

*На правах рукописи*

**СЕВОСТЬЯНОВА  
Евгения Викторовна**

**СИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОМОРБИДНОСТИ  
У ПАЦИЕНТОВ С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

3.3.3 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ) (Новосибирск)

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук

**Николаев Юрий Алексеевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории неотложной терапии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

**Николаев Константин Юрьевич**

доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая лабораторией исследования гомеостаза отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

**Груздева Ольга Викторовна**

доктор медицинских наук, заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Попова Анна Александровна**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск)

Защита состоится «12» марта 2024 г. в 10-00 часов на заседании Диссертационного совета 24.1.242.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» по адресу: ул. Тимакова, 2, Новосибирск, 630117, тел.: 8(383) 2749522

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,  
доктор биологических наук



**Пальчикова Н.А.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В XXI веке отмечается рост сочетанной патологии, которая рассматривается в рамках понятия «коморбидности» и выступает основной причиной инвалидизации и смертности населения (Оганов Р.Г. и др., 2019; Vos T. et al., 2020; Wetterling T., et al., 2021). В научной и медицинской литературе можно встретить разные определения коморбидности, среди которых в качестве основных можно выделить следующие: это сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них (Van den Akker M., 1996; Оганов Р.Г. и др., 2017); это взаимодействие нескольких заболеваний, одно из которых является основным или «индексным» (Feinstein A.R., 1970; Van den Akker M., 1996; Драпкина О.М. и др., 2019). Под основным заболеванием подразумевается нозологическая форма/единица, которой отводится основная роль в формировании особенностей коморбидности (Feinstein A.R., 1970; Van den Akker M. 1996; Radner H. et al., 2014). Дополнительные сопутствующие заболевания определяются как имеющие единые патогенетические механизмы с основным заболеванием, либо как осложнения на фоне лечения основного заболевания, либо как «случайные» заболевания, которым отводится подчиненная роль в коморбидности (Van den Akker M. 1996; Radner H. et al., 2014).

Коморбидность является важной медицинской и социальной проблемой, поскольку она ассоциирована с более длительными сроками госпитализации, частыми обращениями за медицинской помощью, высокой стоимостью лечения, повышенными показателями госпитализации и инвалидизации (Willadsen T. et al., 2018; Wey M.Y. et al., 2018). Коморбидность приводит к повышению риска смерти (Willadsen T. et al., 2018; Wey M.Y. et al., 2018; Skou S.T. et al., 2022). Так, было показано, что риск смерти у пациентов с двумя заболеваниями равен 5–10 %, с 5 и более заболеваниями — возрастает до 70–80 % (Fortin M. et al., 2005). Взаимовлияние сочетанных патологий изменяет клиническую картину, характер течения заболеваний, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз (Shad B. et al., 2016; Skou S.T. et al., 2022).

Вместе с тем, на сегодняшний день большинство клинических исследований носят, преимущественно, мононозологический характер и большинство руководств разработано для отдельных заболеваний, что приводит к трудностям при ведении больных с коморбидной патологией (Yarnall A.J. et al., 2017).

Высокая клиническая и социально-экономическая значимость коморбидности, необходимость ее оценки для разработки эффективных программ профилактики, лечения и реабилитации больных с множественной сочетанной патологией определяют необходимость поиска и идентификации общих факторов риска развития коморбидности, изучения механизмов ее формирования (Оганов Р.Г., Драпкина О.М., 2016; Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я., 2016). В связи с тем, что большую часть

коморбидной патологии представляют хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), обосновано предположить возможную роль в формировании коморбидности факторов, способствующих их развитию, получивших название факторов риска ХНИЗ (World Health Organization, 2018), среди которых особенно следует выделить немодифицируемые (возраст, пол, генетические факторы) и модифицируемые (психосоциальные, экологические и биологические) факторы.

Перспективным направлением в изучении механизмов формирования коморбидности также может быть определение основных («индексных») заболеваний при развитии сочетанной патологии. Важнейшим гемодинамическим фактором риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, почечных и других хронических неинфекционных заболеваний и одновременно отдельной нозологической формой является артериальная гипертензия (АГ) (Ерина А.М. и др., 2019; Чазова И.Е. и др., 2019). Высокая частота сочетанной патологии при наличии артериальной гипертензии (Noh J. et al., 2016; Park C. et al., 2017; Sum G. et al., 2019), а также ее тесная взаимосвязь с метаболическими факторами риска ХНИЗ, позволяют рассматривать данную нозологию в качестве возможного основного («индексного») заболевания при развитии коморбидности.

В свою очередь, артериальная гипертензия и метаболические факторы риска ХНИЗ тесно связаны с морфо-функциональным состоянием печени (Katsiki N. et al., 2018; Tana C. et al., 2019). Тесная связь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с гемодинамическими и метаболическими нарушениями (Katsiki N. et al., 2018; Tana C. et al., 2019), в свою очередь, определяет необходимость ее изучения в качестве потенциально основного заболевания в развитии коморбидности.

### **Степень разработанности темы исследования**

В крупных популяционных исследованиях выявлено широкое распространение коморбидности (Vos T. et al. 2020; Wetterling T. et al., 2021; Skou S.T. et al., 2022). Получены данные по влиянию некоторых социально-экономических и поведенческих факторов риска, включая пол, возраст, социально-экономические условия, на развитие коморбидности (Mercer S.W. et al., 2018; Wetterling T. et al., 2021). В большинстве исследований выявлена связь коморбидности с возрастом (Лазебник Л.Б, 2015; Forman D.E. et al., 2018; Skou S.T. et al., 2022) и женским полом (Yao S-S. et al., 2020; Zheng Z. et al., 2022). Вместе с тем, опубликованы лишь единичные исследования, в которых прослеживалась связь между ожирением (Kivimäki M. et al., 2017; Pollack L.M. et al., 2020) и распространенностью, а также тяжестью коморбидности, преимущественно кардиометаболической. Другие модифицируемые биологические факторы риска ХНИЗ, к важнейшим из которых, помимо ожирения, относятся: артериальная гипертензия, гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия, провоспалительные факторы, а также психоэмоциональные факторы изучались в отношении риска развития изолированных, преимущественно, сердечно-сосудистых заболеваний. Их роль в формировании коморбидности остается в полной мере не изученной.

Воспаление является типовым патологическим процессом, который играет роль в патогенезе многих хронических заболеваниях (Friedman E. et al., 2019; Varcena M.L. et al., 2022). Проведены единичные исследования, направленные на изучение связи между хроническим воспалением и формированием множественных сочетанных заболеваний (Wei J. et al., 2015; Friedman E.M. et al., 2015; Min X. et al., 2017). Интерес исследователей привлекает и возможная взаимосвязь коморбидности и низкоинтенсивного системного воспаления, наблюдающегося при старении («inflammaging») (Desdín-Micó G. et al., 2020; Ширинский В.С. и др., 2020) и висцеральном ожирении (Oliveira M.C. et al., 2022). Однако роль провоспалительных факторов в развитии коморбидности в полной мере не изучена.

Артериальная гипертензия является доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний (Ерина А.М. и др., 2019; Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации, 2020), ключевым фактором риска развития атеросклероза, заболеваний и осложнений, связанных с ним (Чазова И.Е. и др., 2015; Барбараш О.Л. и др., 2020; Сергиенко И.В. и др., 2020). Выявлена высокая частота коморбидности АГ с другими хроническими неинфекционными заболеваниями (Sum G. et al., 2019; Адашева Т.В. и др., 2020; Фомина Е.С. и др., 2021). Однако большая часть проведенных исследований посвящена изучению отдельных коморбидностей при АГ (Адашева Т.В. и др., 2020; Чумакова Г.А. и др., 2021), системный подход к данной проблеме не разработан.

Другой нозологической формой, тесно связанной с гемодинамическими и метаболическими факторами риска, в рамках метаболического синдрома, является неалкогольная жировая болезнь печени (Sao R. et al., 2018). В ряде исследований установлена связь неалкогольной жировой болезни печени с повышенным сердечно-сосудистым риском (Gaggini M. et al., 2013; Sao R. et al., 2018). В отдельных работах в качестве примера и патогенетической основы, преимущественно, кардиометаболической коморбидности обсуждается метаболический синдром (Вербовой А.Ф. и др., 2017; Оганов Р.Г. и др., 2019). Наряду с изложенными литературными данными, остается не изученной патогенетическая роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании коморбидности. Литературные данные об ассоциации факторов риска ХНИЗ при наличии НАЖБП с развитием множественной сочетанной патологии отсутствуют.

Резюмируя приведенные сведения, можно говорить о том, что, несмотря на наличие определенных результатов, проблема закономерностей и механизмов формирования коморбидности к настоящему времени остается не до конца решенной. Отсутствуют исследования наличия и специфики основного заболевания при коморбидной патологии у жителей разных регионов, его связи с факторами риска ХНИЗ. Все вышесказанное позволило определить цель и задачи диссертационного исследования.

**Цель исследования:** изучить системные механизмы формирования коморбидности у пациентов клиники с соматической патологией, проживающих в Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия).

### **Задачи исследования:**

1. Изучить динамику структуры и степени коморбидности в период с 2003 по 2020 годы; региональные, гендерные и возрастные особенности коморбидности у пациентов клиники с соматической патологией - жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия).
2. Изучить вклад модифицируемых гемодинамических (артериальной гипертензии), метаболических (дислипидемии, гипергликемии, гиперурикемии, ожирения), провоспалительных (повышения концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови) и психосоциальных (тревоги, депрессии) факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в механизмы развития коморбидности у пациентов клиники, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия).
3. Провести сравнительный анализ структуры, степени и региональных особенностей коморбидности при наличии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени у пациентов клиники, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия).
4. Провести сравнительный анализ вклада модифицируемых метаболических (дислипидемии, гипергликемии, гиперурикемии, ожирения) факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в механизмы развития коморбидности при наличии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия).
5. Провести многофакторный логистический регрессионный анализ и построить модель прогнозирования индивидуального риска развития коморбидности и оценки ее тяжести.

### **Научная новизна**

Впервые на основе анализа большого массива данных (более 28 тысяч историй болезней пациентов клиники) показано, что рост коморбидной патологии в начале 21 века обусловлен, в первую очередь, увеличением встречаемости болезней эндокринной системы и нарушений обмена веществ, болезней нервной системы, системы кровообращения, инфекционных болезней, психических расстройств и расстройств поведения.

Впервые выявлены региональные особенности коморбидности, проявляющиеся ее более высокими показателями и повышенной частотой болезней органов дыхания, пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, мочеполовой системы, новообразований у пациентов, проживающих в Республике Саха (Якутия), в сравнении с пациентами, проживающими в Новосибирской области (НСО).

Впервые, с учетом региона проживания, охарактеризованы гендерные и возрастные особенности коморбидной соматической патологии, заключающиеся в увеличении ее степени и изменении ее структуры у женщин (в отдельных возрастных периодах) и у пациентов пожилого и старческого возраста, проживающих в Республике Саха (Якутия) и в Новосибирской области (НСО).

