseases [10]. Increase in the value of risk and a significant growing in the number of non-neoplastic diseases with increased levels of external exposure is also marked in a cohort of evacuees [11].

According to a team of Russian scientists the average number of diagnoses per 1 clean-up worker increased within 20 years after the accident from 1.4 to 10.6. Diseases of the circulatory, skeletal, and digestive system comprise on average more than 60 % in the structure of prevalence during 1999–2009 [12].

Also a gradual increase in the number of diseases and pathological conditions was registered in the clean-up workers living in Latvia at the rate of 1.3 per patient in 1986 to 10.9 in 2007 with the largest involvement of nervous, digestive, respiratory, cardiovascular and endocrine (especially thyroid), the immune system and the development of “Chornobyl post-radiation neurosomatic polyopathy” [13].

According to T. Myronenko et al. (2010) assessing the physical status of the clean-up workers with radiation dose up to 0.3 Gy suffering encephalopathy the each surveyed person had 4–5 somatic diseases. Among them the diseases of cardiovascular (65.5–80.0 %) and gastrointestinal (65.0–75.0 %) systems, disorders of musculoskeletal system (30.0–50.0 %) and thyroid cancer (40.0–55.0 %) were observed most commonly [14].

Повідомляється про можливу залежність тяжкості проявів соматичних і ментальних розладів від рівня дозового навантаження у осіб, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок Чорнобильської аварії [15].

Результати аналізу клінічних даних щодо змін в основних системах організму УЛНА вказують на те, що вони частіше мають полісиндромний характер (гематоімунний, серцево-судинний, гастроентеральний, бронхолегеневий та полінейропатичний синдроми [16]) з розвитком метаболічних синдромів окисної деструкції [17, 18], інсуліно- та лептинорезистентності [19], порушень вуглеводного та ліпідного обміну [20], змін гормонально-ліпідного спектру та фібропластичних процесів [21]. Проте лише поодинокі дослідження стосувалися клінічних аспектів соматичної коморбідності при гострому радіаційному синдромі [22, 23], патології органів дихання [24, 25], артеріальній гіпертензії [26], метаболічному синдромі [27].

Триває розробка підходів, за допомогою яких було б можливо вирізнити пацієнтів за схильністю до розвитку коморбідної патології, асоційованої з певними захворюваннями. У післяаварійному періоді спостерігається стійка тенденція збільшення поширеності нозологічних форм, патогенетичною основою яких вважають системну запальну реакцію з альтерацією судин мікроциркуляторного русла на тлі оксидативного стресу [28], ендотеліальної дисфункції [29], імунопатологічних [30, 31] та деструктивно-дистрофічних змін. Запропоновані цитогенетичні критерії формування груп підвищеного ризику радіогенних ефектів серед осіб, які зазнали впливу радіації внаслідок Чорнобильської катастрофи [32].

Отже, соматична патологія формується на тлі патологічних змін, які набувають системного характеру внаслідок дискоординації інтеграційних систем забезпечення гомеостазу. Це, можливо, пов'язане з тим, що внаслідок дії іонізуючого випромінювання був ініційований ряд біологічних процесів, внаслідок яких збільшилася чутливість пацієнтів до дії традиційних факторів ризику розвитку захворювань на тлі певних порушень розгортання компенсаторно-приспосувальних процесів. Зазначене визначає особливості клініко-функціонального статусу УЛНА, поліморфізм клінічних проявів і тяжкість метаболічних порушень [12, 33]. Незважаючи на накопичення результатів досліджень, дотепер ще не сформульована цілісна концепція патогенезу коморбідних хронічних захворювань у післяаварійному періоді. Брак знань щодо конкретних механізмів розвитку певних специфічних комбінацій захворю-

There has been a report of a possible dependence of somatic and mental disorders of on the accumulated dose level among individuals exposed to ionizing radiation after the Chornobyl accident [15].

The clinical data analysis on abnormalities in the basal systems of organs of clean-up workers indicate that they are more likely to have multiple-syndrome character (hematoimmune, cardiovascular, gastrointestinal, bronchopulmonary and polyneuropathy syndromes [16]) with the development of metabolic syndrome, oxidative degradation [17, 18], insulin and leptin resistance [19], disorders of carbohydrate and lipid metabolism [20], changes in hormone and lipid spectra and fibroplastic processes [21]. However, only a few studies are addressed to the clinical aspects of somatic comorbidity in acute radiation syndrome [22, 23], respiratory disease [24, 25], arterial hypertension [26], and metabolic syndrome [27].

The elaboration of approaches is in progress by which it is possible to differentiate the patients prone to development of comorbidity associated with certain diseases. In the post-emergency period there has been a steady increase in the prevalence of entities that are considered a pathogenetic basis of systemic inflammatory response with alteration of microvasculature against the background of oxidative stress [28], endothelial dysfunction [29], immunopathological [30, 31] and degenerative-dystrophic disorders. Cytogenetic criteria for the formation of risk groups for radiation effects among people exposed to radiation from the Chornobyl accident were proposed [32].

Thus the somatic diseases appear against the background of pathological changes that receive the systematic integration level due to discoordination of homeostasis. This may be due to the fact that exposure to ionizing radiation initiates a number of biological processes, which result in an increased susceptibility of patients to traditional risk factors for diseases against the background of certain abnormalities of the compensatory-adaptive processes. The mentioned above defines the features of clinical and functional status of liquidators, polymorphism of clinical manifestations and severity of metabolic disorders [12, 33]. Despite accumulation of the research results a holistic concept of the pathogenesis of comorbid chronic diseases in the post-emergency period was not yet formulated. Lack of knowledge about the exact pathways of some specific combinations of dis-

вань станів значно обмежує можливості розробки науково обґрунтованих підходів щодо їх діагностики, лікування та профілактики.

Таким чином, з плином часу після Чорнобильської аварії в популяції населення, яке зазнало дії іонізуючого випромінювання, реєструється збільшення кількості одночасно існуючих у людини захворювань на тлі зростання поширеності окремих класів хронічних соматичних нозологій. Це обумовлює актуальність наукових досліджень, спрямованих на з'ясування закономірностей формування коморбідної патології та подальше удосконалення методичних підходів щодо комплексної характеристики стану здоров'я цієї категорії осіб.

МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ КОМОРБІДНОСТІ

Численними клініко-епідеміологічними дослідженнями різних когорт пацієнтів з хронічними захворюваннями доведено підвищення ризику ексцесів смерті при коморбідній патології, збільшення вартості лікування, частоти та термінів перебування у стаціонарних умовах, зниження ефективності лікарських засобів при вимушеній поліпрагмазії та підвищенні ризику виникнення ускладнень [34].

