

Прогноз динамики полиморбидной патологии

Федорович Г. В.

д.физ.-мат.н., технический директор

ООО «НТМ-Защита», Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Федорович Геннадий Викторович; **e-mail:** fedorgv@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Унифицированный методологический подход предлагается для описания нозологической структуры полиморбидности, систематизации ее клинических и эпидемиологических свойств и закономерностей, а также ассоциированных с ней явлений. Для описания на феноменологическом уровне картины формирования результирующей статистики полиморбидности в популяции используется вероятностная модель. В основу модели заболеваемости в популяции положена эргодическая гипотеза. Результаты имеют смысл средних по ансамблю. Микроскопические (внутренние) состояния системы могут принимать все возможные значения, совместимые с заданными значениями макроскопических (внешних) параметров. Из всех возможных микроскопических состояний, с максимальной вероятностью реализуются те, которые имеют наибольший статистический вес. Реальная система определяет блок-схему модели. Отображаются те аспекты системы, которые соответствуют задачам исследования. Прямая задача – составление эпидемиологической картины по клиническим параметрам заболевания. Обратная задача – формирование индивидуального (клинического) описания нозологии по эпидемиологическим (средним по популяции) данным. Для сопоставления теоретических результатов с наблюдениями предлагается специальный метод линейной регрессии вероятности состояния. Тест позволяет оценить параметры реального распределения. Адекватность модели проверяется при ее «подгонке» к данным наблюдений. Параметры подгонки рационально характеризуют полиморбидную патологию – структуру и уровень заболеваемости.

Ключевые слова: полиморбидность, моделирование, статистика, эргодическая гипотеза, линейная регрессия

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-1-56-76

Для цитирования: Федорович Г. В. Прогноз динамики полиморбидной патологии. *Медицина* 2023; 11(1): 56-76.

Введение

В связи с появлением новых методов лабораторной и инструментальной диагностики и компьютерных аналитических технологий современная медицина выходит на качественно новый этап развития. Один из результатов этого – выявление массового характера полиморбидной/коморбидной патологии, т.е. сосуществования у одного человека двух и более хронических заболеваний [1]. Это становится проблемой современной медицины, так как обуславливает сложность диагностики, лечения, реабилитации, профилактики (нет единого причинного фактора или фактора риска) и прогноза основных видов патологии. В

то же время при своевременной диагностике и соблюдении алгоритмов оказания медицинской помощи патология поддается коррекции и лечению.

Данные о распространенности полиморбидности значительно варьируют и существенно зависят от параметров выборки (пациенты врача общей практики или специализированной клиники, пол больных, возраст, использование в исследованиях разных классификаторов болезней), но в целом отмечается увеличение со временем случаев выявления полиморбидной патологии.

Общие характеристики полиморбидности хорошо изучены и описаны [2,3]. Соответствующие данные, касающиеся полиморбидности, представлены во множестве обзоров. Показано, что полиморбидность связана с более высокими показателями смертности, инвалидности, с побочными эффектами лечения, с повышенным использованием ресурсов системы здравоохранения, а также с более низким качеством жизни. Однако большинство исследований – это эпидемиология, превращающаяся в этом случае из способа научного познания явления полиморбидности в средство сбора разрозненных данных о нем. Исследования сводятся к статистической обработке результатов опросов пациентов или автоматизированному извлечению данных о заболеваниях из больших баз медицинских записей или баз страховых случаев. Наборы данных на основе кодов болезней не обязательно приводят к решениям, актуальным при оказании медицинской помощи [4]. Они, в частности, могут привести к переоценке или недооценке болезней. Например, один и тот же код болезни может относиться к пациентам с тяжелыми нарушениями, снижением качества жизни или интенсивной потребностью в физиотерапии.

Реально врачи сталкиваются с болезнью не в неких обобщенных формах, а в индивидуальных ее проявлениях у конкретных больных. Назрела необходимость в разработке новых клинических рекомендаций для обследования больных с множественными хроническими заболеваниями, на которые могли бы опираться практические врачи при персонифицированном подходе к лечению пациентов с полиморбидной патологией. Индивидуальный подход к больному (персонализация лечения) диктует необходимость глубокого понимания генеза основного и сопутствующих заболеваний, их причинной и патогенетической связи, их комплексной диагностики.

В клинической практике для персонификации диагнозов используется множество шкал и индексов, таких как система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), индексы коморбидности Charlson, Kaplan-Feinstein, индекс сосуществующих болезней ICED (Index of Co-Existent Diseases), гериатрический индекс коморбидности GIC (Geriatric Index of Comorbidity), индекс FCI (Functional Comorbidity Index), показатель функциональной коморбидности и др. Каждый из индексов имеет свои преимущества и недостатки и используется в разных клинических ситуациях. Однако, в работе [5] показано, что анализ коморбидного статуса с помощью наиболее востребованных международных шкал оценки коморбидности может привести к принципиально различным результатам. Их неоднозначность и

противоречивость в определенной степени затрудняет суждение об истинной тяжести состояния больного и осложняет назначение рациональной фармакотерапии имеющихся у него заболеваний. С подобными трудностями ежедневно сталкивается любой клиницист, независимо от клинического опыта и осведомленности в области медицинской науки.

В отечественном здравоохранении в качестве индекса полиморбидности используется предложенный Лазебником [2] индекс – количество нозологических форм заболеваний у одного больного. При этом персонифицированные оценки полиморбидной патологии основываются на клинических рекомендациях [6], предназначенных для того, чтобы стать повседневным настольным справочником, к которому обращаются в ситуациях возникновения конкретных клинических проблем, связанных с ведением коморбидных пациентов. Используются следующие основные формы представления материалов: таблицы с критериями тех или иных состояний, диагностические тесты, лечебно-диагностические протоколы, блок-схемы и алгоритмы, пошагово описывающие последовательный процесс принятия решения.

Для дальнейшего стоит отметить, что и эпидемиологические и клинические подходы используют статистические показатели. Последние разделяются на индивидуальные и сводные в зависимости от охвата единиц исследуемой совокупности. Индивидуальные показатели характеризуют отдельный объект (отдельную единицу совокупности) и соотносятся с клиническим подходом. Сводные показатели соотносятся с эпидемиологическим подходом. Для перехода к сводным (эпидемиологическим) показателям от индивидуальных (клинических) показателей достаточно просуммировать последние с учетом их статистических весов [7]. Решение обратной задачи (переход от эпидемиологических показателей к индивидуальным) не столь очевидно. Оно, однако, возможно, но только в рамках статистической модели, описывающей, хотя бы на феноменологическом уровне, динамическую картину формирования нозологической структуры патологии. Требования к статистической модели определяются задачами исследования. Она не должна быть столь упрощенной, чтобы стать тривиальной, но и не должна быть столь детализированной, чтобы быть громоздкой в обращении. Модель должна быть ориентирована на решение вопросов, на которые требуется найти ответы, а не имитировать реальную систему во всех подробностях.