Впервые установлено, что наличие неалкогольной жировой болезни печени у пациентов клиники, проживающих в Республике Саха (Якутия) и в Новосибирской области (НСО), мужчин и женщин, сопряжено с увеличением выраженности и встречаемости гемодинамических и метаболических факторов риска ХНИЗ (артериальной гипертензии, ожирения, гипергликемии, дислипидемии, гиперурикемии), что приводит к повышению показателей коморбидности и увеличению в ее структуре встречаемости болезней системы кровообращения, эндокринной системы и нарушений обмена веществ, органов пищеварения, некоторых инфекционных и паразитарных болезней.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты обосновывают гипотезу о наличии основного («индексного») заболевания в развитии коморбидности соматической патологии у жителей регионов Сибири и пришлых некоренных жителей Республики Саха (Якутия), в роли которого выступает неалкогольная жировая болезнь печени, а общим патогенетическим звеном формирования коморбидности на ее фоне выступает ожирение.

Впервые с использованием многофакторного регрессионного анализа построена математическая модель прогнозирования индивидуального риска развития коморбидности и ее тяжести; подана заявка на получение патента на способ оценки индивидуального риска развития высокой степени трансоэологической полиморбидности.

На основании полученных знаний о ключевых патогенетических механизмах формирования коморбидной патологии при наличии артериальной гипертензии разработано и внедрено в практику работы клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск) восемь новых медицинских технологий реабилитации пациентов с коморбидной патологией, что подтверждено актами внедрения (список представлен на 47 стр. а/р).

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования базируется на применении принципов и методов комплексного патофизиологического анализа, позволяющего установить системные особенности формирования коморбидности. Используются современные общеклинические, функциональные и биохимические методы исследования, ретроспективные методы исследования архива историй болезни, анкетирование; адекватные методы статистического анализа. Объект исследования – данные историй болезни пациентов с соматической патологией, мужчин и женщин, в возрасте от 18 до 92 лет, предмет исследования – системные механизмы формирования коморбидности.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В период с 2003 по 2020 гг. среди пациентов клиники, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия), имеет место рост встречаемости коморбидной патологии. Коморбидность у пациентов с соматической патологией, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия),

имеет региональные, гендерные и возрастные особенности, проявляющиеся повышением ее степени и изменениями ее структуры у пациентов, жителей Республики Саха (Якутия), у женщин, у лиц пожилого и старческого возраста. Возраст и женский пол ассоциированы с формированием коморбидности.

2. На развитие коморбидности у пациентов клиники, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия), оказывает влияние комплекс модифицируемых гемодинамических (артериальная гипертензия), метаболических (ожирение, гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия) и психосоциальных (депрессия) факторов риска ХНИЗ. Высокую значимость в увеличении степени коморбидности имеют ожирение, гипергликемия, артериальная гипертензия. Высокая степень коморбидности у пациентов клиники, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия), сопряжена с хроническим низкоинтенсивным воспалением, ассоциированным с изменениями гемостаза, липидного, углеводного и пуринового обменов.

3. Наличие коморбидности и ее степень патогенетически взаимосвязаны с наличием артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени. У пациентов, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия), наличие неалкогольной жировой болезни печени сопряжено с более высокой степенью коморбидности и более выраженными изменениями в ее структуре (повышением частоты болезней органов пищеварения, эндокринной системы и нарушений обмена веществ, нервной системы, психических расстройств и расстройств поведения, инфекционных и паразитарных болезней, болезней кожи и подкожной клетчатки) в сравнении с наличием артериальной гипертензии. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов клиники, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия), по результатам многофакторного регрессионного анализа, повышает вероятность развития высокой степени коморбидности в 5,6 раза.

4. Коморбидность при наличии неалкогольной жировой болезни печени ассоциирована с модифицируемыми гемодинамическими и метаболическими факторами риска хронических неинфекционных заболеваний (артериальной гипертензией, ожирением, гипергликемией, дислипидемией, гиперурикемией). Ведущим патогенетическим механизмом коморбидности при наличии неалкогольной жировой болезни печени выступает ожирение, сопряженное с сосудистыми изменениями (артериальной гипертензией, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом), метаболическими нарушениями (дислипидемией, гипергликемией, гиперурикемией) и хроническим системным воспалением.

#### **Апробация результатов исследования**

Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, обсуждены на: VI Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2013); VII Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов»



(Новосибирск, 2015); XIV научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации: инновационные технологии, диетология, традиционные аспекты» (Новосибирск, 2016); VII Международном Конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Нижний Новгород, Тюмень, 2016); VIII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2017); XII научно-практической конференции (Новосибирск, 2017); VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2018); X международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2019); VII съезде терапевтов (Новосибирск, 2020); XI международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2021); Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (Москва, 2021); XII международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2022).

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 47 научных работ, из них 27 статей в журналах, рекомендованных ВАК; из них: из баз данных Web of Sciences – 4, Scopus – 8, RSCI - 15.

### **Внедрение результатов исследования**

Разработано 8 новых медицинских технологий, внедренных в работу клиники ФИЦ ФТМ (использование подтверждено актами внедрения).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материала и методов исследования, семи глав собственных результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Материал диссертации изложен на 316 страницах машинописного текста, содержит 49 таблиц, 20 рисунков. Список цитированной литературы включает 156 отечественных и 285 иностранных источников.

### **Личное участие автора**

Автор лично провела анализ теоретического материала по изучаемой проблеме с написанием литературного обзора. Автор принимала активное участие в разработке концепции, определении цели и задачи исследования. Участвовала в наборе первичного материала и формировании базы данных. Самостоятельно провела анализ полученных данных, интерпретацию полученных результатов. Самостоятельно написала все разделы диссертационной работы, подготовила публикации по материалам исследования и представила их на отечественных и международных конгрессах и конференциях.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ историй болезни пациентов клиники ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск), госпитализированных в период с 2003 г. по 2022 г., общий объем выборки составил 28 292 человека. Среди пациентов было 10 987 мужчин, 17 305 женщин, в возрасте от 18 до 92 лет. Средний возраст мужчин был равен  $51,2 \pm 0,2$  года, женщин –  $53,8 \pm 0,1$  года. Среди пациентов были жители двух регионов РФ: Новосибирской области (НСО) – 24 250 человек (8 932 мужчин и 15 318 женщин) и Республики Саха (Якутия) – 4 042 человек (2 055 мужчин и 1 987 женщин). Все обследованные пациенты были европеоидами. Среди жителей Республики Саха (Якутия) были только пришлые жители Севера. Стаж проживания на Севере у пациентов, жителей Республики Саха (Якутия), составил от 2 и более лет, средний стаж проживания на Севере –  $11,5 \pm 0,7$  лет.

При разработке медицинских технологий были обследованы 350 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте от 20 до 65 лет, госпитализированных в клинику ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ, Новосибирск) по поводу лечения и реабилитации коморбидной патологии.

Исследование проведено в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. (в пересмотре 59-ой Генеральной ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации, Сеул, 2008 г.) и одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике. Все включенные в обследование лица дали информированное согласие на проведение необходимых обследований.

Клиническое обследование пациентов осуществляли совместно с врачами клиники ФИЦ ФТМ. Осуществляли сбор анамнеза жизни, анализ основных клинических симптомов, анкетирование. Лабораторное и биохимическое обследование проведено на базе клиничко-биохимической лаборатории ФИЦ ФТМ; инструментальное обследование – на базе отделения функциональной диагностики ФИЦ ФТМ.

Биохимические методы исследования включали определение содержания глюкозы натощак, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного белка (вч СРБ), которое осуществляли стандартными методами на биохимическом анализаторе «Konelab 30i» Thermo Clinical LabSystems (Финляндия). Параметры гемостаза определяли с использованием автоматического анализатора гемостаза Sysmex серии CA 1500 оптикомеханическим методом.

Осуществляли проведение тонометрии, электрокардиографии, спирографии (по показаниям), рентгенографии, ультразвукового исследования печени, внутренних органов, сердца, сосудов (по показаниям).

Для исследования коморбидности использовали архивный метод, включавший анализ всех клинических диагнозов у каждого больного по классам и группам Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), независимо от того, был ли данный диагноз основным или сопутствующим.

Степень коморбидности определяли по показателям транснозологической и транссистемной коморбидности. Транснозологическую коморбидность оценивали по количеству нозологий, соответствующих трехзначной рубрификации МКБ-10, у одного больного. За 1 принимали наличие одной нозологической формы. Транссистемную коморбидность оценивали по количеству классов МКБ-10 у одного больного (Митрофанов И.М. и др., 2013). Для анализа тяжести заболеваний в структуре коморбидности использовали валидизированную систему CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) (Linn B.S. et al., 1968).

Для оценки психоэмоциональных показателей использовали валидизированную в России госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) (Zigmond A.S., 1983). Для оценки показателей качества жизни использовали Российскую версию валидизированного опросника SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) (Ware J.E., 2000; Новик А.А., 2007).

Статистический анализ выполняли с использованием пакета статистических программ «STATISTICA 10.0» (StatSoft Incorporated, США). Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартной ошибки среднего ( $M \pm SE$ ) или частоты встречаемости признака ( $n$  (%)). Значимость межгрупповых различий оценивали с использованием критерием t-Стьюдента, Ньюмена-Кейлса, Тьюки или Даннета. При непараметрическом распределении использовали U-критерий Манна-Уитни или критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении частоты встречаемости признаков в группах использовали z-критерий с поправкой Бонферрони. Выявленные различия считали статистически значимыми при величине  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния ряда независимых переменных на изучаемый результат проводили многофакторный анализ с использованием метода логистической регрессии. Статистический анализ проведен совместно с ведущим научным сотрудником лаборатории патогенеза соматических заболеваний ФГБНУ «ФИЦ ФТМ» д.м.н. Митрофановым И.М.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Динамика, региональные, гендерные и возрастные особенности коморбидности**

Проведена динамическая оценка показателей и структуры коморбидности у 28 292 пациентов клиники терапевтического профиля с 2003 г. по 2020 г., мужчин и женщин, в возрасте от 18 до 92 лет, постоянно проживающих в Новосибирской

области (НСО) (n=24 250) и в Республике Саха (Якутия) (n=4 042). Выявлен значимый рост показателей транснозологической и транссистемной коморбидности и изменения в ее структуре у жителей обоих регионов (табл. 1, табл. 2).