До факторів, що впливають на розвиток коморбідності відносять хронічну інфекцію, запалення, інволютивні та системні метаболічні зміни, ятрогенію, соціальний статус, екологію, генетичну схильність та інші [35]. В окремих випадках можна виділити ключові тригери, в інших – змінюються декілька параметрів гомеостазу без ознак домінуючої ланки. Сучасні статистичні підходи дозволяють виявляти плейотропні генетичні впливи при коморбідній патології [36] та конструювати метаболічні мережі [37].

На сьогодні відсутня єдина класифікація та загальноприйнята термінологія коморбідності. Існує ряд синонімів терміну “коморбідність”, зокрема, “мультиморбідність”, “поліморбідність”, “мультифакторіальні захворювання”, “поліпатія” та інші. На час написання статті кількість результатів пошуку в мережі MedLine через інтерфейс PubMed за термінами “коморбідність” (або “поліморбідність”, або “мультиморбідність”) перевищила 79 тис.; при цьому кількість публікацій за двома останніми термінами (852) становила близько 1 % від загальної кількості. Про актуальність проблеми також свідчать темпи збільшення кількості представлених публікацій: якщо за період з 01.01.1960 р. по 31.12.1999 р. загальна кількість публікацій не перевищує 10 тис., то вже протягом першого десятиріччя XXI століття вона ся-

eases significantly limits the development of science-based approaches to their diagnosis, treatment and prevention.

Thus, by lapse of time since the Chornobyl nuclear power plant accident a number of simultaneously registered diseases increased with rising prevalence of certain classes of chronic somatic nosologies in population exposed to ionizing radiation. Research aimed at clarification of the comorbid disease patterns and further improvement of methodological approaches to integrated health characteristics of this category of persons is essential.

METHODOLOGICAL ASPECTS OF COMORBIDITY PROBLEM

A lot of clinical and epidemiological studies of different cohorts of patients with chronic diseases demonstrated a rised risk of death from comorbid diseases, increased cost of treatment, frequency and period of stay in a hospital, reduced effectiveness of medication due to the forced polypharmacy and increased risk of complications [34].

Factors affecting the development of comorbidity include chronic infection, inflammation and systemic metabolic involutive disorders, iatrogeny, social status, ecology, genetic predisposition and others [35]. In some cases the key triggers can be identified, in a few other – some parameters of abnormal homeostasis without evidence of a dominant link. Modern statistical approaches allow detecting the pleiotropic genetic effects for comorbid diseases [36] and construct the metabolic networks [37].

At present there is neither uniform classification nor generally accepted terminology for the comorbidity. There are several synonyms of the term “comorbidity” i.e. particularly “multimorbidity”, “polymorbidity”, “multifactorial disease”, “polyopathy” and others. At the time of manuscript preparation a number of search results on the MedLine via PubMed in terms “comorbidity” (or “polymorbidity” or “multimorbidity”) exceeded 79 thousands, while the number of publications for the last two terms (852) was about 1 % from the total. The relevance of a problem as evidenced by the pace of increase in the number of submitted publications: if within 01.01.1960–31.12.1999 the total number of publications was less than 10 thousands then in the first decade of the XXI century it

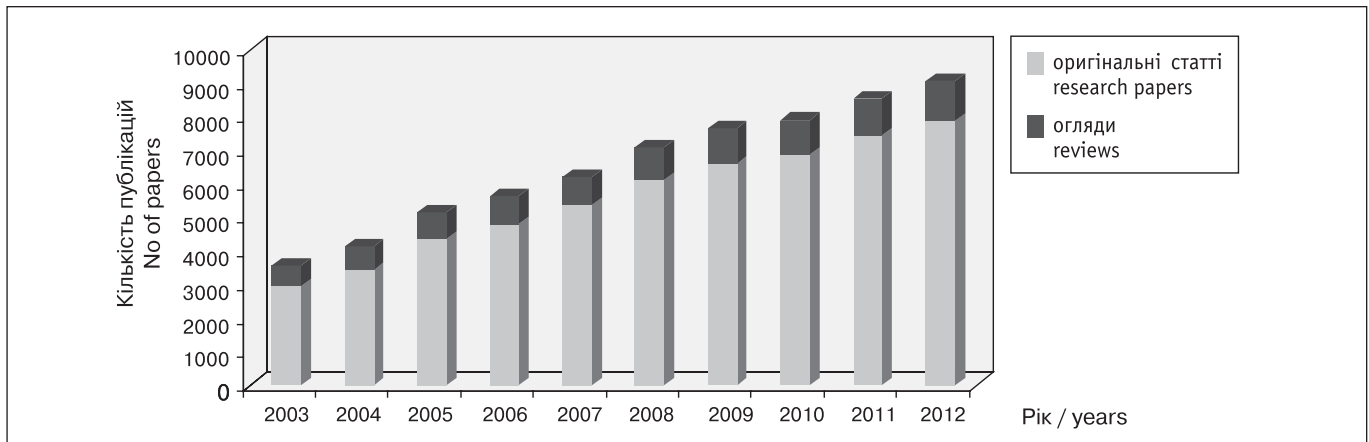


Рисунок 1. Часова діаграма розподілу результатів пошуку мережі MedLine через інтерфейс PubMed за термінами “коморбідність” (або “поліморбідність” або “мультиморбідність”) у заголовках та / або рефератах (станом на вересень 2013 року).

Figure 1. Time diagram of the distribution of the MedLine network search results via PubMed for the terms “comorbidity” (or “polymorbidity” or “multimorbidity”) in the title and / or abstract (as of September 2013).

гала 44 тис. Аналіз динаміки змін кількості представлених публікацій за останні 10 років свідчить про стійку тенденцію збільшення їх кількості за рахунок оригінальних статей, відсоток яких у 2003 році становив 82,2 % (2950 з 3587), а у 2012 році – 87 % (7874 з 9052) (рис. 1).

Аналіз оглядів з цієї проблеми, що представлені у MedLine в період з 01 січня 1960 року по 31 серпня 2009 року, дозволяє зробити висновок про неоднорідність існуючих підходів (або індексів для оцінки коморбідності / мультиморбідності), проте важливим є їх акцентування саме на захворюваннях з високою поширеністю та серйозними наслідками для постраждалих осіб [38].