В практическом отношении этот подход представляет несомненный интерес, так как позволяет использовать эпидемиологические данные для работы с отдельным пациентом – для суждения о причинах заболеваний, прогнозирования течения болезни, назначения лечебных процедур и т.д.

Последующее представляет собой пример построения статистической модели явления полиморбидности. Предполагается, что ее анализ может быть перспективным для создания универсального прогностического инструмента, быстро и удобно оценивающего структуру, тяжесть и возможные последствия полиморбидности с целью проведения

адекватного лечения и реабилитации [8]. Одновременно появляется возможность улучшить компьютерное хранение и обработку медицинской информации.

Последовательность и структура изложения

Построение статистической модели предваряется проверкой возможности статистического подхода к описанию явления полиморбидности. Само по себе это неочевидно и тест (сопоставление теоретических и натуральных данных) нетривиален.

Для описания нозологической структуры использовалась Марковская модель случайных блужданий, однако результат – распределение индекса полиморбидности – оказался слишком «гибким». Его можно «подогнать» под широкий класс натуральных данных. Поэтому реально не модель применяется для описания реально наблюдающейся структуры, а в реальной структуре обнаруживаются признаки, характерные для модельных результатов. Для этого используется специально предложенный метод линейной регрессии (МЛРР) распределения индекса полиморбидности.

После демонстрации возможности статистического моделирования полиморбидности модель уточняется введением в рассмотрение временного шкалирования переходов между уровнями полиморбидности с различными индексами. Показано, что наблюдаемые числа заполнения уровней можно использовать для решения обратной задачи определения скоростей и времён переходов между уровнями.

Конкретные оценки времён переходов проводились на материале работы [9], в которой исследовалась коморбидность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями – и как она варьировалась в зависимости от возраста, пола и социально-экономического статуса. Использовалась статистика госпитальных эпизодов – данные клинической практики Великобритании со ссылкой на 674 британских врачей общей практики – охватывающая примерно 7% населения Великобритании в период с 2000 по 2014 годы. Оценивалась стандартизированная по возрасту и полу распространенность и 95% доверительные интервалы для 56 основных сопутствующих заболеваний у лиц с нелетальными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Для целей статистического моделирования представляют интерес приведенные в [9] распределения долей (распространенности) индексов полиморбидности по возрастным группам пациентов. Для перехода от долей к числам заполнения использовалась стандартная модель смертности Гомпертца-Мейкхама. Адекватность результатов такого перехода также проверялась на натуральных данных.

Так сконструированная и отлаженная на натуральных данных модель позволяет решить обратную задачу определения реальных времён переходов между уровнями структуры

полиморбидности. Результат представлен в виде таблицы зависимости характерных времён от возраста пациента и его индекса полиморбидности. Эти индивидуальные показатели пациента позволяют прогнозировать для него развитие полиморбидной патологии и рационализировать назначение лечебных процедур.

Все это в совокупности дает основания для разработки унифицированного стандарта описания полиморбидной патологии.

Дальнейшее представляет собой конкретизацию описанной последовательности конструирования статистической модели развития полиморбидной патологии.

1. Структура полиморбидности как результат случайных блужданий

Будем предполагать, что ухудшение здоровья с возрастом выражается в накоплении функциональных изменений в состоянии индивида. Степень выраженности таких изменений будет описываться ниже неким показателем физиологического состояния. Конкретизация смысла показателя выходит за рамки настоящей статьи, о нем не предполагается ничего, кроме того, что он существует и его рост со временем (возрастом) отражает ухудшение состояния здоровья за счет накопления неблагоприятных функциональных изменений в организме.

1.1. Оценки

Изменения состояния со временем можно описать как одномерное блуждание точки вдоль оси k со счетным числом состояний $\{k_j\}$ [10]. Будем полагать, что за некоторый интервал времени Δ возможны переходы из любого j -того состояния либо в два соседних состояния: $j+1$ или $j-1$ с вероятностями p и q соответственно, либо можно остаться в состоянии j с вероятностью $1-p-q$. То же самое можно описать как приращение за время Δ номера состояния j на случайную величину Δ_j , которая может принимать значения 0 или ± 1 с вероятностями

$$P(\Delta_{j+1} = 1) = p, P(\Delta_j = 0) = 1-p-q, P(\Delta_{j-1} = 1) = q. \quad (1)$$

Вероятности p и q характеризуют возникновение и восстановление нарушений в физиологическом состоянии организма. С возрастом или под действием внешних неблагоприятных факторов показатель k растет – меняется в сторону ухудшения состояния организма за счет накопления в организме неблагоприятных функциональных изменений. Для отражения этой тенденции следует предполагать, что $p > q$.

Если начальная координата точки $k_0 = 0$, то через n шагов координата точки будет равна

$$k_n = \sum_{j=1}^n \Delta_j \quad (2)$$

Вообще говоря, случайная величина k_n может принимать любые значения из массива $\{0, \pm 1, \pm 2 \dots \pm n\}$ (считаем координату k неограниченной в обе стороны). Чтобы координата k_n приобрела заданное значение k , точка должна сделать n_0 «нулевых» шагов, n_1 положительных и n_2 отрицательных, причем должно быть

$$n_1 - n_0 = k, \quad n_0 = n - (n_1 + n_2) \quad (3)$$

Вероятность результата $k_n = k$ определяется обобщенным биномиальным законом

$$P(k_n = k) = \sum \frac{n!}{n_0!n_1!n_2!} p^{n_1} q^{n_2} (1 - p - q)^{n_0} \quad (4)$$

где суммирование ведется по всем значениям n , удовлетворяющим условиям (3). Так как эта вероятность определяется суммой большого числа небольших слагаемых, для нее с помощью формулы Стирлинга можно получить приближенное выражение, соответствующее центральной предельной теореме. Это плотность нормального распределения вероятности со средним значением $\langle k \rangle = nv$ и дисперсией nD :

$$P(k) = \frac{1}{\sqrt{2\pi Dn}} \exp \left[-\frac{(k - \langle k \rangle)^2}{2Dn} \right] \quad (5)$$

Здесь через v и D обозначены среднее значение и дисперсия случайной величины Δ_j (на одном шаге):

$$v = p - q, \quad D = p + q - (p - q)^2 \quad (6)$$

Соответственно, через n шагов среднее значение и дисперсия случайной величины k будут определяться формулами

$$\langle k \rangle = n \cdot v, \quad D_k \equiv \langle (k - \langle k \rangle)^2 \rangle = n \cdot D = \sigma^2 \quad (7)$$

Здесь σ – стандартное (среднее квадратичное) отклонение случайной величины k .