Таблица 1 - Показатели коморбидности (M±SE) в различные временные периоды у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия)

Показатель	Регион	2003-2008 гг. (n=11 884/3 180)	2009-2014 гг. (n=10 618/589)	2015-2020 гг. (n=1 748/273)
Транснозологическая коморбидность	НСО	4,82±0,02	6,52±0,03***	10,94±0,13***###
	Якутия	5,25±0,04	6,99±0,15***	11,57±0,27***###
Транссистемная коморбидность	НСО	3,22±0,01	3,90±0,01***	4,63±0,04***###
	Якутия	3,60±0,02	4,24±0,06***	5,01±0,09***###

Примечание: \*\*\* - значимость различий p<0,0001 по сравнению с периодом 2003-2008 гг., ### - значимость различий p<0,0001 по сравнению с периодом 2009-2014 гг., n - количество человек в НСО/Якутии

Таблица 2 - Структура коморбидной патологии (n/%) во временные периоды 2003-2008 гг.; 2009-2014 гг.; 2015-2020 гг. у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО) и жителей Республики Саха (Якутия)

Класс заболеваний по МКБ-10	Регион	2003-2008 гг. (n=11 884/3 180)	2009-2014 гг. (n=10 618/589)	2015-2020 гг. (n=1 748/273)
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	НСО	556 (4,6%)	1126 (10,6%) <sup>§§§</sup>	338 (19,3%) <sup>§§§###</sup>
	Якутия	107 (3,3%)**	75 (12,7%) <sup>§§§</sup>	80 (29,3%) <sup>**§§§###</sup>
Класс II. Новообразования	НСО	913 (7,6%)	946 (8,9%) <sup>§§</sup>	242 (13,8%) <sup>§§§###</sup>
	Якутия	531 (16,5%)***	83 (14,1%)***	52 (19,0%) <sup>*</sup>
Класс IV. Болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ	НСО	4295 (35,8%)	5078 (47,8%) <sup>§§§</sup>	1110 (63,5%) <sup>§§§###</sup>
	Якутия	1171 (36,4%)	300 (50,9%) <sup>§§§</sup>	176 (64,5%) <sup>§§§##</sup>
Класс V. Психические расстройства и расстройства поведения	НСО	402 (3,4%)	1181 (11,1%) <sup>§§§</sup>	699 (40,0%) <sup>§§§###</sup>
	Якутия	62 (1,9%)***	50 (8,5%) <sup>*§§§</sup>	95 (34,8%) <sup>§§§###</sup>
Класс VI. Болезни нервной системы	НСО	797 (6,6%)	1097 (10,3%)	605 (34,6%) <sup>§§§###</sup>
	Якутия	225 (7,0%)	53 (9,0%)	86 (31,5%) <sup>§§§###</sup>
Класс IX. Болезни системы кровообращения	НСО	7807 (65,1%)	7898 (74,4%) <sup>§§§</sup>	1522 (87,1%) <sup>§§§###</sup>
	Якутия	2134 (66,4%)	427 (72,5%) <sup>§</sup>	233 (85,3%) <sup>§§§###</sup>
Класс X. Болезни органов дыхания	НСО	3131 (26,1%)	2607 (24,6%) <sup>§</sup>	753 (43,1%)
	Якутия	1114 (34,7%)***	217 (36,8%)***	124 (45,4%) <sup>§§*#</sup>
Класс XI. Болезни органов пищеварения	НСО	7923 (66,1%)	7134 (67,2%)	1159 (66,3%)
	Якутия	2340 (72,8%)***	448 (76,1%)***	225 (82,4%) <sup>**§§</sup>
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы	НСО	7625 (63,6%)	8446 (79,5%) <sup>§§§</sup>	1372 (78,5%) <sup>§§§</sup>
	Якутия	2180 (67,8%)***	494 (83,9%) <sup>**§§§</sup>	225 (82,4%) <sup>§§§</sup>
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	НСО	4584 (38,2%)	4985 (46,9%) <sup>§§§</sup>	951 (54,4%) <sup>§§§###</sup>
	Якутия	1565 (48,7%)***	306 (52,0%) <sup>*</sup>	166 (60,8%) <sup>*§§§#</sup>

Примечание: значимость различий: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001 по сравнению с пациентами, жителями НСО; § - p<0,05, §§§ - p<0,0001 по сравнению с 1-м временным периодом, ### - p<0,0001 по сравнению со 2-м временным периодом, n - количество человек в НСО/Якутии

Рост коморбидности у пациентов, жителей обоих регионов, в период с 2003 г. по 2020 г. формировался, преимущественно, за счет увеличения встречаемости болезней нервной системы, эндокринной системы и нарушений обмена веществ, системы кровообращения, органов дыхания (преимущественно, у жителей Новосибирской области (НСО)), некоторых инфекционных и паразитарных заболеваний (преимущественно, у жителей Республики Саха (Якутия)), психических расстройств и расстройств поведения.

Значимое увеличение показателей коморбидности с 2003 по 2020 гг., выявленное вне зависимости от региона проживания, соответствует общемировой тенденции роста выраженности и распространенности множественной сочетанной патологии в последние десятилетия (Vos T. et al., 2020; Skou S.T. et al., 2022), возможно, связанной с увеличением общей продолжительности жизни и старением населения, внутренними генетическими и эпигенетическими изменениями, а также неблагоприятными воздействиями факторов окружающей среды.

### Гендерные особенности коморбидности

Среди жителей Новосибирской области (НСО) выявлено повышение показателей транссистемной коморбидности у женщин, в сравнении с мужчинами, во втором зрелом и пожилом возрастных периодах (рис. 1).

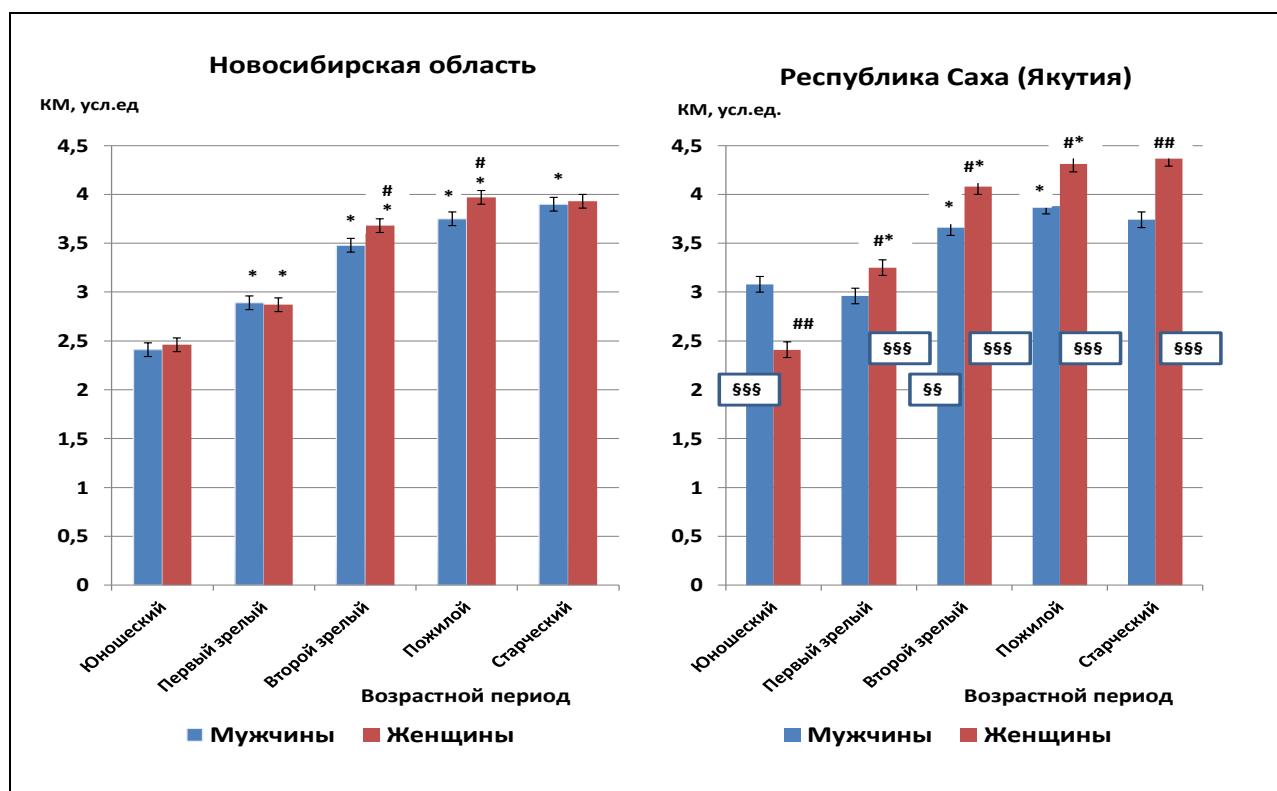


Рисунок 1. Показатели транссистемной коморбидности у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия) в зависимости от региональной, гендерной и возрастной принадлежности

Примечание: КМ – коморбидность; \* - значимость различий  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с младшими возрастными группами; # - значимость различий  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$  по сравнению с мужчинами; \$\$\$ -  $p < 0,01$ , §§§ -  $p < 0,001$  по сравнению с жителями Новосибирской области (НСО)

Полученные данные, возможно, связаны с нейроэндокринной перестройкой женского организма в менопаузальный и постменопаузальный периоды и снижением протекторного действия женских половых гормонов, в частности, эстрогенов, на сердечно-сосудистую и другие системы организма (Ливенцева М.М., 2012).

Среди жителей Республики Саха (Якутия) показатели транссистемной коморбидности были значимо выше у женщин, чем у мужчин в зрелом, пожилом и старческом возрастных периодах, что, возможно, связано со снижением адаптивной устойчивости женского организма к действию экстремальных климато-метеорологических факторов. Наиболее выраженные гендерные различия в структуре коморбидности у пациентов, жителей обоих регионов, проявлялись повышением встречаемости болезней эндокринной системы и нарушений обмена веществ, болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани и новообразований среди женщин. Установлено, что принадлежность к женскому полу является фактором, предрасполагающим к формированию коморбидности, особенно, среди пациентов, жителей Республики Саха (Якутия).

### **Возрастные особенности коморбидности**

Выявлено значимое повышение показателей коморбидности с увеличением возраста у пациентов, жителей обоих регионов (рис. 1). Наиболее выражено с увеличением возраста повышается частота болезней системы кровообращения и болезней мочеполовой системы. Выявленное повышение степени коморбидности с увеличением возраста соответствует и результатам других исследователей, указывающих на возраст - ассоциированный характер коморбидности (Liu J. et al., 2016; Yarnall A.J. et al., 2017; Екушева Е.В., 2018), и позволяет предположить, что, как в формировании коморбидности так и в процессе старения, могут быть задействованы некоторые общие механизмы, такие как: дегенеративные внутриклеточные процессы (укорочение теломер, дисфункция митохондрий и др.), окислительный стресс, вялотекущее низкоинтенсивное воспаление, дисфункция иммунной системы, эпигенетические механизмы (Wetterling T. et al., 2021; Barcena M.L. et al., 2022).