Спроби вирішення проблеми коморбідності тривають не одне десятиріччя. На сьогодні існує 12 загальноновизнаних шкал (методів) оцінювання коморбідності, серед них найбільш застосованими є: система оцінювання кількості та тяжкості хронічних захворювань у структурі коморбідного статусу – Cumulative Illness Rating Scale (CIRS; Linn B. S. et al., 1968) та її різновид для гериатричних хворих – Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G; Miller M. D. et al., 1992); індекс Kaplan-Feinstein (Kaplan M. H., Feinstein A. R., 1974); індекс сумісно існуючих хвороб, що дозволяє оцінювати стан пацієнта окремо за фізіологічними та функціональними характеристиками – Index of Co-Existent Disease (ICED; Greenfield S. et al., 1993), індекс оцінки віддаленого прогнозу Charlson (Charlson M. et al., 1987) та його модифікація (Deyo R. A. et al., 1992), індекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity; Rozzini R.

reached 44 thousands. Analysis of publication trend over the past 10 years shows a steady increase in their number at the expense of original articles, the percentage of which amounted to 82.2 % (2950 of 3587) and in 2003 and to 87 % (7874 of 9052) in 2012 (Fig. 1).

Analysis of the reviews on this issue, presented in MedLine from January 1, 1960 till August 31, 2009 suggests the heterogeneity of existing approaches (or indexes to assess the comorbidity / multimorbidity) however their emphasis on disease with just a high prevalence and serious health consequences for affected individuals is important [38].

Attempts to solve the problem of comorbidity last for decades. At present there are 12 generally scales (methods) evaluating comorbidity, including the most commonly used evaluation system of number and severity of chronic diseases in the structure of comorbidity status – the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS; Linn et al. 1968) and its version for geriatric patients – the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G; Miller et al. 1992), the Kaplan-Feinstein index (Kaplan and Feinstein 1974); index of co-existing diseases that can assess the patient’s condition separately for physiological and functional characteristics – the Index of Co-Existent Disease (ICED; Greenfield et al. 1993), the long-term prognosis evaluation index by Charlson (Charlson et al. 1987) and its modification (Deyo et al. 1992), the GIC index (Geriatric Index of Comorbidity;

et al., 2002), функціональний індекс коморбідності – Function Comorbidity Index (FCI; Groll D. L. et al., 2005), індекс Total Illness Burden Index (TIBI; Greenfield S. et al., 1995), а також ряд шкал, що дозволяють пацієнтам самостійно оцінювати власну коморбідність [39]. Слід зазначити, що жодна з цих шкал не охоплює всі складові та не дозволяє практикуючому лікарю комплексно оцінювати структуру, тяжкість та можливі наслідки сумісного перебігу декількох патологічних процесів, здійснювати цілеспрямоване обстеження хворого та призначати адекватне лікування.

Відправними точками для розробки рекомендацій стосовно медичного супроводу хворих з коморбідною патологією є результати наукових досліджень з ідентифікації комбінацій найбільш поширених хронічних захворювань (або кластерів супутніх захворювань), наявність яких підвищує імовірність летальних наслідків [40]. Наприклад, пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень запропоновано поділяти на підгрупи, зважаючи на дві загальні закономірності комбінації клінічних особливостей і супутніх захворювань: 1) емфізема, низький індекс маси тіла та остеопороз; 2) хронічний бронхіт, захворювання дихальних шляхів, високий індекс маси тіла, синдром обструктивного апное сну, діабет [41].

Розподіл хворих на підгрупи із загальними характеристиками та клінічними результатами відкриває можливість для визначення провідних патогенетичних ланок, виявлення фенотипових особливостей формування асоціацій коморбідних захворювань і розробки специфічних заходів. Це становить основу епідеміологічного підходу щодо адаптації існуючих клінічних настанов до потреб хворих з коморбідною патологією [42].

Так, у дослідженні Registro Politerapie SIMI (REPOSI), проведеному у 2008 році в Італії на виборці з 1155 пацієнтів віком від 65 років, встановлено, що найбільша середня кількість лікарських засобів (більше 8) призначалася пацієнтам з серцевою недостатністю та хронічним обструктивним захворюванням легень, серцевою недостатністю та хронічною нирковою недостатністю, хронічним обструктивним захворюванням легень та ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом і хронічною нирковою недостатністю, цукровим діабетом та ішемічною хворобою серця з цереброваскулярними захворюваннями [43].

Триває розробка систем оцінки, що можуть бути застосовані при певних захворюваннях. Наприклад, J. Liu et al. (2010) повідомили про розробку нового індексу для прогнозування летальних наслідків у

Rozzini et al. 2002), functional comorbidity index – the Function Comorbidity Index (FCI; Groll et al. 2005), Total Illness Burden Index (TIBI; Greenfield et al 1995), and a range of scales allowing patients to self-assess their own comorbidity [39]. It should be noted that none of these scales covers all the elements and allows the practicing physician comprehensively assess the structure, severity and possible consequences of joint course of several pathological processes, deliberately examine the patient and prescribe an appropriate treatment.

Results of research to identify the combinations of the most common chronic diseases (or comorbidity clusters) which presence increases the likelihood of fatalities are starting point for the development of recommendations for the health maintenance of patients with comorbid disorders are [40]. For example, the patients with chronic obstructive pulmonary disease were proposed to divide into subgroups due to a combination of two common patterns of clinical characteristics and comorbidities: 1) emphysema, low body mass index and osteoporosis, 2) chronic bronchitis, respiratory problems, high body mass index, obstructive sleep apnea, diabetes [41].

Distribution of patients into subgroups with common characteristics and clinical outcome opens the possibility to determine the major pathogenetic links, identify the phenotypic characteristics of the formation of comorbid disease associations and develop the specific measures. This is the basis of the epidemiological approach to adjust the existing clinical guidelines to the needs of patients with comorbid diseases [42].

Thus, the Registro Politerapie SIMI (REPOSI) study executed in 2008 in Italy including 1155 in-patients aged 65 years or older revealed that the highest mean number of drugs (>8) was found been taken by the patients suffering heart failure plus chronic obstructive pulmonary disease, heart failure plus chronic renal failure, chronic obstructive pulmonary disease plus coronary heart disease, diabetes mellitus plus chronic renal failure, and diabetes mellitus plus coronary heart disease plus cerebrovascular disease [43].

The development of evaluation systems that can be applied in certain diseases is in progress. For example, Liu et al. (2010) reported the development of a new index for prediction of lethal out-

діалізних хворих, що враховує наявність хронічних обструктивних захворювань легень, гострого інфаркту міокарда, атеросклеротичної хвороби серця, застійної серцевої недостатності, порушень мозкового кровообігу / транзиторної ішемічної атаки, захворювань периферичних судин, аритмії, хронічного обструктивного захворювання легень, шлунково-кишкової кровотечі, захворювань печінки, раку та діабету. Прогностична цінність індексу для цієї категорії хворих є вищою ніж індексу Charlson [44]. Методологічні аспекти розробки нових індексів із застосуванням процедур регресійного аналізу, методу Байеса та теорії “дерев класифікації” детально описані R. B. Nielsen та S. P. Ulrichsen [45, 46].