1.2. Сопоставление с данными наблюдений

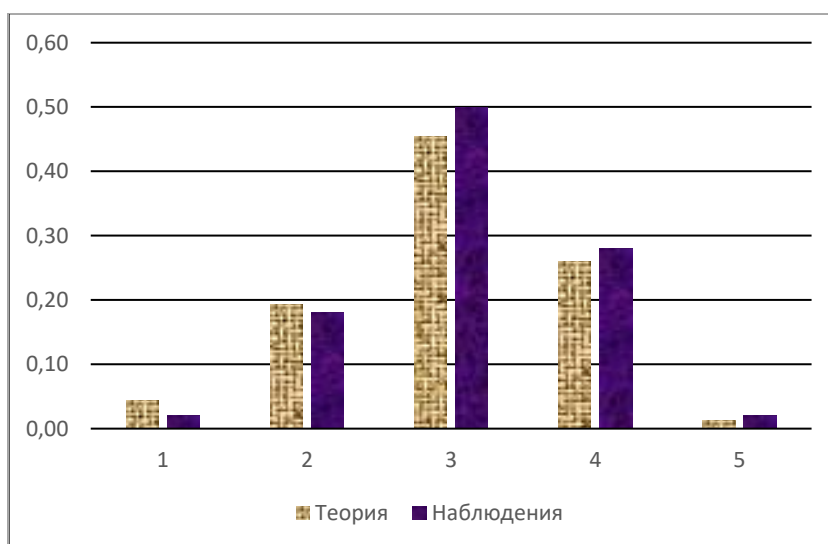
Результат (5) получен при вполне общих предположениях о динамике развития заболевания и на этом основании может считаться справедливым для многих вариантов нозологической структуры. В рассматриваемом здесь случае применения статистического

подхода к структуре полиморбидности важно удостовериться в его адекватности для описания реальной ситуации.

Как минимум, следует сопоставить теоретические результаты с данными наблюдений. Такое сопоставление показано на рис.1 для данных наблюдений, приведенных в работе [11]. Даны результаты расчетов (Теория) и натуральных исследований (Наблюдения) индекса полиморбидности (количество нозологий у одного больного). Значения индекса 1: нет заболеваний; 2: 1-2; 3: 3-6; 4: 6-9; 5: более 9 заболеваний.

Видно неплохое совпадение теоретического результата (5) с натурными данными [11]. Следует заметить, что распределение (5) определяется двумя параметрами (6) и результаты, приведенные на рис.1, в некоторой мере отражают «пластичность» формулы (5). Существует, однако, и более «жесткий» способ проверки соответствия найденного распределения вероятности (5) индекса полиморбидности натурным данным.

Рис.1. Распределение (%) индекса полиморбидности (теория и наблюдения).



1.3. Регрессионный метод анализа реальных распределений индекса полиморбидности

Предлагаемый ниже метод проверки адекватности распределения (5) основан на характерной особенности распределения – возможности линеаризации зависимости логарифма вероятности от квадрата разности реального числа k нозологий и потенциально самого вероятного числа $\langle k \rangle$. Эта особенность распределения (5) непосредственно проверяется по результатам наблюдений за уровнем заболеваемости и позволяет оценить

параметры реального распределения. Такой способ анализа натуральных данных ниже назван методом линейной регрессии распределения (МЛРР).

Преобразуем формулу (5), вводя новую переменную $x = (k - \langle k \rangle)^2$. Получим

$$P(k) = \frac{N_0}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left\{-\frac{x}{2\sigma^2}\right\} \quad (8)$$

Распределение (8) имеет характерную особенность, которую можно обнаружить (или не обнаружить, если результат (5) неверен) на данных реальных наблюдений. Именно, логарифм плотности распределения, т.е. величина

$$F = \ln[P(k)] = -\ln[\sqrt{2\pi}\sigma] - \left(\frac{x}{2\sigma^2}\right) \quad (9)$$

должна быть линейной функцией переменной x . Такое преобразование можно назвать линейной регрессией распределения. Обе половины (относительно медианы) распределения (9) должны лежать на одной и той же прямой. Более того, оба коэффициента линейной регрессии должны приводить к одному и тому же значению σ . Таким образом, МЛРР вполне надежно проверяет соответствие шаблона (5) реальному распределению данных наблюдений за больными.

Рассмотрим с этой точки зрения результаты натуральных исследований индекса полиморбидности, приведенные в работе [11]. Они получены при анализе заболеваемости неинфекционной патологией 133 лиц пожилого и старческого возраста. Существуют веские основания относить к такой патологии возрастную полиморбидность, которая представляет собой вялотекущее хроническое системное воспаление, обусловленное старением иммунной системы.

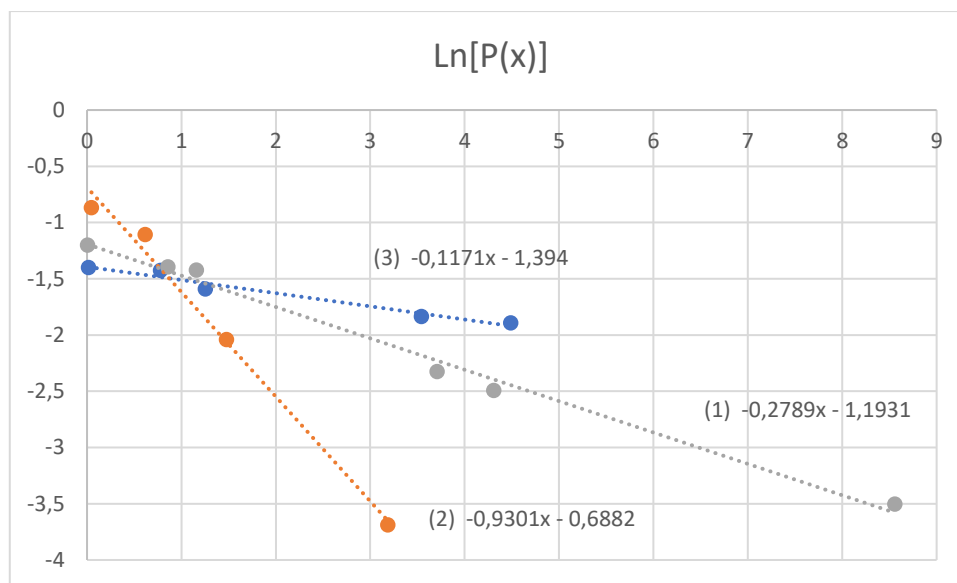
В работе [11] результаты натуральных исследований – распределение индекса полиморбидности – приведены в виде гистограммы, ниже они даны в Таблице 1.

Таблица 1. Распределение вероятности индекса полиморбидности k .

$P(k),\%$	$x = (k - \langle k \rangle)^2$	$\ln[P(k)]$
8,27	4,31	-2,11
24,06	1,16	-3,18
30,08	0,01	-3,40
24,81	0,86	-3,21
9,77	3,71	-2,28
3,01	8,56	-1,10

Результат перехода к новой функции распределения (9) от нового аргумента x показан на рис. 2, график (1). Принято $\langle k \rangle = 4,075$. Здесь же дана формула линейной регрессии функции (9).