### **Региональные особенности коморбидности**

Выявлены региональные различия в выраженности коморбидности, которые складывались, преимущественно, из более высоких показателей транссистемной коморбидности у мужчин юношеского и 2-го возрастного периодов и у женщин всех возрастных периодов, кроме юношеского, проживающих в Республике Саха (Якутия), в сравнении с пациентами, жителями Новосибирской области (НСО). Установлено, что проживание в Республике Саха (Якутия) связано с повышенными показателями коморбидности, особенно у женщин, что может быть связано с большей тяжестью и распространенностью множественной хронической патологии в жестких климато-географических условиях северного региона (Горбанев С.А. и др., 2019; Ковшов А.А. и др., 2021), основой формирования которой может быть описанный ранее «синдром полярного напряжения» (Казначеев В.П., 1980), или «северный, экологически обусловленный, стресс» (Хаснулин В.И., 2012).

Таким образом, полученные данные указывают на значимую роль немодифицируемых биологических (пола, возраста) и средовых (региона проживания) факторов в механизмах формирования коморбидности.

### Роль модифицируемых гемодинамических и метаболических факторов риска в развитии коморбидности

Проведен сравнительный анализ показателей, характеризующих выраженность и частоту модифицируемых гемодинамических и метаболических факторов риска (артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, гипергликемии, гиперурикемии) у 5 013 пациентов в зависимости от степени транснозологической коморбидности (табл. 3).

Таблица 3 - Показатели, определяющие факторы риска, в группах пациентов с разной степенью транснозологической коморбидности (M±SE)

Показатель	Пол	Низкая степень коморбидности (1-2 нозологии) (n = 186/168)	Средняя степень коморбидности (3-4 нозологии) (n = 750/606)	Высокая степень коморбидности (5 и более нозологий) (n = 1 562/1 741)
		(1)	(2)	(3)
Систолическое АД, мм рт ст	Муж	136,3±1,5	137,8±0,7	142,3±0,5***##
	Жен.	126,1±1,3	132,7±0,9***	137,5±0,5***##
Диастолическое АД, мм рт ст	Муж	87,5±1,0	88,8±0,5	91,2±0,4***#
	Жен.	81,3±0,9	85,3±0,5***	87,6±0,3***#
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	Муж	26,91±0,31	28,36±0,18***	30,18±0,15***###
	Жен.	27,48±0,46	27,66±0,23	38,69±6,27
Глюкоза, ммоль/л	Муж	4,68±0,06	4,80±0,04	5,18±0,04***###
	Жен.	4,50±0,06	4,56±0,03	5,05±0,04***###
Триглицериды, ммоль/л	Муж	2,02±0,41	1,87±0,05	2,09±0,04
	Жен.	1,30±0,05	1,48±0,05*	1,68±0,03***
Общий холестерин, ммоль/л	Муж	5,64±0,08	5,85±0,04	5,79±0,03
	Жен.	5,67±0,09	5,82±0,05	5,97±0,03***
ХС ЛПВП, ммоль/л	Муж	1,23±0,03	1,22±0,01	1,17±0,01*
	Жен.	1,49±0,03	1,45±0,02	1,39±0,01***#
ХС ЛПНП, ммоль/л	Муж	3,49±0,19	3,78±0,04	3,67±0,03**
	Жен.	3,59±0,08	3,69±0,04	3,82±0,03*
Мочевая кислота, мкмоль/л	Муж	350,5±6,3	363,9±3,6*	376,8±2,5***#
	Жен.	265,1±5,9	267,3±3,4	286,9±2,1***##

Примечание: АД – артериальное давление, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; \* - значимость различий p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\*- p<0,001 по сравнению с 1 группой; # значимость различий p<0,05, ## - p<0,01, ###- p<0,001 по сравнению со 2 группой, n – количество мужчин/женщин

Увеличение степени коморбидности сопровождалось повышением показателей систолического и диастолического артериального давления как у мужчин, так и у женщин и было ассоциировано с повышением частоты встречаемости артериальной

гипертензии в 1,5 раза у мужчин и в 2 раза у женщин (табл. 4), что указывает на значимую роль гемодинамических нарушений в развитии коморбидности.

Таблица 4 - Частота гемодинамических и метаболических факторов риска, в группах пациентов с разной степенью трансназологической коморбидности (M±SE)

Показатель	Пол	Низкая степень коморбидности (1-2 нозологии) (n = 186/168)	Средняя степень коморбидности (3-4 нозологии) (n = 750/606)	Высокая степень коморбидности (5 и более нозологий) (n = 1 562/1 741)
		(1)	(2)	(3)
Артериальная гипертензия	Муж	87 (46,8%)	445 (59,3%)**	1071 (68,4%)#####
	Жен.	48 (28,6%)	285 (47,0%)***	992 (56,9%)#####
Ожирение	Муж	29 (15,6%)	251 (33,5%)***	739 (47,2%)#####
	Жен.	50 (29,8%)	191 (31,5%)	905 (51,9%)#####
Гипергликемия	Муж	19 (10,4%)	95 (12,7%)	326 (21,1%)####
	Жен.	5 (3,1%)	40 (6,7%)	301 (17,5%)#####
ГТГ	Муж	64 (34,4%)	311 (41,5%)	757 (48,4%)#####
	Жен.	37 (22,0%)	158 (26,1%)	638 (36,6%)#####
ГХС	Муж	125 (67,2%)	551 (73,5%)	1129 (72,1%)
	Жен.	113 (67,3%)	440 (72,6%)	1355 (77,7%)**
ГЛПНП	Муж	139 (74,7%)	560 (74,9%)	1175 (75,2%)
	Жен.	119 (71,3%)	448 (74,0%)	1332 (76,8%)
ГипоЛПВП	Муж	28 (15,1%)	119 (15,9%)	299 (19,1%)
	Жен.	8 (4,8%)	31 (5,1%)	112 (6,5%)
Повышенный ИА	Муж	142 (76,3%)	605 (80,7%)	1334 (85,2%)***
	Жен.	93 (55,4%)	383 (63,2%)	1275 (73,1%)#####
Гиперурикемия	Муж	33 (17,7%)	186 (24,8%)	455 (29,1%)**
	Жен.	18 (10,7%)	85 (14,0%)	358 (20,5%)***

Примечание: ГЛПНП – гиперлипопротеинемия низкой плотности, ГипоЛПВП – гипополипротеинемия высокой плотности, ГТГ – гипертриглицеридемия, ГХС – гиперхолестеринемия, ИА – индекс атерогенности; \* - значимость различий  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с 1 группой; # значимость различий  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$ , ### -  $p < 0,001$  по сравнению со 2 группой, n – количество мужчин/женщин

Возможное влияние АГ на развитие коморбидности, в соответствии с литературными данными (Ungvari Z. et al., 2018; Daiber A. et al.; 2020; Фомина Е.С. и др., 2021), может быть реализовано через множественные регуляторные, метаболические и другие механизмы, среди которых, прежде всего, обосновано выделить сосудистые нарушения, связанные с процессами развития эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, внутрисосудистого воспаления и атеросклероза. Сосудистые нарушения, в свою очередь, приводят к ишемии и структурно-функциональным нарушениям множественных органов и тканей (Чазова И.Е. и др., 2015; Мельникова Ю.С. и др., 2015; Ziegler T. et al., 2020), являясь важным патогенетическим звеном в развитии множественной сочетанной патологии.

Артериальная гипертензия взаимосвязана с нарушениями липидного,



углеводного и пуринового обменов. Увеличение степени коморбидности сопровождалось атерогенными изменениями липидного профиля крови, проявляющимися повышением концентрации в сыворотке крови ХС ЛПНП снижением ХС ЛПВП, повышением триглицеридов (на 29,2 % у женщин), а также повышением частоты гипертриглицеридемии (в 1,4 раза у мужчин; в 1,7 раза – у женщин), повышенного индекса атерогенности (в 1,1 раза у мужчин; в 1,3 раза у женщин), гиперхолестеринемии (в 1,2 раза у женщин). Выявленные изменения липидного обмена указывают на значимую роль дислипидемии в развитии коморбидности, которая может быть связана, прежде всего, с ее важнейшей ролью в патогенезе атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и дальнейших циркуляторных нарушений (Фатенков О.В. и др., 2018; Сергиенко И.В. и др., 2020).

Среди мужчин в группе с высокой степенью коморбидности, в сравнении с группой мужчин с ее низкой степенью выявлено повышение индекса массы тела (на 12,2 %) и увеличение частоты ожирения – в 3 раза. Среди женщин, при соответствующем сравнении групп лиц с низкой и высокой степенью коморбидности, выявлено значимое повышение частоты ожирения – в 1,7 раза. Таким образом, установлена взаимосвязь развития коморбидности с ожирением. При рассмотрении возможных механизмов влияния ожирения на формирование коморбидности, необходимо иметь в виду, прежде всего, важную роль ожирения в развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии и атеросклероза, которая может быть реализована посредством множественных механизмов (гиперактивацию симпато-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), прогрессирование селективной лептино- и инсулинорезистентности и различные метаболические нарушения, развитие эндотелиальной дисфункции и увеличение артериальной жесткости, а также активацию системного воспалительного ответа) (Schütten M. et al., 2017; Yamazaki D. et al., 2018; Shariq O. et al., 2020).

Выявлены ассоциации повышения степени коморбидности со значимыми индикаторами нарушений углеводного обмена. Среди мужчин увеличение степени коморбидности сопровождалось повышением концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак (на 10,7 %) и увеличением частоты гипергликемии – в 2 раза. Среди женщин увеличение степени коморбидности сопровождалось повышением сывороточной гликемии натощак (на 12,2 %) и увеличением частоты гипергликемии – в 5,6 раза. Полученные данные указывают на важную роль гипергликемии в формировании коморбидности, которая также может реализовываться через сосудистые механизмы. Из литературных данных известно, что гипергликемия приводит к дефициту оксида азота (NO), а также к активации продукции эндотелина-1, что нарушает вазодилатацию и приводит к вазоконстрикции и формированию эндотелиальной дисфункции (Fornoni A. et al., 2005). Гипергликемия также способствует активации свободнорадикальных процессов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, макрофагах и других клетках и развитию окислительного стресса, который является одним из ключевых процессов, ведущих к

развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза (Фатенков О.В. и др., 2018; Ziegler T. et al., 2019; Meza C.A. et al., 2019).

Повышение степени коморбидности сопровождалось нарушениями пуринового обмена, проявившимися повышением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и увеличением частоты гиперурикемии. В группе с высокой степенью коморбидности, в сравнении с группой с ее низкой степенью, выявлено повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (на 7,5 % у мужчин и на 8,2 % у женщин) и увеличение частоты гиперурикемии (в 1,6 раза у мужчин; в 1,9 раза у женщин). Рассматривая возможные механизмы выявленной взаимосвязи гиперурикемии с формированием коморбидности, следует учитывать влияние повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на развитие артериальной гипертензии (Фомин В.В. и др., 2019; Тополянская С.В., 2020). Другим возможным ключевым моментом связи гиперурикемии и коморбидности может быть влияние повышенного сывороточного уровня мочевой кислоты на развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции и атеросклероза (Biscaglia S. et al., 2016; Фомин В.В. и др., 2019).