Іншим напрямом є створення систем оцінки, що базуються на спеціалізованих прогностичних індексах і враховують також той чи інший індекс коморбідності. Так, для передбачення смерті або вторинних коронарних подій у пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострого коронарного синдрому, S. R. Erickson et al. (2013) проанонсована розробка комбінації індексу ризику гострого коронарного синдрому (GRACE Risk Prediction Index), який не враховує наявність коморбідної патології, та індексу оцінки віддаленого прогнозу Charlson. Встановлено, що така комбінація індексів дозволяє краще прогнозувати летальні події протягом наступних 6 місяців після госпіталізації.

Загалом вирізняють три форми взаємовпливів захворювань: синтропію (поєднання двох і більше патологічних станів із загальними етіопатогенетичними механізмами), дистропію (вкрай рідке поєднання певних хвороб) та нейтропію (випадкове поєднання хвороб). Також описані інші типи коморбідності (у т. ч. транссиндромальна та транснозологічна, гомотипова та гетеротипова та ін.) [47]. При дослідженні клінічних особливостей поєднання захворювань у терапевтичній практиці показано, що серед основних шляхів формування коморбідності переважають “випадкові” (нейтропія) поєднання захворювань з високою поширеністю в певній популяції, які співпадають у часі, та невідповідні (синтропія) комбінації захворювань [48].

З плином часу накопичуються спостереження щодо того, що деякі комбінації захворювань, синдромів або симптомів, порушень життєдіяльності зустрічаються у хворих частіше або рідше, ніж можна було б очікувати, виходячи з їх поширеності [49]. При цьому описані наступні варіанти: 1) хронічні захворювання, що зустрічаються частіше, ніж очікувалося, у пацієнтів з невеликою кількістю коморбідних станів; 2) захворювання, що зустрічаються частіше або рідше, ніж очіку-

comes in dialysis patients taking into account the presence of chronic obstructive pulmonary disease, acute myocardial infarction, atherosclerotic heart disease, congestive heart failure, cerebrovascular / transient ischemic attack, peripheral vascular disease, arrhythmias, chronic obstructive pulmonary disease, gastrointestinal bleeding, liver disease, cancer and diabetes. Prognostic value of the index for these patients is higher than the index of Charlson [44]. Methodological aspects of the development of new indices using the regression analysis procedures, methods and Bayesian theory of “classification tree” are described in details by Nielsen and Ulrichsen [45, 46].

Another direction here is to create an assessment system that is based on specialized prognostic indices taking into account one or another comorbidity index. Thus, for predicting of death or secondary coronary events in patients hospitalized for acute coronary syndrome Erickson et al. (2013) announced the design of a combined risk index for acute coronary syndrome (GRACE Risk Prediction Index) which does not account for the presence of a comorbid disease and long-term prognosis evaluation index by Charlson. It was found that such combination of indices could better predict the lethal events in the next 6 months after hospitalization.

There are three general forms of the disease interference: “syntropia” (a combination of two or more pathological conditions with common etiopathogenetic mechanisms) “dystropia” (diseases that rarely co-occur in one individual) and “neutropia” (random combination of illnesses). Other types of comorbidity (including trans-syndromal and trans-nosological comorbidity, homotypic and heterotypic comorbidity et al.) were also described [47]. The study of the combination of clinical features of disease in general practice shows that among the main ways of forming comorbidity the “random” combinations of diseases (neutropia) dominated with high prevalence in certain populations that overlap in time and non-random (syntropic) combinations of diseases [48].

Over time the accumulated observations on the fact that some combinations of diseases, syndromes or symptoms, and disorders of vital activities occur in patients more often or less often than would be expected based on their prevalence [49]. The following options were described: 1) chronic diseases that are more common than expected in patients with few comorbid conditions, 2) diseases that are more or less than expected as the number

валосся, при збільшенні кількості коморбідних станів; 3) захворювання з середнім рівнем поширеності [50].

Таким чином, оскільки зростання коморбідності може бути лише стохастичним ефектом при збільшенні поширеності хронічних захворювань, одним з найбільш важливих аспектів аналізу результатів кластеризації захворювань у пацієнтів є вирішення саме синтропічної коморбідності. До того ж для дотримання принципів доказової медицини клініко-епідеміологічні дослідження мають проводитися на когортах, до складу яких, в залежності від мети дослідження, повинні включатися тисячі або десятки тисяч хворих.

ВИСНОВОК

Результати проведеного аналізу доступної наукової інформації свідчать про важливість вирішення проблеми коморбідності осіб, які зазнали дії факторів Чорнобильської аварії. Збільшення числа хронічних захворювань, що перебігають одночасно, реєструється на тлі суттєвого зменшення частки здорових серед обстежуваних. Накопичені дані щодо динаміки змін захворюваності, поширеності та структури хронічних захворювань, факторів і закономірностей формування коморбідної патології в різних когортах пацієнтів можуть бути використані для створення спеціалізованої системи комплексної оцінки стану їх здоров'я.

Для розробки такої системи доцільно визначити можливості застосування відомих індексів коморбідності з урахуванням їх специфічності, складності отримання необхідної інформації, придатності результатів оцінки для використання у рутинній клінічній практиці. Система має забезпечувати вирішення невіпадкових комбінацій (кластерів) найбільш поширених захворювань з серйозними наслідками для постраждалих осіб. Це може стати потужним підґрунтям для розробки та подальшого удосконалення рекомендацій щодо медичного супроводу хворих з коморбідною патологією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Профилактика неинфекционных заболеваний и борьба с ними: осуществление глобальной стратегии : Доклад Секретариата. 61-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения [Электронный ресурс]. – 2008. – Режим доступа : apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A61/A61_8-ru.pdf. – Назв. с экрана.
2. Оказание помощи при хронических состояниях: Взгляд с позиций системы здравоохранения [Электронный ресурс] / ред. : E. Nolte, M. McKee. – Режим доступа : www.euro.who.int. – Назв. с экрана.
3. Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: the Octabaix study / F. Formiga, A. Ferrer, H. Sanz [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 40–44.

of comorbid conditions increase, and 3) diseases with an average prevalence [50].

Thus, since the growth of comorbidity may be a stochastic effect of an increase in the prevalence of chronic diseases the revealing of syntropic comorbidity is one of the most important aspects of the disease clustering analysis in most patients. According to the principles of evidence-based clinical and epidemiological research the study should be conducted on cohorts, to which thousands or tens of thousands patients should be included depending on the objective.