Рис. 2. Результаты МЛРР для индекса полиморбидности.



Коэффициенты регрессии

$$\ln[\sqrt{2\pi}\sigma] = 1,193 ; \frac{1}{(2\sigma^2)} = 0,279 \quad (10)$$

Из первого уравнения получим $\sigma = 1,315$, а из второго $\sigma = 1,34$ (Среднее = 1,33). Близость двух оценок величины σ свидетельствует об адекватности статистической картины полиморбидности и о правильном выборе параметра $\langle k \rangle$.

Определение медианного значения индекса полиморбидности $\langle k \rangle$ и стандартного отклонения σ позволяет последовательно вычислить реальные величины скорости роста $v = \langle k \rangle / n$ числа нозологий и дисперсии $D = \sigma^2 / n$. Получено $v = 0,509$ и $D = 0,220$. Далее можно оценить вероятность (на принятом временном шаге) заболеть $p = 0,5 \cdot (D + v + v^2) = 0,49$ и вероятность остаться здоровым $1 - p - q = 0,52$. Вероятность выздороветь q пренебрежимо мала (в пределах погрешности измерений).

На рис. 2 приведен еще один результат МЛРР (график (2)), для распределения индекса полиморбидности, полученного в существенно отличающихся от [11] условиях. Этот результат получен в [12] при наблюдении за шахтерами с патологией периферической нервной системы и костно-мышечной системы, то есть речь идет о полиморбидности профессиональных заболеваний (ПЗ). В этой области появляется очевидное дополнительное обстоятельство – вредные производственные факторы (ВПФ). В возникновении ПЗ каждый ВПФ (пыль, шум, физическая перегрузка, переохлаждение, аллергены и др.) с его интенсивностью и длительностью воздействия является ведущим при полиэтиологичности болезни. При этом на организм работающего во вредных и опасных условиях труда, как правило, влияют одновременно несколько ВПФ. Каждый вид

ВПФ дает свою характерную нозологию, что может приводить к формированию сочетанной патологии как ответной реакции организма на множественное воздействие [13].

Несмотря на, возможно, отличную природу полиморбидных ПЗ, здесь также можно использовать методы математической статистики. В частности, распределения (5) и (8) индексов полиморбидности описывают и ситуацию с ПЗ. Это обстоятельство позволяет использовать МЛРР для оценки параметров распределений индексов полиморбидности ПЗ.

Согласно работе [13], из 1591 больных с профессиональными заболеваниями и сопутствующими полипатиями мононозология отмечалась лишь в 5% и бинозология – в 13% случаев. Наибольшей была доля лиц с тремя сопутствующими заболеваниями (42%), на втором месте находились лица с четырьмя сопутствующими заболеваниями (33%). Доля лиц с числом сопутствующих заболеваний свыше 5 составила 2,5%.

Графическая иллюстрация этих результатов для функции распределения (9) в зависимости от аргумента x приведена на рис. 2, график (2). К этому графику дана формула линейной регрессии функции (9). Коэффициенты регрессии

$$a = \frac{1}{(2\sigma^2)} = 0,93; b = \text{Ln}[\sqrt{2\pi}\sigma] = 0,69 \quad (11)$$

Из первого уравнения получим $\sigma = 1/(2*a)^{1/2} = 0,733$, а из второго $\sigma = \exp(b)/(2\pi)^{1/2} = 0,794$ (Среднее = 0,764). Соответственно, при $n \approx 6$; $v \approx 0,643$ и $D = 0,117$. Далее вычисляется вероятность (на принятом временном шаге) заболеть $p = 0,59$ и вероятность остаться здоровым $1 - p - q = 0,47$. Вероятность выздороветь q здесь также пренебрежимо мала (в пределах погрешности измерений) как и в целом по популяции (см. выше).

Поучительно сопоставить эти результаты с полученными выше [11] для общесоматических полиморбидных заболеваний лиц пожилого и старческого возраста. В [11] вероятность заболевания была оценена как $p = 0,49$, что заметно меньше, чем $p = 0,59$ для ПЗ. Рост вероятности p , по-видимому, связан с более интенсивным воздействием ВПФ на организм работника, чем возрастное хроническое системное воспаление. Результат может показаться тривиальным, важно, однако, что он рационален, то есть он дает количественную оценку, критерии его обоснованности можно рационально сформулировать и оценить. Фактически здесь нет места для произвольных характеристик явления или их субъективных оценок, сводящих на нет результаты многих довольно трудоемких исследований.

2. Временное шкалирование

Приведенные выше данные по статистической структуре полиморбидности не содержат практически важной информации о скорости развития заболеваний, то есть о характерных временных масштабах явления. Несмотря на то, что эти параметры составляют часть вероятностной модели и могут оцениваться в рамках статистического подхода, они более индивидуализированы чем рутинные эпидемиологические характеристики явления. Прогноз для конкретного пациента определенного возраста с определенным набором нозологий срока проявления следующей нозологии выходит за рамки обычных эпидемиологических задач. Для этого, однако, необходимо использовать более подробное описание явления полиморбидности.

2.1. Характерные временные масштабы

Некоторые наводящие соображения о временной шкале, характеризующей развитие полиморбидности, можно почерпнуть из принятых шкал оценки ее уровня. На сегодняшний день существует около десятка таких шкал. Основная цель их разработки заключается не столько в уточнении наличия полиморбидности, сколько в определении тяжести заболевания и прогноза. Общеизвестным и широко используемым среди врачей является индекс Charlson (1987 г.) [12]. При его расчете суммируются баллы от 0 до 40, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста: 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т.д. Последнее можно интерпретировать как возможность соотношения появления новой нозологии с десятью годами увеличения возраста.

Непосредственные заключения о динамике развития полипатий приведены, например, в работе [15]. Установлена линейная зависимость между возрастом обследованных и ростом распространенности (prevalence) полинозологий. В работе [16] отмечается, что статистически значимый рост полиморбидности начинается с 19 лет. Для возраста 80 лет характерное число нозологий ≈ 6 . Отсюда следует шкала скорости роста числа нозологий $\approx 6/60 = 1/10$ в год, то есть, тот же масштаб времени 10 лет.

Близкие результаты можно получить, если принять во внимание, что согласно данным разд. 1.3 вероятность заболеть на каждом шаге блуждания по оси k составляет $\approx 0,5$. К заболеванию приводят два шага ($\Delta k = 2$) и на это уходит 10 лет. Иными словами, каждый шаг ($\Delta k = 1$) занимает 5 лет.

Практически всегда отмечается рост индекса мультиморбидности (ИММ – введенный в [17] термин – число нозологий на одного человека) с возрастом пациентов. До возраста 35 ÷ 45 лет накапливается число заболеваний, возможно и не проявляющихся внешне. В дальнейшем, с возрастом наблюдается склонность к прогрессирующим патологическим процессам, особенно хроническим, снижаются возможности адаптации к экзогенным и

эндогенным воздействиям. Симптомы заболеваний становятся явными. На это указывают результаты большинства исследований.