Ассоциации рассмотренных факторов риска с коморбидностью подтверждены корреляционным анализом, выявившим множественные значимые корреляционные связи между показателями транснозологической и транссистемной коморбидности и показателями, определяющими величину и встречаемость всех рассмотренных факторов риска. Наибольшие величины прямой взаимосвязи были выявлены между показателем транснозологической коморбидности и индексом массы тела ( $r=0,23$ ,  $p=0,00000$  - у мужчин и  $r=0,27$ ,  $p=0,00000$  - у женщин); частотой ожирения ( $r=0,20$ ,  $p=0,0000$  - у мужчин и  $r=0,23$ ,  $p=0,0000$  - у женщин), концентрацией глюкозы в сыворотке крови ( $r=0,21$ ,  $p=0,00000$  - у мужчин и  $r=0,26$ ,  $p=0,00000$  - у женщин), частотой гипергликемии ( $r=0,19$ ,  $p=0,00000$  - у мужчин и  $r=0,21$ ,  $p=0,00000$  - у женщин).

Таким образом, полученные результаты указывают на значимое влияние рассмотренных факторов риска на развитие коморбидности. Анализируя влияния данных, отдельно взятых, факторов риска (АГ, ожирения, дислипидемии, гипергликемии, гиперурикемии) на формирование коморбидности, обосновано выделить их общие патогенетические механизмы, к которым, учитывая литературные данные (Сергиенко И.В. и др., 2020; Shao C. et al., 2020; Cyr A.R. et al., 2020), можно отнести: нарушение нейроэндокринной регуляции с гиперактивацией САС и РААС, развитие и прогрессирование АГ, окислительный стресс, метаболические и сосудистые нарушения, хроническое внутрисосудистое и системное воспаление. Проведенный систематический анализ литературных источников (Сергиенко И.В. и др., 2020; Shao C. et al., 2020; Cyr A.R. et al., 2020) позволяет говорить о том, что все рассмотренные факторы риска могут являться пусковыми моментами изменений сосудистой стенки, которые, через повреждение эндотелия, его дисфункцию, повышение жесткости артерий, развитие окислительного стресса, внутрисосудистого и системного воспаления, могут приводить к развитию и прогрессированию

атеросклероза. Атеросклероз, сопровождаемый эндотелиальной дисфункцией, нарушением реологии крови, стенозированием сосудов, окислительным стрессом и хроническим воспалением, в свою очередь, приводит к прогрессированию артериальной гипертензии, многочисленным микроциркуляторным нарушениям, ишемии тканей (Пизов А.В. и др., 2019; Сергиенко И.В. и др., 2020), структурно-функциональным нарушениям множественных органов и систем и формированию коморбидности.

Наряду с этим, необходимо отметить, что с ростом степени коморбидности в нашем исследовании выявлено повышение выраженности и встречаемости не отдельного фактора риска, а всего комплекса факторов. При обсуждении данных результатов следует иметь в виду, что все рассмотренные гемодинамические и метаболические факторы риска взаимосвязаны, в том числе, и в рамках метаболического синдрома, что позволяет говорить о том, что на формирование коморбидности оказывает влияние весь комплекс факторов, которые, накапливаясь и аккумулируясь, приводят к синергичному усилению неблагоприятных эффектов на различных уровнях организации.

### **Региональные особенности влияния модифицируемых гемодинамических и метаболических факторов риска на развитие коморбидности**

Проведена сравнительная оценка показателей, характеризующих рассмотренные гемодинамические и метаболические факторы риска, у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО) (n=8 277) и жителей Республики Саха (Якутия) (n=1 910), в зависимости от степени коморбидности.

При сравнении гемодинамических параметров выявлены более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления у пациентов, жителей Республики Саха (Якутия), в сравнении с жителями Новосибирской области (НСО) при разных степенях коморбидности. Увеличение степени коморбидности, как среди жителей Новосибирской области (НСО), так и среди жителей Республики Саха (Якутия) сопровождалось повышением показателей АД, с более выраженным повышением диастолического АД у жителей Республики Саха (Якутия) (на 10,0 %). Анализ частоты АГ у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО) и жителей Республики Саха (Якутия), в зависимости от степени коморбидности выявил значимое, в 2 раза, повышение встречаемости АГ у пациентов с высокой степенью коморбидности, в сравнении с пациентами с ее низкой степенью (у жителей Новосибирской области (НСО) - с 30 % до 60 %, у жителей Республики Саха (Якутия) – с 38 % до 73 %), что указывает на значимую роль АГ в развитии коморбидности у жителей обоих регионов.

Изучение показателей липидного обмена у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия), выявило повышение концентрации атерогенных фракций липидов в крови с увеличением степени коморбидности у жителей обоих регионов, но более выраженное у жителей Республики Саха (Якутия) (табл. 5).

Таблица 5 - Региональные особенности показателей, определяющих величины факторов риска, у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО) и Республики Саха (Якутия), с различной степенью транснозологической коморбидности (M±SE)

Показатель	Регион	Низкая степень коморбидности (1-2 нозологии) (n=1 055/176) (1)	Средняя степень коморбидности (3-4 нозологии) (n=2 580/640) (2)	Высокая степень коморбидности (5 и более нозологий) (n=4 642/1 094) (3)
Систолическое АД, мм рт ст	НСО	127,9±0,7	134,0±0,5***	139,6±0,4****#
	Якутия	130,9±1,7	136,0±0,9**	142,7±0,7****#
Диастолическое АД, мм рт ст	НСО	82,5±0,4	85,5±0,3***	88,0±0,2****#
	Якутия	84,7±1,1	87,8±0,6**	92,9±0,5****#
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	НСО	26,01±0,15	27,46±0,16	30,72±1,06*
	Якутия	26,36±0,43	27,52±0,22*	29,52±0,20****#
Глюкоза, ммоль/л	НСО	4,83±0,05	4,87±0,02	5,17±0,02****#
	Якутия	4,74±0,11	4,71±0,04	4,95±0,04*#
Мочевая кислота, мкмоль/л	НСО	351,7±4,4	356,0±2,5	373,2±1,7****#
	Якутия	347,4±11,5	368,3±4,9*	378,6±3,8***
Общий холестерин, ммоль/л	НСО	5,29±0,04	5,58±0,03***	5,66±0,02****#
	Якутия	5,37±0,09	5,68±0,05**	5,79±0,04***
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	НСО	3,50±0,09	3,69±0,03	3,55±0,05
	Якутия	3,72±0,10	3,85±0,06	3,79±0,04
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	НСО	1,22±0,02	1,21±0,01	1,23±0,05
	Якутия	1,17±0,03	1,22±0,02	0,17±0,01
Триглицериды, ммоль/л	НСО	1,55±0,08	1,72±0,02**	1,93±0,02****#
	Якутия	1,50±0,07	1,61±0,04	1,94±0,06****#
Индекс атерогенности, у.е.	НСО	3,90±0,08	4,07±0,04	4,24±0,04***
	Якутия	4,01±0,14	4,13±0,09	4,41±0,07*

Примечание: АД – артериальное давление, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, \* - значимость различий p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001 по сравнению с 1 группой; # значимость различий p<0,05, ## - p<0,01, ### - p<0,001 по сравнению со 2 группой, n - количество человек в НСО/Якутии

Среди жителей Новосибирской области (НСО) с высокой степенью коморбидности концентрация в сыворотке крови общего холестерина была на 6,7 %, триглицеридов – на 24,5 % выше, чем у пациентов с низкой степенью коморбидности. Среди жителей Республики Саха (Якутия) с высокой степенью коморбидности концентрация в сыворотке крови общего холестерина в сыворотке крови была на 7,8 % выше, триглицеридов – на 29,3 % выше, чем у пациентов с ее низкой степенью.

Частота гиперхолестеринемии повышалась у пациентов с высокой степенью коморбидности в сравнении с лицами с ее низкой степенью в 1,2 раза у жителей обоих регионов: у жителей Новосибирской области (НСО) - с 54 % до 68 %, у жителей Республики Саха (Якутия) – с 62 % до 72 %. Частота гипертриглицеридемии повышалась среди жителей Новосибирской области (НСО) в 1,6 раза (с 28 % до 44 %); среди жителей Республики Саха (Якутия) – в 1,5 раза (с 28 % до 41 %).

С увеличением степени коморбидности отмечался рост показателей индекса массы тела и частоты ожирения, статистически значимый у пациентов, жителей обоих регионов, но более выраженный среди жителей Новосибирской области (НСО). У жителей Новосибирской области (НСО) с высокой степенью коморбидности показатель индекса массы тела был выше на 18,1 %, а у жителей Республики Саха (Якутия) - на 12 % в сравнении с пациентами с ее низкой степенью. Частота ожирения была выше у пациентов с высокой степенью коморбидности в сравнении с пациентами с ее низкой степенью среди жителей Новосибирской области (НСО) – в 2,4 раза (40 % и 17 %, соответственно), среди жителей Республики Саха (Якутия) – в 1,7 раза (43 % и 23 %, соответственно).

Нарушения углеводного обмена, характеризующиеся повышением концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак, были более выражены и в большей степени сопряжены с увеличением степени коморбидности у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО). У жителей Новосибирской области (НСО) концентрация глюкозы в сыворотке крови при высокой степени коморбидности была на 7,0 % выше, а у жителей Республики Саха (Якутия) - на 4,4 % выше, чем при ее низкой степени. Частота гипергликемии была статистически значимо, в 2 раза, выше у пациентов с высокой степенью коморбидности (20 %) в сравнении с пациентами с ее низкой степенью (10 %) только среди жителей Новосибирской области (НСО).

Анализ показателей пуринового обмена у больных с различной степенью коморбидности выявил повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови с увеличением степени коморбидности у пациентов, жителей обоих регионов. Частота гиперурикемии статистически значимо различалась в группах пациентов с разной степенью коморбидности только среди жителей Новосибирской области (НСО): у пациентов с высокой степенью коморбидности она была в 1,5 раза выше (28 %), чем у лиц с ее низкой степенью (19 %).

Проведенный анализ позволяет говорить о том, что формирование коморбидности у пациентов, как в условиях проживания в Новосибирской области (НСО), так и в Республике Саха (Якутия), имеет общие значимые факторы риска и патогенетические звенья, связанные с нарушением гемодинамики, липидного,

углеводного и пуринового обменов, а также региональные особенности этого процесса, возможно, обусловленные влиянием факторов окружающей среды (климато-метеорологических факторов, особенностей питания и др.).