CONCLUSION

The results of the analysis of the available scientific data indicate the importance of addressing the problem of comorbidity of persons exposed to the Chernobyl accident factors. Increased number of chronic diseases occurring simultaneously is recorded against a significant decrease in the proportion of healthy subjects. The accumulated data on the trends in the incidence, prevalence and patterns of chronic disease and patterns of comorbid disease in different cohorts of patients can be used to create a specialized system of comprehensive evaluation of their health.

To develop such a system there should be evaluated the possibility to use the well-known comorbidity indices according to their specificity, difficulty of obtaining the necessary information, suitability of evaluation for use in routine clinical practice. The system should provide a discrimination of non-random combinations (clusters) of the most common diseases with serious consequences for the survived individuals. This can be a powerful foundation for the development and further improvement of recommendations on medical support of patients with comorbid disorders.

REFERENCES

1. World Health Assembly, 61. Prevention and control of noncommunicable diseases: implementation of the global strategy: report by the Secretariat [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008 Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/23424>.
2. Nolte E, McKee M, editors. Caring for people with chronic conditions. A health system perspective [Internet]. New York: Open University Press. Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/96468/E91878.pdf.
3. Formiga F, Ferrer A, Sanz H, Marengoni A, Alburquerque J, Pujol R; Octabaix study members. Patterns of comorbidity and multimor-

4. Comparison of disease clusters in two elderly populations hospitalized in 2008 and 2010 [Electronic resource] / A. Marengoni, A. Nobili, C. Pirali [et al.] // *Gerontology*. – 2013. – Available from : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23364029. – Title from the screen.
5. Health effects of the Chernobyl Accident – a Quarter of Century Aftermath / eds. A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazyka, S. Yamashita. – Kyiv : DIA, 2011. – 648 p.
6. Медицинские последствия аварии [Электронный ресурс] // 25 лет Чернобыльской аварии. Итоги и перспективы преодоления ее последствий в России, 1986-2011. Российский национальный доклад / под общ. ред. С. К. Шойгу, Л. А. Большова. – М. : МЧС России, 2011. – Глава 4. – С. 75-103. – Режим доступа : www.atomic-energy.ru/files/books/chernobyl_25.pdf. – Назв. с экрана.
7. Health effects of Chernobyl accident : monograph in 4 parts / eds. A. Vozianov, V. Bebeshko, D. Bazyka. – Kyiv : DIA, 2003. – 512 p.
8. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / за ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – К. : ДІА, 2007. – 800 с.
9. Епідеміологія непухлинних захворювань: Учасники ЛНА / В. О. Бузунов, В. М. Терещенко, Л. І. Краснікова [та ін.] // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи : монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – С. 367–379.
10. К механизму коморбидности и патоморфоза соматических заболеваний у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [Электронный ресурс] / Ф. Ф. Тетерев, Т. Н. Бодрова, Я. В. Покровский, О. В. Кузнецова // Энергетика: эффективность, надёжность, безопасность : материалы XVII Всероссийской научно-технической конф., Томск, 7 – 9 декабря 2011 г. / Нац. исслед. Томский политех. ун-т (ТПУ). – Томск : [б. и.], 2011. – С. 401–403. – Режим доступа : www.lib.tpu.ru/fulltext/v/Conferences/2011/K06/116151.pdf.
11. Епідеміологія непухлинних захворювань: Евакуйовані [Текст] / О. Я. Пирогова, В. О. Бузунов, В. А. Цуприков, Т. Є. Домашевська // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи : монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – С. 379–410.
12. Алексанин С. С. Закономерности формирования соматической патологии в отдаленном периоде после аварии на Чернобыльской АЭС и опыт оказания адресной медицинской помощи ликвидаторам последствий аварии / С. С. Алексанин // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. – 2010. – № 1 (3). – С. 128–134.
13. Clinical aspects of the health disturbances in Chernobyl Nuclear Power Plant accident clean-up workers (liquidators) from Latvia / M. E. Eglite, T. J. Zvagule, K. D. Rainsford [et al.] // *Inflammopharmacology*. – 2009. – Vol. 17, № 3. – P. 163–169.
14. Дисциркуляторная энцефалопатия и её сочетание с другими заболеваниями нервной системы у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (диагностические и терапевтические подходы) / Т. В. Мироненко, В. А. Пеннер, Н. Л. Пицул [и др.] // *Междунар. неврол. журн.* – 2010. – № 4 (34). – С. 30–40.
15. The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident [Text] / K. Loganovsky, J. M. Havenaar, N. L. Tintle [et al.] // *Psychol. Med.* – 2008. – Vol. 38, № 4. – P. 481–488.
16. бидити в the oldest old: the Octabaix study. *Eur J Intern Med.* 2013; 24(1):40–4.
4. Marengoni A, Nobili A, Pirali C, Tettamanti M, Pasina L, Salerno F, et al. Comparison of Disease Clusters in Two Elderly Populations Hospitalized in 2008 and 2010 [Internet]. *Gerontology*. 2013. Available from: <http://www.karger.com/Article/FullText/346353>.
5. Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. Health effects of the Chernobyl accident – a quarter of century aftermath. Kyiv: DIA, 2011; 648 p.
6. Medical consequences of accident [Internet]. In: Shoigu SK, Bolshov LA, editors. 25 years after the Chernobyl accident. Results and prospects of overcoming its effects in Russia, 1986–2011. Russian National Report. Moscow: Ministry of Russia of Emergency Situations; 2011. p. 75–103. Available from: www.atomic-energy.ru/files/books/chernobyl_25.pdf. Russian.
7. Vozianov A, Bebeshko V, Bazyka D, editors. [Health effects of Chernobyl accident: Monograph in 4 parts. Part 4]. Kyiv: DIA; 2003. 512 p. Russian.
8. Vozianov AF, Bebeshko VG, Bazyka DA, editors. [Medical consequences of the accident in Chernobyl nuclear power plant]. Kyiv: DIA; 2007. 800 p. Ukrainian.
9. Buzunov VA, Tereshchenko VM, Krasnikova LI, et al. [Epidemiology of non-tumor diseases. Clean-up workers of Chernobyl accident consequences]. In: Serdiuk AM, Bebeshko VG, Bazyka DA, editors. [Medical consequences of the Chernobyl catastrophe: 1986–2011]. Ternopil: TDMU, Ukrmedknyha; 2011. p. 367–79. Ukrainian.
10. Teterev FF, Bodrova TN, Pokrovsky YV, Kuznetsova O. [The mechanism of somatic comorbidity and pathomorphism diseases among liquidators of the Chernobyl accident [Internet]. In: Energetika: effektivnost, nadiozhnost, bezopasnost: Materials XVII All-Russian conference, 2011 Dec 7-9; Tomsk, Russia. Tomsk: National Research Tomsk Polytechnic University; 2011. P 401-403. Available from: www.lib.tpu.ru/fulltext/v/Conferences/2011/K06/116151.pdf. Russian.
11. Pirogova YeA, Buzunov VA, Tsuprikov VA, Domashevskaya TYe. [Epidemiology of non-tumor diseases. Evacuees]. In: Serdiuk AM, Bebeshko VG, Bazyka DA, editors. [Medical consequences of the Chernobyl catastrophe: 1986–2011]. Ternopil: TDMU, Ukrmedknyha; 2011. p. 379–410. Ukrainian.
12. Aleksanin SS. [Patterns of formation of somatic diseases in the remote period after the accident at the Chernobyl nuclear power plant and experience in providing targeted medical assistance to the liquidators accident consequences]. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti*. 2010;1(3):128–34. Russian.
13. Eglite ME, Zvagule TJ, Rainsford KD, Reste JD, Curbakova EV, Kurjane NN. Clinical aspects of the health disturbances in Chernobyl Nuclear Power Plant accident clean-up workers (liquidators) from Latvia. *Inflammopharmacology*. 2009;17(3):163–9.
14. Myronenko TV, Penner VA, Pitsul NL, Lavrenko OV, Kazartseva MN. [Discirculatory encephalopathy and its combination with other