Подробное описание нозологической структуры полиморбидности приведено, например, в работе [18]. Имеет смысл выразить ее результаты в системе эпидемиологических понятий.

2.2. Определения. Популяция в целом

Обозначим через $N(\tau) \cdot d\tau$ число человек в исследуемой популяции, в возрастном диапазоне от τ до $\tau + d\tau$. Возрастная динамика популяции описывается уравнением:

$$N(\tau + d\tau) - N(\tau) = -\mu(\tau) \cdot N(\tau) \cdot d\tau \quad (12)$$

или, в дифференциальном виде

$$(dN/d\tau) \cdot d\tau = -\mu(\tau) \cdot N(\tau) \cdot d\tau \quad (13)$$

Здесь $\mu(\tau)$ – скорость смертности в зависимости от возраста. Решение уравнения (13) имеет вид

$$N(\tau) = N_0 \cdot \exp(-\int_0^\tau \mu(\tau) \cdot d\tau) \quad (14)$$

где обозначено $N_0 = N(\tau = 0)$. Соответственно, число членов популяции в возрасте от 0 до τ будет

$$M(\tau) = \int_0^\tau N(\tau) \cdot d\tau \quad (15)$$

Отсюда: $M(\infty)$ – полная численность исследуемой популяции. С учетом (15) можно дать другое определение $N(\tau)$ – это поток членов популяции, пересекающих границу τ возрастного диапазона. Величина N_0 – это поток рождений, то есть число рождений в единичный возрастной интервал при $\tau = 0$.

Детализируем описание состава популяции по индексу полиморбидности (по числу k полиморбидных заболеваний у отдельного человека). Именно, введем $p_k(\tau) \cdot d\tau$ – число пациентов с k заболеваниями в возрастном диапазоне от τ до $\tau + d\tau$.

Изменения состава с возрастом определяются скоростями перехода λ_k из группы с k заболеваниями в группу с $k+1$ заболеванием. Можно записать аналог уравнения (13) для $p_k(\tau)$:

$$dp_k/d\tau = \lambda_{k-1} \cdot p_{k-1} - (\mu + \lambda_k) \cdot p_k \quad (16)$$

Первое слагаемое в правой части – скорость пополнения фракции с k заболеваниями за счет членов популяции с $k-1$ заболеваниями, а второе – убыль числа пациентов с k заболеваниями за счет общей смертности μ^*p_k и перехода их во фракцию с $k+1$ заболеваниями $\lambda_k^*p_k$.

2.3. Прямая и обратная задачи определения нозологической структуры популяции

Прямая задача предполагает знание коэффициентов μ и λ в уравнениях (16). Сами уравнения можно решать последовательно для нарастающих номеров k . По смыслу $p_0(\tau = 0) = N_0$, следовательно

$$p_0(\tau) = N_0 * \exp\{-\int_0^\tau [\mu(\tau) + \lambda_0] * d\tau\} \quad (17)$$

Для всех последующих индексов ($k = 1, 2, \dots$) имеем:

$$p_k(\tau) = \lambda_{k-1} * \int_0^\tau p_{k-1}(\tau') \exp\{-\int_0^\tau [\mu(\tau'') + \lambda_k] * d\tau''\} d\tau' \quad (18)$$

Для решения обратной задачи необходимо знание потоков $p_k(\tau)$ для всех фракций ($k = 0, 1, 2, \dots$) популяции. Целесообразно при этом перейти к дискретному представлению потоков, как это принято в демографических исследованиях. Именно, при использовании уравнений (16) будем считать, что τ меняется дискретно с шагом Δ , и заменим производную в левой части на отношение конечных разностей:

$$p_k(\tau+\Delta) - p_k(\tau) = \Delta * [\lambda_{k-1} * p_{k-1}(\tau) - (\mu(\tau) + \lambda_k) * p_k(\tau)] \quad (19)$$

Для $k = 0$ слагаемое $\lambda_{k-1} * p_{k-1}(\tau)$ отсутствует, имеем:

$$\lambda_0 = [1 - p_0(\tau+\Delta) / p_0(\tau)] / \Delta - \mu(\tau) \quad (20)$$

Для следующих значений индекса ($k = 1, 2, \dots$) имеем:

$$\lambda_k = [1 - p_k(\tau+\Delta) / p_k(\tau)] / \Delta + \lambda_{k-1} * p_{k-1}(\tau) / p_k(\tau) - \mu(\tau) \quad (21)$$

2.4. Результаты натуральных исследований нозологической структуры

К настоящему времени выполнено большое количество исследований нозологической структуры заболеваний в различных группах людей. Частично они обсуждались выше в п.2 и п.3. Представляют интерес более подробные результаты, полученные, например, в работе [18].

Использовались данные, полученные от 674 британских врачей общей практики. Они охватывают примерно 7% населения Великобритании, всего 4 198 039 человек в возрасте от 16 до 113 лет. В качестве индикаторного заболевания были отобраны 229 205 случаев несмертельных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты оцифровки диаграммы долей полиморбидных форм даны ниже (табл. 2).

Таблица 2. Доля (%) v_k больных с k заболеваниями в возрастных (годы) интервалах ($\tau, \tau+\Delta$)

Возраст τ	$k = 0$	$k = 1$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 4$	$k \geq 5$
< 20	40,2	16,5	13,4	15,6	7,1	7,1
20-29	30,4	25	21,5	12,1	5,5	5,5
30-39	23,7	24,3	20,9	13,6	7,6	9,8
40-49	18,3	22,7	20,7	15,2	10,3	12,8
50-59	14	20,8	20,3	16,4	11,5	17
60-69	9,4	17,8	20	17,6	13,3	22,1
70-79	6,5	14,4	18,5	17,6	14,7	28,3
80-89	4,7	11,3	16,2	17,4	16	34,3
> 90	4,8	11,8	17,2	17,8	15,8	32,7

Эти данные вполне типичны для эпидемиологического подхода к явлению. В эпидемиологии доля v_k больных обозначается как «распространенность» (prevalence).