У пациентов, жителей Республики Саха (Якутия) повышение коморбидности в большей степени, чем у жителей Новосибирской области (НСО) ассоциировано с повышением артериального давления, преимущественно, диастолического, и атерогенными изменениями липидного обмена (гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией), что может быть связано с нарушениями адаптивной перестройки гемодинамики и липидного обмена у пришлых жителей Республики Саха (Якутия). Полученные нами результаты соответствуют данным исследователей, указывающих на то, при наличии патологии органов и систем, ответственных за процессы адаптации, завершённой адаптивной перестройки гемодинамики и метаболизма не происходит, а формируется «северные» артериальная гипертензия и дислипидемия (Хаснулин В.И. и др., 2012; Запесочная И.Л. и др., 2015; Ветошкин А.С. и др., 2018). У жителей Новосибирской области (НСО) повышение коморбидности в большей степени, чем у жителей Республики Саха (Якутия) ассоциировано с нарушениями углеводного обмена (гипергликемией); в объяснении этих данных возможно обсуждать связь увеличения гипергликемии у данных пациентов с особенностями питания (с увеличением доли в питании углеводов), с влиянием факторов урбанизации, а также с ростом встречаемости ожирения.

### **Вклад провоспалительных факторов в механизмы развития коморбидности**

Известно, что в развитии атеросклероза, ассоциированного с развитием множественных заболеваний, ключевую роль играет хроническое воспаление (Geovanini G.R. et al., 2018; Raggi P. et al., 2018). Наиболее широко изученным и общедоступным в определении биомаркером воспаления является С-реактивный белок (СРБ) (Aday A.W. et al., 2019; Уткина Е.А. и др., 2021).

Для изучения роли хронического системного воспаления в формировании коморбидности была взята клиническая выборка из 1 958 человек - больных АГ (I - III степени, I - III стадии), мужчин и женщин в возрасте от 18 до 92 лет, со средним возрастом  $65,8 \pm 0,5$  года. Критериями включения в исследование было наличие АГ; наличие результатов определения концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови. Критериями исключения из исследования были: острые инфекционно-воспалительные заболевания, ожоги, травмы, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, хроническая почечная недостаточность, курение, злоупотребление алкоголем.

Выделены 2 группы больных АГ, в зависимости от концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови: 1 группа – с нормальной (С-реактивный белок  $\leq 5$  мг/л) (n=1 614) и 2 группа – с повышенной (С-реактивный белок  $> 5$  мг/л) (n=344). В таблице 6 представлена клиническая характеристика пациентов. Пациенты 2 группы

имели более высокие показатели веса и индекса массы тела и более высокую (на 7 %) частоту ожирения в сравнении с пациентами 1 группы.

Таблица 6 - Клиническая характеристика групп больных АГ с нормальной и повышенной концентрацией С-реактивного белка в сыворотке крови (M±SE/ n (%))

	1 группа (нормальная концентрация СРБ) (n=1 614)	2 группа (повышенная концентрация СРБ) (n=344)	p
Рост, см	165,83±0,22	164,59±0,50	0,0201
Вес, кг	82,78±0,50	85,88±0,99	0,0079
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,07±0,17	31,80±0,37	<0,0001
Ожирение	732 (45%)	179 (52%)	0,0281
Систолическое АД, мм рт ст	142,26±0,61	143,44±1,43	0,4265
Диастолическое АД, мм рт ст	88,18±0,35	88,62±0,77	0,6054

Примечание: АД - артериальное давление

Выявлены статистически значимые различия показателей коморбидности с их повышением у пациентов 2 группы, что указывает на связь развития коморбидности при наличии АГ с хроническим системным воспалением (рис. 2).

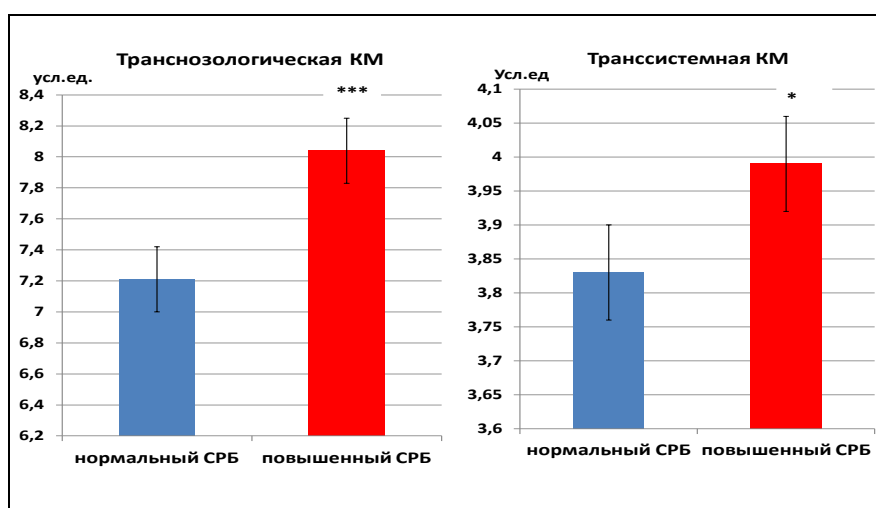


Рисунок 2. Показатели транснозологической и транссистемной коморбидности у пациентов с артериальной гипертензией с нормальными и повышенными значениями содержания С-реактивного белка в крови

Примечание: КМ – коморбидность; СРБ – С-реактивный белок; \* - значимость различий  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с группой с нормальным значением СРБ

Показатель транснозологической коморбидности у пациентов во 2 группе был на 12 % выше, чем у пациентов 1 группы.

Проведен сравнительный анализ гемостатических показателей, в том числе, подтверждающих наличие воспаления, и метаболических параметров, характеризующих рассмотренные факторы риска, в двух группах. В группе пациентов с повышенной сывороточной концентрацией С-реактивного белка отмечалось снижение концентрации ХС ЛПВП в сыворотке крови (на 7,7 %), а также повышение

индекса атерогенности (на 6,2 %) по сравнению с больными с нормальными показателями концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови (табл. 7).

Таблица 7 - Биохимические показатели крови в группах пациентов с артериальной гипертензией с нормальной и повышенной концентрацией С-реактивного белка в сыворотке крови

	1 группа (нормальная концентрация СРБ) (n=1 614)	2 группа (повышенная концентрация СРБ) (n=344)	P
Общий холестерин, ммоль/л	5,85±0,03	5,51±0,07	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,99±0,23	3,52±0,08	0,3435
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,01	1,17±0,04	0,0022
Триглицериды, ммоль/л	1,77±0,03	1,79±0,06	0,7552
Индекс атерогенности	3,90±0,04	4,14±0,11	0,0239
Глюкоза, ммоль/л	5,05±0,03	5,42±0,09	<0,0001
Мочевая кислота, ммоль/л	345,86±2,67	381,77±6,62	<0,0001
Фибриноген, г/л	3,40±0,10	4,14±0,23	0,0020
РФМПК, мг/100 мл	6,78±0,36	9,21±0,91	0,0048

Примечание: ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, РФМПК — растворимые фибрин-мономерные комплексы

Концентрация глюкозы в сыворотке крови во 2 группе пациентов на 7,3 % превышала соответствующий показатель в 1 группе пациентов. Показатель содержания мочевой кислоты в сыворотке крови также был значимо, на 10,4 %, выше во 2 группе пациентов, по сравнению с первой. Полученные нами данные согласуются с литературными сведениями о том, хроническое системное воспаление связано с развитием нарушений липидного, углеводного и пуринового обменов (Grandl G. et al., 2018). Как было показано выше, факторы риска, отражающие эти нарушения, могут рассматриваться в качестве важных патогенетических звеньев в формировании коморбидности.

Сравнительный анализ гемостатических показателей выявил повышение концентрации в сыворотке крови фибриногена (на 17,9 %), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМПК) (на 26,4 %), в группе пациентов с повышенной сывороточной концентрацией С-реактивного белка, что подтверждает наличие у них хронического системного воспаления, а также указывает на усиление процессов коагуляции. Полученные результаты, а также данные литературы, указывающие на тесную связь между воспалением и нарушениями гемостаза в виде гиперкоагуляции (Grandl G. et al., 2018), позволяют обсуждать возможную роль гемостатических нарушений, сопряженных с хроническим воспалением, в формировании множественной патологии при наличии АГ.

Таким образом, установлено, что развитие коморбидности при наличии АГ сопряжено с хроническим системным воспалением, которое сопровождается тромбогенными нарушениями гемостаза, нарушениями липидного, углеводного и пуринового обменов, которые, как было показано выше, могут играть значимую роль



в формировании коморбидности. При обсуждении роли хронического воспаления в развитии коморбидности обоснованным представляется рассмотрение, прежде всего, сосудистых механизмов, связанных с развитием эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и атеросклероза. С-реактивный белок участвует в развитии атеросклероза практически на всех этапах, взаимодействуя посредством сложных молекулярных механизмов со многими вовлеченными в атерогенез клетками (Sproston N.R. et al., 2018; Aday A.W. et al., 2019). Известно о тесной связи воспаления с окислительным стрессом, а также с нарушениями эндотелиальной функции (Stancel N. et al, 2016; Caprio V. et al, 2018; Incalza M.A. et al., 2018). Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, является важным патогенетическим звеном развития атеросклероза, ишемии множественных органов и систем организма, нарушению их функции и формированию коморбидности.

Полученные результаты, с привлечением литературных источников (Geovanini G.R., et al., 2018; Raggi P. et al., 2018; Aday A.W. et al., 2019), позволяют говорить о том, что хроническое воспаление у пациентов с АГ, связанное с метаболическими изменениями, нарушениями гемостаза (гиперкоагуляцией), окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом, может быть одним из ключевых патологических процессов в формировании коморбидности при АГ, а С-реактивный белок служить ее лабораторным маркером.

### **Вклад модифицируемых психосоциальных факторов риска (тревоги, депрессии) в механизмы развития коморбидности**

Выявленный в данном исследовании значительный рост в структуре коморбидной патологии психических расстройств и расстройств поведения (класс V по МКБ-10) (на 36,6 % у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО) и на 32,9 % у пациентов, жителей Республики Саха (Якутия)) с 2003 г. по 2020 г., обосновывает необходимость изучения роли в развитии коморбидности психосоциальных факторов, к наиболее клинически и патогенетически значимым из которых относятся тревога и депрессия. Проведено обследование 70 больных АГ с коморбидной патологией, 34 мужчин и 36 женщин со средним возрастом  $60,5 \pm 1,3$  лет. Тревога была диагностирована у 32 пациентов (в 46,4 %), депрессия – у 22 пациентов (в 31,9 %). Анализ показателей транснозологической коморбидности и показателей качества жизни проведен в группах пациентов, выделенных в зависимости от наличия или отсутствия тревоги и наличия или отсутствия депрессии. Выявлено статистически значимое повышение показателей коморбидности как у мужчин, так и у женщин при наличии депрессии (рис. 3).

Прямая взаимосвязь между депрессией и коморбидностью подтверждена корреляционным анализом, выявившим наличие прямых значимых корреляционных связей между показателем коморбидности и выраженностью депрессии у мужчин ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ) и у женщин ( $r=0,25$ ,  $p<0,05$ ).