16. Лютых В. П. Клинические аспекты действия малых доз ионизирующих излучений на организм человека / В. П. Лютых, А. П. Долгих // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 1998. – № 2. – С. 28–34.
17. Biochemical observations relating to oxidant stress injury in Chernobyl clean-up workers ("liquidators") from Latvia / A. Skesters, T. Zvagule, A. Silova [et al.] // Inflammopharmacology. – 2010. – Vol. 18, № 1. – P. 17–23.
18. Antioxidant system, oxidative modification of proteins and lipids / L. Ovsyannikova, A. Chumak, O. Nosach [et al.] // Health effects of the Chernobyl Accident – a quarter of century aftermath / eds. A. Serdiuk, V. Bebeshko, D. Bazyka, S. Yamashita. – Kyiv : DIA, 2011. – Chapter 14. – P. 419–432.
19. Коваленко А. Н. Системные радиационные синдромы / А. Н. Коваленко, В. В. Коваленко. – Николаев : Изд-во НГТУ им. Петра Могилы, 2008. – 248 с.
20. Зуєва Н. О. Гормональні та метаболічні механізми порушень інсуліночутливості у постраждалих дорослих і дітей внаслідок аварії на ЧАЕС : автореф. дис... д-ра мед. наук : 03.00.01 / Наталія Олексіївна Зуєва; Наук. центр радіац. мед. АМН України. – К., 2002. – 39 с.
21. Муравйова І. М. Гормонально-біохімічні порушення в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у віддалений період після опромінення при метаболічному синдромі [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук : 03.00.01 / Ірина Миколаївна Муравйова; Наук. центр радіац. мед. АМН України. – К., 2008. – 26 с.
22. Білий Д. О. Віддалені медичні наслідки в осіб, які перенесли гостру променеву хворобу в результаті аварії на Чорнобильській АЕС : дис... д-ра мед. наук : 03.00.01 / Давид Олександрович Білий; Наук. центр радіац. мед. АМН України. – К., 2005. – 455 с.
23. Бебешко В. Г. Острый радиационный синдром и его последствия / В. Г. Бебешко, А. Н. Коваленко, Д. А. Белый. – Тернополь : ТГМУ, 2006. – 436 с.
24. Сушко В. О. Патоморфоз хронічних обструктивних захворювань легенів в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.00.01 / Віктор Олександрович Сушко; Наук. центр радіац. мед. АМН України. – К., 2003. – 35 с.
25. Результаты догготривалих досліджень впливу іонізуючого опромінення та інгаляційного надходження радіонуклідів на бронхолегеневу систему в умовах аварії на Чорнобильській АЕС / В. О. Сушко, Л. І. Швайко, К. Д. Базики [та ін.] // Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи : монографія / за ред. А. М. Сердюка, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – С. 465–476.
26. Амелина О. В. Особенности течения артериальной гипертензии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и пути оптимизации их диспансерного наблюдения : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.06, 14.00.33 / Ольга Владимировна Амелина; ГОУ ВПО "Санкт-Петербургская гос. мед. академия им. И. И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". – СПб., 2009. – 24 с.
27. Племянникова Е. В. Метаболический синдром у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС : дис... канд. мед. наук : 05.26.02 / Екатерина Владимировна Племянникова; ФГУЗ Всероссийс-
- diseases of the nervous system in clean-up workers of the Chernobyl accident (diagnostic and therapeutic approaches). *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2010;4(34):30–40. Russian.
15. Loganovsky K, Havenaar JM, Tintle NL, Guey LT, Kotov R, Bromet EJ. The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident. *Psychol Med*. 2008 Apr;38(4):481–8.
16. Lyutykh VP, Dolgikh AP. [Clinical aspects of the action of low doses of ionizing radiation on the human body]. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 1998;(2):28–34. Russian.
17. Skesters A, Zvagule T, Silova A, et al. Biochemical observations relating to oxidant stress injury in Chernobyl clean-up workers ("liquidators") from Latvia. *Inflammopharmacology*. 2010;18(1): 17–23.
18. Ovsyannikova L, Chumak A, Nosach O, et al. Antioxidant system, oxidative modification of proteins and lipids.] In: Serdiuk A, Bebeshko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. *Health effects of the Chernobyl Accident – a Quarter of Century Aftermath* editors. Kyiv: DIA; 2011. p. 419–32.
19. Kovalenko AN, Kovalenko W. [Systemic radiation syndromes]. *Nikolaev: Petro Mohyla Black Sea State University Publ.*; 2008. 248 p. Russian.
20. Zuyeva NO. [Hormonal and metabolic mechanisms of insulin sensitization disorders in adults and children affected by the Chernobyl accident]. [The dissertation abstract of doctor of medical science]. Kyiv: Research Center for Radiation Medicine, AMS of Ukraine; 2002. 39 p. Ukrainian.
21. Muraveva IM. [Hormonal and biochemical disturbances in the liquidators of the Chernobyl accident in remote period after irradiation with metabolic syndrome]. [The dissertation abstract of candidate of medical science]. Kyiv: Research Center for Radiation Medicine, AMS of Ukraine; 2008. 26 p. Ukrainian.
22. Bilyi DO. [Remote health effects in people who have suffered acute radiation sickness as a result of the Chernobyl accident]. [Dissertation of doctor of medical science]. Kyiv: Research Center for Radiation Medicine, AMS of Ukraine; 2005. 455 p. Ukrainian.
23. Bebeshko VG, Kovalenko AN, Belyi DA. [Acute radiation syndrome and its aftermath]. *Ternopol: TDMU*, 2006. – 436 p. Russian.
24. Sushko VO. [Pathomorphosis of chronic obstructive lung disease in clean-up workers of the Chernobyl accident]. [The dissertation abstract of doctor of medical science]. Kyiv: Research Center for Radiation Medicine, AMS of Ukraine; 2003. 35 p. Ukrainian.
25. Sushko VO, Shvayko LI, Bazyka KD, Riazska AS, Apostolova OV, Kovalenko OM, Rossokha AP. [Results of long-term studies of ionizing irradiation and inhalation of radionuclides effects on bronchopulmonary system in the Chernobyl accident]. In: Serdiuk AM, Bebeshko VG, Bazyka DA, editors. [Medical consequences of the Chernobyl catastrophe: 1986–2011]. *Ternopil: TDMU, Ukrmedknyha*; 2011. p. 465–76. Ukrainian.
26. Amelina OV. [Features of a current arterial hypertension of the clean-up of the Chernobyl accident and ways to optimize their dis-