Данные о долях v_k больных с k заболеваниями в различных возрастных группах дают возможность отследить формирование интегрального по возрасту распределения больных по индексу полиморбидности. Используя обозначения, введенные в п.1.3, имеем:

$$P(k) = \int_0^{\infty} p_k(\tau) * d\tau \quad (22)$$

Для работы схемы, предложенной в п.2.3, доли v_k больных необходимо перевести в числа p_k пациентов. Очевидно, что

$$p_k(\tau) = v_k(\tau) * N(\tau) \quad (23)$$

Функция $N(\tau)$ рассчитывается по формуле (14), в которой для расчета $\mu(\tau)$ можно использовать, например, модель Гомпертца-Мейкхама [19]:

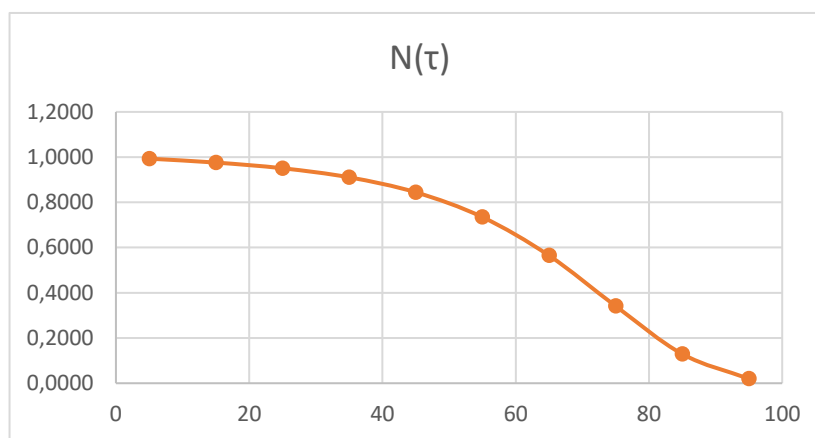
$$\mu(\tau) = a + b * \exp [c * \tau] \quad (24)$$

При измерении возраста в годах (в диапазоне 40 ÷ 100 лет)

$$a = 0,000838; b = 0,000461; c = 0,06654 \quad (25)$$

График зависимости $N(\tau)$ приведен на рис. 3.

Рис.3. Распределение пациентов по возрастам в модели Гомпертца-Мейкхэма.



Несмотря на то, что парциальные распределения $p_k(\tau)$ не удовлетворяют условию линейной регрессии, как оно определено в п. 1.3, этому условию должен подчиняться интеграл $P(k)$. В приближении дискретных возрастных интервалов интеграл (23) следует заменить суммой чисел p_k пациентов в возрастных интервалах Δ . Результат в табл. 3.

Таблица 3. $p_k(\tau) \cdot d\tau$ – нормированные на 1 числа пациентов с k заболеваниями в возрастных (годы) интервалах $(\tau, \tau+\Delta)$

Возраст	$P(\tau)$	$k = 0$	$k = 1$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 4$	$k \geq 5$
< 20	0,9759	0,3923	0,1610	0,1308	0,1522	0,0693	0,0693
20-29	0,9507	0,2890	0,2377	0,2044	0,1150	0,0523	0,0523
30-39	0,9107	0,2158	0,2213	0,1903	0,1239	0,0692	0,0892
40-49	0,8443	0,1545	0,1917	0,1748	0,1283	0,0870	0,1081
50-59	0,7346	0,1028	0,1528	0,1491	0,1205	0,0845	0,1249
60-69	0,5648	0,0531	0,1005	0,1130	0,0994	0,0751	0,1248
70-79	0,3414	0,0222	0,0492	0,0632	0,0601	0,0502	0,0966
80-89	0,1292	0,0061	0,0146	0,0209	0,0225	0,0207	0,0443
> 90	0,0197	0,0009	0,0023	0,0034	0,0035	0,0031	0,0064

Адекватность трансформации натуральных данных (табл. 2) в данные (табл. 3) для решения задачи (п. 2.3) о скоростях перехода с уровня на уровень в структуре полиморбидной нозологии можно проверить также с помощью МЛРР, как это было сделано в п. 1.3. Реально этот переход дает возможность отследить процесс формирования индекса полиморбидности (по [2]). Он сводится к суммированию чисел пациентов на определенном уровне полиморбидности k по всем возрастным диапазонам.

Соответствующий результат суммирования (по колонкам табл. 3) приведен в табл. 4.

Таблица 4. Суммарные (по всем возрастным интервалам) числа пациентов с k заболеваниями

$k =$	0	1	2	3	4	$\square 5$
$\Sigma k =$	0,3397	0,5111	0,5243	0,4343	0,3205	0,5051

Результат применения МЛРР к этим данным представлен на рис. 2 графиком (3). Также, как и выше, близость к линейной зависимости логарифма вероятности $P(k)$ от квадрата разности $x = (k - \langle k \rangle)^2$ свидетельствует об адекватности процедуры (23) трансформации данных по долям $v_k(t)$ в числа $p_k(t)$ пациентов в возрастных интервалах.

Данные таблицы 3 позволяют методом, описанном выше в п. 2.3 определить скорости перехода λ_k из группы/уровня с k заболеваниями в группу/уровень с $k+1$ заболеванием. Обратные величины $T_k = 1/\lambda_k$ дают характерные времена таких переходов. Они приведены в табл. 5.

 Таблица 5. Масштабы времен перехода $T_k = 1 / I_k(t)$

Возраст	$k = 0$	$k = 1$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 4$	$k \square 5$
30-39	35,9	24,7	18,1	12,2	8,3	13,7
40-49	30,8	21,6	15,3	10,5	6,9	9,9
50-59	21,5	15,4	11,0	7,7	5,1	7,5
60-69	18,3	12,8	8,8	5,9	3,9	5,7
70-79	15,2	10,4	7,1	4,8	3,2	4,7
80-89	14,1	9,4	6,5	4,4	3,0	4,3

Здесь опущены строки, относящиеся к небольшим возрастам, так как до возраста 30-40 лет болезни старения не проявляются (см. п. 2.1). В общем, полученные результаты демонстрируют вполне разумную тенденцию: времена роста индекса полиморбидности убывают с возрастом и с количеством уже накопленных заболеваний. Небольшой рост масштабов времени в последней колонке таблицы объясняются тем, что число объединенных в ней заболеваний больше одного. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что у пациентов старших возрастных групп масштабы T_k времени роста нозологий становятся меньше, чем длительности Δ возрастных интервалов группирования пациентов. Это снижает достоверность результатов и требует большей детализации натуральных данных.

Следует заметить, что факт «старшие возрастные группы, как правило, имеют более высокую долю множественных сопутствующих заболеваний, чем более молодые возрастные группы» был отмечен и авторами работы [18], однако приведенные выше количественные данные по временным масштабам переходов конкретизируют и уточняют качественное заключение авторов [18].

Результат, приведенный в таблице 5, рационален, то есть его обоснованность можно оценить, можно сформулировать критерии обоснованности, можно (как это сделано выше) их содержательно обсуждать и уточнять. Фактически здесь нет места произвольности характеристик явления или их субъективным оценкам, сводящим на нет результаты многих довольно трудоемких исследований.