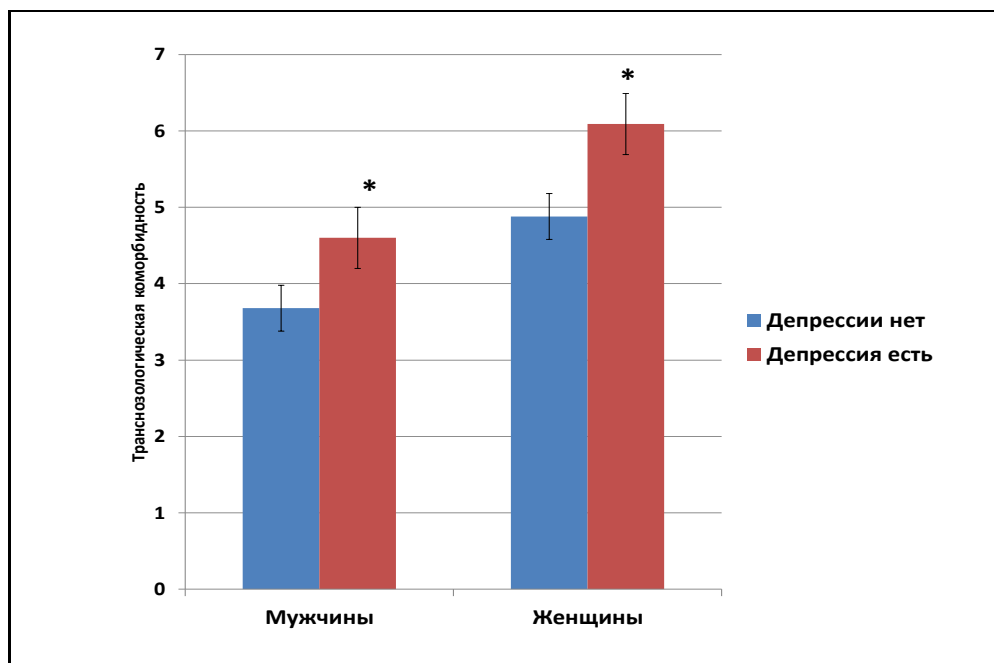


Рисунок 3. Показатели транснозологической коморбидности у больных АГ в зависимости от наличия или отсутствия депрессии

Примечание: \* - значимость различий  $p < 0,05$ , по сравнению с отсутствием депрессии

При обсуждении возможных механизмов выявленной взаимосвязи депрессии с коморбидностью, обосновано рассматривать влияние данного психоэмоционального нарушения на развитие и прогрессирование АГ, а также других заболеваний. Данное влияние может реализоваться через различные пути: доказанную связь депрессии с воспалительным процессом (Slavich G.M. et al., 2014; Васильева Л.В., 2017; Di Sabato D.J. et al., 2021) и последующим каскадом сосудистых нарушений, с повреждением эндотелия и развитием атеросклероза; связь депрессии с вегетативной дисфункцией, проявляющейся чрезмерной активацией симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем (Sanchez-Gonzalez M.A. et al., 2013), а также посредством тромбоцитарных механизмов с усилением агрегации тромбоцитов и нарушением гемоциркуляции (Rieckmann N. et al., 2013; Мацкевич С.А. и др., 2018).

В контексте нашего исследования представляет значительный интерес взаимосвязь депрессии с рассмотренными гемодинамическими и метаболическими факторами риска: ожирением, АГ, гипергликемией, повышенным уровнем триглицеридов, увеличением соотношения триглицеридов / ХС ЛПВП (Velasquez I.M., 2014; Han A.L. et al., 2022).

### **Сравнительный анализ степени, структуры и региональных особенностей коморбидности при наличии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени**

Установлено, что одним из значимых факторов, ассоциированных с коморбидностью, в обоих регионах является артериальная гипертензия. Ее тесная патогенетическая связь с нарушениями липидного, углеводного, липидного и

пуринового обменов и сосудистыми изменениями (эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом) подтверждает ее значимую роль в развитии коморбидности. Вместе с тем, ключевая роль в нарушениях липидного, углеводного и пуринового обменов, формирующих рассмотренные метаболические факторы риска развития коморбидности, отводится нарушениям функции печени (Younossi Z.M. et al., 2018; Katsiki N. et al., 2018), что позволяет выдвинуть гипотезу о том, что основным («индексным») заболеванием в формировании коморбидности может быть метаболически - ассоциированное заболевание печени – НАЖБП.

Установлено, что у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО), показатели трансонологической и транссистемной коморбидности были значимо выше при наличии НАЖБП, чем при наличии АГ (рис. 4).

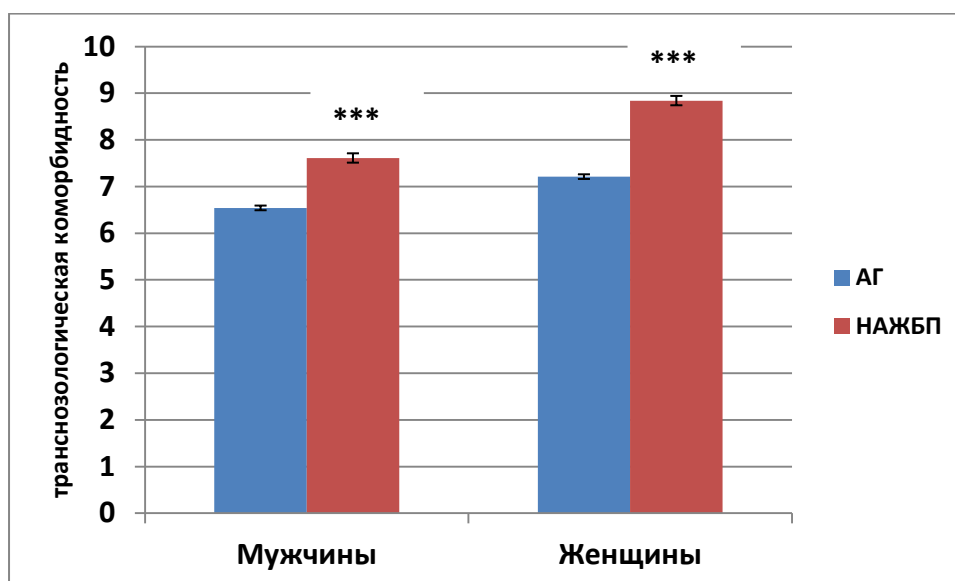


Рисунок 4. Показатели трансонологической коморбидности (M±SE) у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО) в зависимости от наличия артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, \*\*\* - значимость различий  $p < 0,001$  по сравнению с пациентами с АГ

В структуре коморбидности у мужчин, жителей Новосибирской области (НСО), при наличии НАЖБП, значимо чаще, в сравнении с мужчинами с наличием АГ, встречались болезни органов пищеварения (на 35,5 %), эндокринной системы и нарушения обмена веществ (на 23,8 %), нервной системы, психические расстройства и расстройства поведения, инфекционные и паразитарные болезни, болезни кожи и подкожной клетчатки. В структуре коморбидности у женщин, жителей Новосибирской области (НСО), при наличии НАЖБП, значимо чаще, в сравнении с женщинами с наличием АГ, встречались болезни органов пищеварения (на 34,5 %), эндокринной системы и нарушения обмена веществ (на 20,5 %), нервной системы, психические расстройства и расстройства поведения, инфекционные и паразитарные болезни, болезни кожи и подкожной клетчатки (табл. 8).

Таблица 8 - Структура коморбидности (n/%) у пациентов, жителей Новосибирской области (НСО), в зависимости от наличия артериальной гипертензии или неалкогольной жировой болезни печени

Класс болезней по МКБ-10	Мужчины		Женщины	
	АГ (n=5 334)	НАЖБП (n=1 553)	АГ (n=9 165)	НАЖБП (n=2 240)
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	406 (7,6%)	186 (12,0%)***	579 (6,3%)	204 (9,1%)***
Класс II. Новообразования	253 (4,7%)	57 (3,7%)	1063 (11,6%)	314 (14,0%)
Класс III. Болезни крови, кроветворных органов	116 (2,2%)	38 (2,4%)	211 (2,3%)	57 (2,5%)
Класс IV. Болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ	2332 (43,7%)	1048 (67,5%)***	5428 (59,2%)	1786 (79,7%)***
Класс V. Психические расстройства и расстройства поведения	279 (5,2%)	101 (6,5%)*	738 (8,1%)	212 (9,5%)*
Класс VI. Болезни нервной системы	343 (6,4%)	148 (9,5%)***	701 (7,6%)	229 (10,2%)***
Класс IX. Болезни системы кровообращения)	5334 (100,0%)	1285 (82,7%)***	9165 (100,0%)	1975 (88,2%)***
Класс X. Болезни органов дыхания	1400 (26,2%)	435 (28,0%)	2084 (22,7%)	560 (25,0%)*
Класс XI. Болезни органов пищеварения	3438 (64,5%)	1553 (100,0%)***	5999 (65,5%)	2240 (100,0%)***
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки	184 (3,4%)	80 (5,2%)**	234 (2,6%)	77 (3,4%)*
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	3628 (68,0%)	1059 (68,2%)	7259 (79,2%)	1806 (80,6%)
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	2707 (50,7%)	686 (44,2%)***	4303 (47,0%)	1033 (46,1%)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; \* - значимость различий  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с пациентами с АГ

Среди пациентов, жителей Республики Саха (Якутия) показатели транснозологической и транссистемной коморбидности были значимо выше при наличии НАЖБП, чем при наличии АГ (рис. 5). В структуре коморбидности у мужчин, жителей Республики Саха (Якутия), при наличии НАЖБП, значимо чаще, в сравнении с мужчинами с наличием АГ, встречались болезни органов пищеварения (на 27,2 %), эндокринной системы и нарушения обмена веществ (на 22,1 %), органов дыхания. В структуре коморбидности у женщин, жителей Республики Саха (Якутия) при наличии НАЖБП, значимо чаще, в сравнении с женщинами с наличием АГ, встречались болезни органов пищеварения (на 26,1 %), эндокринной системы и нарушения обмена веществ (на 15,6 %), нервной системы, психические расстройства и расстройства поведения, некоторые инфекционные и паразитарные болезни, болезни кожи и подкожной клетчатки (табл. 9).