- кий центр екстренної і радіаційної медицини ім. А. М. Никифорова МЧС Росії. – С.-Пб., 2011. – 167 с.
28. Особенности окислительных процессов и состояние микроциркуляторного русла у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения / Я. В. Поровских, Т. В. Жаворонок, Н. В. Рязанцева, Ф. Ф. Тетевев // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 1. – С. 59–65.
29. Амелина О. В. Особенности течения артериальной гипертензии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции / О. В. Амелина, Л. А. Соколова, И. И. Дубовой // Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова. – 2008. – № 4 (29). – С. 114–117.
30. Поровских Я. В. Состояние гемомикроциркуляции и некоторых компонентов иммунитета у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / Я. В. Поровских, Т. П. Ветлугина, Ф. Ф. Тетевев // Иммунология. – 2009. – Т. 30, № 4. – С. 227–230.
31. Immunological effects / D. Bazyka, A. Chumak, I. Ilyenko [et al.] // Health effects of the Chernobyl Accident – a Quarter of Century Aftermath / eds. A. Serdiuk, V. Bebesko, D. Bazyka, S. Yamashita. – Kyiv : DIA, 2011. – Chapter 8. – P. 251–287.
32. Мазник Н. О. Цитогенетичні ефекти як біологічний індикатор дії іонізуючої радіації в низьких дозах у ранні та віддалені строки після опромінення у осіб чорнобильського контингенту : автореф. дис. ... д-ра біол. наук : 03.00.01 / Наталія Олександрівна Мазник; Наук. центр радіац. мед. АМН України. – К., 2005. – 46 с.
33. Меркулова Г. А. Принципы и методы восстановительного лечения на курорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с пострadiационным синдромом полисистемной патологии : дис... д-ра мед. наук: 14.03.11, 14.01.04 / Галина Алексеевна Меркулова; ФГУ Пятигорский государственный НИИ курортологии ФМБА России. – Пятигорск, 2010. – 267 с.
34. Беялов Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф. И. Беялов // Клини. мед. – 2009. – Т. 87, № 12. – С. 69–71.
35. Вёрткин А. Л. Коморбидность в клинической практике. Часть 1 [Электронный ресурс] / А. Л. Вёрткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников // Архив внутренней медицины – 2011. – № 1. – Available from: http://medarhive.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=73.
36. Convergence of genetic influences in comorbidity [Electronic resource] / R. C. McEachin, K. S. Sannareddy, J. D. Cavalcoli [et al.] // BMC Bioinformatics. – 2012. – Vol. 13, Suppl. 2:S8. – Available from: www.biomedcentral.com/1471-2105/13/S2/S8. – Title from the screen.
37. The implications of human metabolic network topology for disease comorbidity. // Convergence of genetic influences in comorbidity [Electronic resource] / D. S. Lee, J. Park, K. A. Kay [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105, № 29. – P. 9880–9885. – Available from: <http://www.pnas.org/content/105/29/9880.long>.
38. Diederichs C. The measurement of multiple chronic diseases – a systematic review on existing multimorbidity indices [Text] / C. Diederichs, K. Berger, D.B. Bartels // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. – 2011. – Vol. 66, № 3. – P. 301–311.
- pensary observation]. [The dissertation abstract of candidate of medical science]. Sankt-Peterburg: Saint-Petersburg State Medical Academy n. a. I.I. Mechnikov; 2009. 24 p. Russian.
27. Pemyannikova EV. [Metabolic syndrome in liquidators of the the accident at the Chornobyl nuclear power plant]. [The dissertation of candidate of medical science]. Sankt-Peterburg: NRCERM, EMERCOM of Russia; 2011. 167 p. Russian.
28. Porovskikh YaV, Zhavoronok TV, Ryazantseva NV, Tetenev FF. [Features oxidative processes and the state of the microcirculatory bed in individuals exposed to low doses of ionizing radiation]. Byulleten sibirskoi mediciny. 2012;(1):59–65. Russian.
29. Amelina OV, Sokolova LA, Dubovoy II. [Features of a current hypertension in the liquidators of the accident at the Chernobyl nuclear power plant]. Vestnik of the Saint-Petersburg State Medical Academy n. a. I.I. Mechnikov. 2008;4(29):114–7. Russian.
30. Porovskikh YaV, Vetlugina TP, Tetenev FF. [Hemomicrocirculation and selected immunity component in Chernobyl liquidators]. Immunologia. 2009;30(4):227–30. Russian.
31. Bazyka D, Chumak A, Ilyenko I., Golyarnik N, Pleskach O. Immunological effects. In: Serdiuk A, Bebesko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. Health effects of the Chernobyl Accident – a Quarter of Century Aftermath. Kyiv: DIA; 2011. p. 251–87.
32. Maznyk NO. [Cytogenetic effects as a biological indicator of ionizing radiation in low doses in early and remote periods after irradiation in patients Chernobyl contingent]. [The dissertation abstract of doctor of medical science]. Kyiv: Research Center for Radiation Medicine, AMS of Ukraine; 2005. 46 p. Ukrainian.
33. Merkulova GA. [Principles and methods of rehabilitation treatment at the resort liquidators of the accident at the Chernobyl nuclear power plant with post-radiation syndrome polysystemic pathology]. [The dissertation of doctor of medical science]. Pyatigorsk; 2010. 267 p. Russian.
34. Belialov FI. [Twelve co-morbidity theses]. Klin Med (Mosk). 2009;87(12):69–71. Russian.
35. Vertkin AL, Rummyantsev MA, Skotnikov AS. [Comorbidity in clinical practice. Part 1]. Arkhiv vnutrennei mediciny. 2011; (1). Available from: http://medarhive.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=73. Russian.
36. McEachin RC, Sannareddy KS, Cavalcoli JD, Karnovsky A, Vink JM, Sartor MA. Convergence of genetic influences in comorbidity [Internet]. BMC Bioinformatics. 2012; 13,(Suppl. 2: S8). Available from: www.biomedcentral.com/1471-2105/13/S2/S8.
37. Lee DS, Park J, Kay KA, Christakis NA, Oltvai ZN, Barabasi AL. The implications of human metabolic network topology for disease comorbidity. [Internet]. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105(29): 9880–5. Available from: <http://www.pnas.org/content/105/29/9880.long>.
38. Diederichs C, Berger K, Bartels DB. The measurement of multiple chronic diseases – a systematic review on existing multimorbidity indices. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2011;66(3): 301–11.