Для практики важно, что данные таблицы 5 позволяют индивидуализировать клинический подход к полиморбидному пациенту. Зная его возраст, достаточно определить количество его нозологий, чтобы оценить время проявления следующего заболевания. Очевидно, что еще важнее предсказывать вид заболевания. Предлагаемая модель, в принципе, позволяет это сделать с определенной вероятностью. Однако для этого необходимы данные типа приведенных в Таблице 5, но дифференцированные по видам заболеваний. При наличии таких данных в уравнениях п.п. 2.2 – 2.3 следует перейти от скалярных коэффициентов λ к матричным. Соответственно, кинетические уравнения (16) заменятся на уравнения Чепмена-Колмогорова [20] для плотностей переходов.

Заключение

Предложена статистическая модель развития полиморбидности, описывающая на феноменологическом уровне картину формирования результирующей структуры полиморбидности в популяции.

1. Показана пригодность такой модели для количественного описания натуральных результатов реальных исследований. Модель обеспечивает унифицированный методологический подход к описанию нозологической структуры полиморбидности, к систематизации ее клинических и эпидемиологических свойств и закономерностей, а также к ассоциированным с нею явлениям. Это позволяет проводить сравнения различных ситуаций развития полиморбидности.

2. Началось с демонстрации приемлемости Марковской модели случайных блужданий для описания нозологической структуры полиморбидности. Особенность в том, что не модель используется для описания реально наблюдающейся структуры, а в реальной структуре обнаруживаются признаки, характерные для модельных результатов. Для этого используется специально созданный метод линейной регрессии (МЛРР) распределения заболеваний.

3. После того, как пригодность статистического моделирования продемонстрирована на реальных/натурных данных, она уточняется введением в рассмотрение временного шкалирования переходов между уровнями структуры полиморбидности с различными индексами (по Лезебнику). Числа заполнения уровней используются для решения обратной задачи определения скоростей переходов между уровнями.

Натурные данные [18] дают распределения заболеваний по возрастным группам пациентов. Для перехода от долей к числам заполнения привлекается информация о стандартном распределении Гомпертца-Мейкхама численностей пациентов по возрастным группам. Адекватность результатов такого перехода также проверяется на натурных данных.

4. Детализация статистической структуры полиморбидности позволяет оценить скорости (характерные временные масштабы) развития последовательных заболеваний. В этой части вероятностная модель полиморбидности позволяет ставить и решать прямую и обратную задачи: по индивидуальным показателям определить среднестатистические (эпидемиологические) характеристики заболеваний, а с другой стороны – для конкретного пациента определенного возраста с определенным набором нозологий прогнозировать срок проявления следующей нозологии.

5. По натурным данным определяются реальные временные шкалы переходов между уровнями структуры полиморбидности. Результаты представлены в виде таблицы зависимости характерных времен переходов от возраста пациента и его индекса полиморбидности. Эти индивидуальные показатели пациента позволяют прогнозировать развитие полиморбидной патологии и рационализировать назначение лечебных процедур.

6. Результаты анализа вероятностной модели развития полиморбидности можно использовать для разработки унифицированного стандарта описания полиморбидной патологии. Он, как и сама модель (в частности – критерии ее обоснованности) допускает содержательное обсуждение и уточнение. Уже на настоящем этапе проявляются общие требования к исследованиям – что следует регистрировать и как анализировать данные.

Литература

1. Бабанская Е.Б., Меньшикова Л.В., Меньшиков М.Л. Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике врача-кардиолога. *Медицина* 2017; 5(4): 45-57, doi: 10.29234/2308-9113-2017-5-4-45-57
2. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И., Основная проблема гериатрии – множественность болезней у пожилого больного. *Клиническая геронтология* 2019; 24(1-2): 4-9, doi: 10.26347/167-2499201901-02004-009
3. Ларина В.Н., Самородская И.В., Глибко К.В., Головки М.Г. Комплексная патология: терминология, оценка тяжести состояния пациентов и возможный подход к их ведению. *Клиническая геронтология* 2019; 25(1-2): 49-57, doi: 10.26347/1607-2499201901-02049-057
4. Boyd C.M., Darer J., Boult C., Clinical practice guidelines and quality of care for older patients. *JAMA* 2005; 294(6): 716-724, doi: 10.1001/jama.294.6.716
5. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380(9836): 37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2

6. Оганов Р.Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2019;18(1): 5-66, doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 4
7. Федорович Г.В. Рациональная эпидемиология профессиональных заболеваний (Модели и методы). Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2014. ISBN: 978-3-639-82722-4
8. Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Полиморбидность: Закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016; 15(4): 4-9. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-4-9
9. Tran J., Norton R., Conrad N., Rahimian F., Canoy D., Nazarzadeh M., et al. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2018; 15(3): e1002513, doi: 10.1371/journal.pmed.1002513
10. Федорович Г.В. Рациональная диагностика профессиональных заболеваний (Концепции и приложения). Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2021: ISBN: 978-620-2-38251-9
11. Попов С.В., Бокова С.И. Особенности полипатий у лиц пожилого и старческого возраста. Актуальные проблемы полипатий в клинической и профилактической медицине. Сб. науч. тр. Челябинск: Южно-Уральский ГМУ, 2013. С. 189.
12. Шпагина Л.Н. Полипатии у шахтеров с патологией периферической нервной системы и костно-мышечной системы: формирование и особенности структуры. *Фундаментальные исследования* 2012; (8-1): 190-192.
13. Суворов В.Г. Медико-биологические основы оценки сочетанного влияния производственной среды и трудового процесса на организм человека *Дисс. на соискание ученой степени д.м.н.*, М., 2004. 277 с.
14. Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Disease* 1987; 40: 373-383.
15. Шамурова Ю.Ю., Калев О.Ф., Болотов А.А., Празднов А.С., Колесникова А.А. Проблема полипатии в сельской популяции. *Современные проблемы науки и образования* 2012; (3): 38.
16. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т., Дзахова С.Д., Хавинсон В.Х. Полиморбидность в гериатрии. *Практическая онкология* 2015; 16(3): 83-92.
17. Петрик Е.А. Особенности полиморбидности у соматических больных, Автореферат дисс. на соискание ученой степени к.м.н. М., 2011. 24 с.
18. Tran J., Norton R., Conrad N., Rahimian F., Canoy D., Nazarzadeh M., Rahimi K. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2018; 15(3): e1002513? doi: 10.1371/journal.pmed.1002513
19. Бутов А.А., Шабалин А.С., Коваленко А.А. Математическая модель многостадийного старения адаптивных систем. *Фундаментальные исследования* 2015; (9-2): 219-222.
20. Корн Г.А., Корн Т.М. Справочник по математике для ученых и инженеров. М.: Наука, 1974. С. 804.

Prediction of the Dynamics of Polymorbid Pathology

Fedorovitch G. V.

Doctor of Physics and Mathematics, Technical Director

LLC "NTM-Zashchita" Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Fedorovitch Gennady; **e-mail:** fedorgv@gmail.com

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

A unified methodological approach is proposed to describe the nosological structure of polymorbidity, to systematize its clinical and epidemiological properties and patterns, as well as for the phenomena associated with it. A probabilistic model is used to describe at the phenomenological level the picture of the formation of the resulting statistics of polymorbidity in a population. The ergodic hypothesis underlies the model of morbidity in the population. The results have the meaning of ensemble averages. The microscopic (internal) states of the system can take on all possible values compatible with the given values of the macroscopic (external) parameters. Of all the possible microscopic states, those that have the highest statistical weight are realized with the maximum probability. The real system defines the block diagram of the model. Those aspects of the system that correspond to the objectives of the study are displayed. The direct task is to draw up an epidemiological picture according to the clinical parameters of the disease. The inverse task is the formation of an individual (clinical) description of nosology based on epidemiological (population average) data. A special state probability linear regression method is proposed to compare theoretical results with observations. The test allows estimating the parameters of the real distribution. The adequacy of the model is checked when it is "fitted" to the observational data. The fitting parameters rationally characterize polymorbid pathology – the structure and incidence rate.

Keywords: polymorbidity, modeling, statistics, ergodic hypothesis, linear regression

References

1. Babanskaya E.B., Men'shikova L.V., Men'shikov M.L. Klinicheskaya harakteristika pacientov s arterial'noj gipertenziej v ambulatornoj praktike vracha-kardiologa. [The Clinical Characteristics of Patients with Arterial Hypertension in Cardiologist Ambulatory Practice.] *Medicina [Medicine]* 2017; 5(4): 45-57, doi: 10.29234/2308-9113-2017-5-4-45-57. (In Russ.)
2. Lazebnik L.B., Konev Yu.V., Efremov L.I., Osnovnaya problema geriatрии – mnozhestvennost' boleznej u pozhilogo bol'nogo. [The principal problem of geriatrics is the multiplicity of diseases in an elderly patient.] *Klinicheskaya gerontologiya [Clinical gerontology]* 2019; 24(1-2): 4-9, doi: 10.26347/167-2499201901-02004-009. (In Russ.)
3. Larina V.N., Samorodskaya I.V., Glibko K.V., Golovko M.G. Kompleksnaya patologiya: terminologiya, ocenka tyazhesti sostoyaniya pacientov i vozmozhnyj podhod k ih vedeniyu. [Complex pathology: terminology, assessment of the severity of the condition of patients and a possible approach to their maintenance.] *Klinicheskaya gerontologiya [Clinical gerontology]* 2019; 25(1-2): 49-57, doi: 10.26347/1607-2499201901-02049-057. (In Russ.)
4. Boyd C.M., Darer J., Boulton C., Clinical practice guidelines and quality of care for older patients. *JAMA* 2005; 294(6): 716-724, doi: 10.1001/jama.294.6.716
5. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380(9836): 37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
6. Oganov R.G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G., et al. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya. [Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms.] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]* 2019;18(1): 5-66, doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 4. (In Russ.)

7. Fedorovich G.V. Racional'naya epidemiologiya professional'nyh zabolevanij (Modeli i metody). [Rational epidemiology of occupational diseases (models and methods).] Saarbrucken: Palmarium Academic Publishing, 2014. ISBN: 978-3-639-82722-4. (In Russ.)
8. Oganov R.G., Drapkina O.M. Polimorbidnost': Zakonomernosti formirovaniya i principy sochetaniya neskol'kih zabolevanij u odnogo pacienta. [Polymorbidity: patterns of formation and principles of combination of several diseases in one patient.] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]* 2016; 15(4): 4-9. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-4-9. (In Russ.)
9. Tran J., Norton R., Conrad N., Rahimian F., Canoy D., Nazarzadeh M., et al. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2018; 15(3): e1002513, doi: 10.1371/journal.pmed.1002513
10. Fedorovich G.V. Racional'naya diagnostika professional'nyh zabolevanij (Konceptii i prilozheniya). [Rational diagnosis of occupational diseases (concepts and applications).] Saarbrucken: Palmarium Academic Publishing, 2021: ISBN: 978-620-2-38251-9. (In Russ.)
11. Popov S.V., Bokova S.I. Osobennosti polipatij u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Aktual'nye problemy polipatij v klinicheskoy i profilakticheskoy medicine. Sb. nauch. tr. [Features of polyopathies in the elderly and senile age. Actual problems of polyopathies in clinical and preventive medicine. Collection of scientific papers.] Chelyabinsk: Yuzhno-Ural'skij GMU, 2013. (In Russ.)
12. Shpagina L.N. Polipatii u shahterov s patologiej perifericheskoy nervnoj sistemy i kostno-myshechnoj sistemy: formirovanie i osobennosti struktury [Polyopathies in miners with pathology of the peripheral nervous system and the musculoskeletal system: formation and structural features.] *Fundamental'nye issledovaniya [Basic Research]* 2012; (8-1): 190-192. (In Russ.)
13. Suvorov V.G. Mediko-biologicheskie osnovy ocenki sochetannogo vliyaniya proizvodstvennoj sredy i trudovogo processa na organizm cheloveka. [Medico-biological bases for assessing the combined impact of the production environment and the labor process on the human body.] Diss. na soiskanie uchenoj stepeni d.m.n. [Doctor of Medicine Thesis.] Moscow, 2004. (In Russ.)
14. Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Disease* 1987; 40: 373-383.
15. Shamurova Yu.Yu., Kalev O.F., Bolotov A.A., Prazdnov A.S., Kolesnikova A.A. Problema polipatii v sel'skoj populyacii. [The problem of polyopathy in the rural population.] *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]* 2012; (3): 38. (In Russ.)
16. Ar'ev A.L., Ovsyannikova N.A., Ar'eva G.T., Dzahova S.D., Havinson V.H. Polimorbidnost' v geriatрии. [Polymorbidity in geriatrics.] *Prakticheskaya onkologiya [Practical Oncology]* 2015; 16(3): 83-92. (In Russ.)
17. Petrik E.A. Osobennosti polimorbidnosti u somaticheskikh bol'nyh. [Features of polymorbidity in somatic patients.] Avtoreferat diss. na soiskanie uchenoj stepeni k.m.n. [Author's abstract, PhD Thesis.] Moscow, 2011. (In Russ.)
18. Tran J., Norton R., Conrad N., Rahimian F., Canoy D., Nazarzadeh M., Rahimi K. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2018; 15(3): e1002513? doi: 10.1371/journal.pmed.1002513
19. Butov A.A., Shabalin A.S., Kovalenko A.A. Matematicheskaya model' mnogostadijnogo stareniya adaptivnyh sistem. [Mathematical model of multi-stage aging of adaptive systems.] *Fundamental'nye issledovaniya [Basic Research]* 2015; (9-2): 219-222. (In Russ.)
20. Korn G.A., Korn T.M. Spravochnik po matematike dlya uchenykh i inzhenerov. [Handbook of Mathematics for Scientists and Engineers.] Moscow: Nauka, 1974. (In Russ.)