39. Верткин А. Л. Коморбидность в клинической практике. Часть 2 [Электронный ресурс] / А. Л. Вёрткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников // Архив внутренней медицины – 2011. – № 2. – Available from : <http://medarhive.ru/2011/22011-/144.html>.
40. Clustering Patterns of Comorbidities Associated with In-Hospital Death in Hospitalizations of US Adults with Venous Thromboembolism [Electronic resource] / J. Tsai, A. M. Grant, J. M. Soucie [et al.] // Int. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 10, № 10. – P. 1352–1360. – Available from : www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753416. – Title from the screen.
41. Martinez C. H. Contribution of the environment and comorbidities to chronic obstructive pulmonary disease phenotypes [Text] / C. H. Martinez, M. K. Han // Med. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 96, № 4. – P. 713–727.
42. Epidemiological strategies for adapting clinical practice guidelines to the needs of multimorbid patients [Electronic resource] / E. Blozik, H. van den Bussche, F. Gurtner [et al.] // BMC Health Serv. Res. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 352. – Available from : www.biomedcentral.com/1472-6963/13/352. – Title from the screen.
43. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study [Text] / A. Nobili, A. Marengoni, M. Tettamanti [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2011. – Vol. 22, № 6. – P. 597–602.
44. An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients / J. Liu, Z. Huang, D. T. Gilbertson [et al.] // Kidney Int. – 2010. – Vol. 77, № 2. – P. 141–151.
45. Nielsen R. B. The new comorbidity index : A development and validation study. Part I – Theory / R. B. Nielsen, S. P. Ulrichsen. – Aalborg University, 2010. – 95 p.
46. Nielsen R. B. The new comorbidity index : A development and validation study. Part II – Data Analysis / R. B. Nielsen, S. P. Ulrichsen. – Aalborg University, 2010. – 110 p.
47. Jakovljevic M. Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other [Electronic resource] / M. Jakovljevic, L. Ostojic // Psychiatr. Danub. – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 18–28. – Available from : http://www.hdbp.org/psychiatria_danubina/pdf/dnb_vol25_sup1/dnb_vol25_sup1_18.pdf. – Title from the screen.
48. Петрик Е. А. Особенности полиморбидности у соматических больных : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.04 / Елена Александровна Петрик; Моск. гос. мед. – стоматол. ун-т. – М., 2011. – 24 с.
49. Morbidity risks among older adults with pre-existing age-related diseases / I. Akushevich, J. Kravchenko, S. Ukraintseva [et al.] // Exp. Gerontol. – 2013. – Vol. 48, № 12. – P. 1395–1401.
50. Schafer I. Does Multimorbidity Influence the Occurrence Rates of Chronic Conditions? A Claims Data Based Comparison of Expected and Observed Prevalence Rates [Electronic resource] / I. Schafer // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. 1–8. – Available from : www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444489/pdf/pone.0045390.pdf. – Title from the screen.
39. Vertkin AL, Rumyantsev MA, Skotnikov AS. [Comorbidity in clinical practice. Part 2]. Arkhiv vnutrennei mediciny. 2011;(2). Available from: <http://medarhive.ru/2011/22011-/144.html>. Russian.
40. Tsai J, Grant AM, Soucie JM, Helwig A, Yusuf HR, Boulet SL, et al. Clustering Patterns of Comorbidities Associated with In-Hospital Death in Hospitalizations of US Adults with Venous Thromboembolism [Internet]. Int J Med Sci. 2013 Aug 19; 10(10): 1352–60. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753416.
41. Martinez CH, Han MK. Contribution of the environment and comorbidities to chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. Med Clin North Am. 2012;96(4):713–27.
42. Blozik E, HBussche H, Gurtner F, Schafer I, Scherer M. Epidemiological strategies for adapting clinical practice guidelines to the needs of multimorbid patients [Internet]. BMC Health Serv Res. 2013 Sep 16; 13(1): 352. Available from: www.biomedcentral.com/1472-6963/13/352.
43. Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, Salerno F, Pasina L, Franchi C, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. Eur J Intern Med. 2011 Dec;22(6):597–602.
44. Liu J, Huang Z, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. Kidney Int. 2010 Jan;77(2):141–51.
45. Nielsen RB, Ulrichsen SP. The new comorbidity index: A development and validation study. Part I – Theory. [master's thesis]. Aalborg: Aalborg University. 2010. 95 p.
46. Nielsen RB, Ulrichsen SP. The new comorbidity index: A development and validation study. Part II – Data Analysis [master's thesis]. Aalborg: Aalborg University; 2010. 110 p.
47. Jakovljevic M, Ostojic L. Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other [Internet]. Psychiatr Danub. 2013;25(1):18–28. Available from: http://www.hdbp.org/psychiatria_danubina/pdf/dnb_vol25_sup1/dnb_vol25_sup1_18.pdf.
48. Petrik EA. [Features polymorbidity in somatic patients]. [The dissertation abstract of candidate of medical science]. Moscow: Moscow State Medical Stomatologic University; 2011. 24 p.
49. Akushevich I, Kravchenko J, Ukraintseva S, Arbeevev K, Kulminski A, Yashin AI. Morbidity risks among older adults with pre-existing age-related diseases. Exp Gerontol. 2013 Sep 21;48(12): 1395–401.
50. Schafer I. Does Multimorbidity influence the occurrence rates of chronic conditions? A claims data based comparison of expected and observed prevalence rates [Internet]. PLoS One. 2012; 7(9): 1–8. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444489/pdf/pone.0045390.pdf.