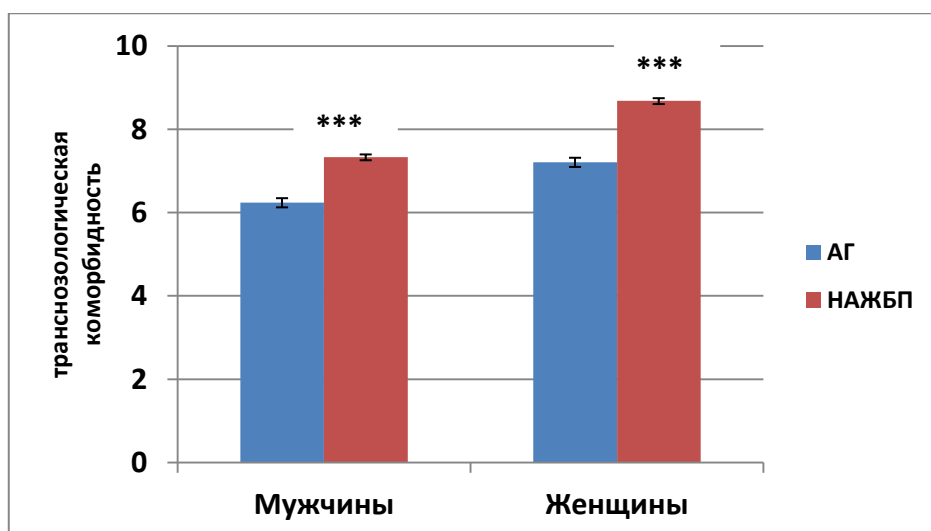


Рисунок 5. Показатели транснозологической коморбидности ( $M \pm SE$ ) у пациентов, жителей Республики Саха (Якутия), в зависимости от наличия артериальной гипертензии и наличия неалкогольной жировой болезни печени

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, \*\*\* - значимость различий  $p < 0,001$  по сравнению с пациентами с АГ

Таблица 9 - Структура коморбидности (n/%) у пациентов, жителей Республики Саха (Якутия), в зависимости от наличия АГ или НАЖБП

Класс болезней по МКБ-10	Мужчины		Женщины	
	АГ (n=1 175)	НАЖБП (n=370)	АГ (n=1 024)	НАЖБП (n=347)
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	64 (5,4%)	28 (7,6%)	56 (5,5%)	38 (11,0%) **
Класс II. Новообразования	49 (4,2%)	20 (5,4%)	326 (31,8%)	110 (31,7%)
Класс III. Болезни крови, кроветворных органов	13 (1,1%)	7 (1,9%)	17 (1,7%)	6 (1,7%)
Класс IV. Болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ	464 (39,5%)	228 (61,6%) ***	676 (66,0%)	283 (81,6%) ***
Класс V. Психические расстройства и расстройства поведения	30 (2,6%)	11 (3,0%)	48 (4,7%)	27 (7,8%) *
Класс VI. Болезни нервной системы	51 (4,3%)	20 (5,4%)	52 (5,1%)	30 (8,6%) *
Класс IX. Болезни системы кровообращения	1175 (100,0%)	304 (82,2%) ***	1024 (100,0%)	296 (85,3%) ***
Класс X. Болезни органов дыхания (J00-J99)	382 (32,5%)	144 (38,9%) *	333 (32,5%)	122 (35,2%)
Класс XI. Болезни органов пищеварения	855 (72,8%)	370 (100,0%) ***	757 (73,9%)	347 (100,0%) ***
Класс XII. Болезни кожи	41 (3,5%)	13 (3,5%)	29 (2,8%)	12 (3,5%) *
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы	813 (69,2%)	246 (66,5%)	806 (78,7%)	276 (79,5%)
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	669 (56,9%)	210 (56,8%)	466 (45,5%)	161 (46,4%)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; \* - значимость различий  $p < 0,05$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с пациентами с АГ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что наличие НАЖБП в большей степени, чем наличие АГ, сопряжено с развитием коморбидности и позволяет рассматривать предположение, что данное заболевание может служить в качестве основного («индексного») в формировании данного патологического состояния.

Из литературных данных известно, что НАЖБП ассоциирована с повышением жесткости артериальных сосудов, нарушением эндотелиальной функции (Jaruvongvanich V. et al., 2017; Pereira E.N. et al., 2017; Стаценко М.Е. и др., 2020). Важную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП играет окислительный стресс, связанный с подавлением  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот в митохондриях и накоплением реактивных форм кислорода. Избыток свободных радикалов и активация системы цитохрома P 450, приводящие к хронической активации эндотелия, играют ведущую роль в развитии его дисфункции (Chalasan N. et al., 2004). Эндотелиальная дисфункция сопровождается воспалительными изменениями сосудистой стенки, высвобождением вазоконстрикторов (эндотелина-1, тромбксана A<sub>2</sub>, простагландинов и др.), адгезией моноцитов на эндотелиальных клетках за счет экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина), поглощением окисленных ЛПОНП макрофагами и пролиферацией гладкомышечных клеток, что приводит к развитию атеросклероза (Jaruvongvanich V. et al., 2017; Pereira E.N. et al., 2017). В свою очередь, атеросклероз приводит к нарушению кровоснабжения, ишемии и дальнейшим структурно-функциональным нарушениям множественных органов и систем и формированию коморбидности.

В качестве одного из ключевых патологических процессов, который может лежать в основе формирования коморбидности при НАЖБП обосновано рассмотреть хроническое системное воспаление. Системное воспаление при НАЖБП развивается в результате нарушенного печеночного метаболизма, ожирения и инсулинорезистентности. При НАЖБП возрастает продукция проатерогенных липопротеинов, происходит системное высвобождение медиаторов воспаления - провоспалительных цитокинов, прокоагулирующих и профибриногенных факторов, прооксидантных молекул, способствующих формированию атеросклероза и атеротромбоза (Клинические рекомендации РФ. Неалкогольная жировая болезнь печени. 2022). Мы полагаем, что наличие системного поражения микрососудов, наряду с нарушением эндотелиальной функции в результате перманентного воспаления и окислительного стресса, при НАЖБП могут быть одним из основных механизмов, которые увеличивают риск не только сердечно-сосудистых заболеваний (Pereira E.N. et al., 2017), но и множественной патологии других органов и систем.

### **Сравнительный анализ вклада метаболических факторов риска ХНИЗ в механизмы развития коморбидности при артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени**

Выше нами было установлено влияние некоторых метаболических факторов риска на формирование коморбидности у пациентов с соматической патологией.

Проведен сравнительный анализ показателей, характеризующих величину и частоту рассмотренных метаболических факторов риска у коморбидных пациентов при наличии в качестве основного заболевания артериальной гипертензии и при наличии в качестве основного заболевания неалкогольной жировой болезни печени. Критерии включения в исследование: возраст 18-92 года; мужчины, женщины; наличие АГ; наличие НАЖБП. Критерии исключения: алкогольная болезнь печени, вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона-Коновалова, прием гепатотоксических препаратов. В 1-ю группу вошло 13 384 больных АГ; во 2-ю группу - 731 больных НАЖБП.

При сравнительном анализе показателей липидного обмена, значимых, как было установлено выше, в формировании коморбидности, у пациентов с наличием НАЖБП, мужчин и женщин, выявлено повышение средних показателей веса и частоты регистрации ожирения в сравнении с пациентами с наличием АГ (табл.10, табл. 11).

Таблица 10 - Показатели гемодинамических и метаболических факторов риска, при наличии АГ и при наличии НАЖБП (M±SE)

Показатель фактора риска	Пол.	АГ n=5 187/8 197	НАЖБП n=317/414	р
Систолическое АД, мм рт ст	муж.	145,4±0,3	129,5±1,0	<0,0001
	жен.	146,5±2,1	126,8±1,1	0,0113
Диастолическое АД, мм рт ст	муж.	91,4±0,2	83,6±0,6	<0,0001
	жен.	89,5±0,2	84,2±2,4	<0,0001
Вес, кг	муж.	87,4±0,2	98,7±1,1	<0,0001
	жен.	78,0±0,2	88,3±0,9	<0,0001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	муж.	29,12±0,11	32,00±0,32	0,2594
	жен.	31,41±0,62	33,83±0,31	0,9255
Глюкоза, ммоль/л	муж.	5,05±0,02	5,38±0,12	0,0001
	жен.	5,04±0,02	5,12±0,07	0,2687
Триглицериды, ммоль/л	муж.	1,86±0,02	2,53±0,13	<0,0001
	жен.	1,71±0,02	1,85±0,05	0,1220
Общий холестерин, ммоль/л	муж.	5,74±0,02	5,94±0,07	0,0050
	жен.	6,09±0,02	5,92±0,06	0,0250
ХС ЛПВП, ммоль/л	муж.	1,22±0,03	1,10±0,02	0,6994
	жен.	1,42±0,04	1,25±0,02	0,3860
ХС ЛПНП, ммоль/л	муж.	3,67±0,04	3,68±0,07	0,9971
	жен.	3,90±0,04	3,84±0,07	0,6630
Индекс атерогенности, у.е.	муж.	4,20±0,03	4,76±0,12	<0,0001
	жен.	3,73±0,03	4,02±0,10	0,0214
Мочевая кислота, мкмоль/л	муж.	375,14±1,71	390,87±6,62	0,0133
	жен.	299,51±1,24	320,33±6,71	0,0001

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; n – количество мужчин/женщин

При этом установлена высокая частота ожирения при наличии НАЖБП, которая у мужчин составляла 61 %, а у женщин – 74 %. Частота ожирения у пациентов с НАЖБП превышала соответствующий показатель у пациентов с АГ, у мужчин в 1,6 раза, у женщин – в 1,5 раза. Полученные результаты указывают на более выраженную взаимосвязь ожирения как одного из ключевых факторов развития коморбидности с НАЖБП, чем с АГ.

При сравнительном анализе показателей, характеризующих липидный профиль крови, у пациентов с НАЖБП выявлено повышение концентрации триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови (у мужчин) и индекса атерогенности (у мужчин и у женщин) в сравнении с пациентами с АГ. При наличии НАЖБП, в сравнении с наличием АГ, значимо чаще встречалась гипертриглицеридемия (в 1,5 раза у мужчин, в 1,3 раза у женщин), гиполипопротеинемия высокой плотности (в 1,5 раза у мужчин и у женщин) и повышенный индекс атерогенности (в 1,1 раза у мужчин и у женщин). Полученные данные указывают на более выраженную атерогенную дислипидемию, играющую значимую роль в развитии коморбидности, при наличии НАЖБП, чем при наличии АГ.

Таблица 11 - Сравнительная частота метаболических факторов риска при наличии АГ и при наличии НАЖБП (n/%)

Фактор риска	Пол	АГ (n=5 187/8 197) (1)	НАЖБП (n=317/414) (2)	р
Ожирение	муж.	1919 (37%)	193 (61%) <sup>***</sup>	<0,0001
	жен.	4099 (50%)	306 (74%) <sup>***</sup>	<0,0001
Гипергликемия	муж.	934 (18%)	70 (22%)	0,0865
	жен.	1393 (17%)	83 (20%)	0,1279
Гипертриглицеридемия	муж.	2178 (42%)	203 (64%) <sup>***</sup>	<0,0001
	жен.	3033 (37%)	199 (48%) <sup>***</sup>	<0,0001
Гиперхолестеринемия	муж.	3735 (72%)	244 (77%)	0,0647
	жен.	6639 (81%)	315 (76%) <sup>*</sup>	0,0150
ГЛПНП	муж.	3890 (75%)	244 (77%)	0,5001
	жен.	6639 (81%)	310 (75%) <sup>*</sup>	0,0171
ГипоЛПВП	муж.	934 (18%)	89 (28%) <sup>***</sup>	0,0002
	жен.	492 (6%)	37 (9%) <sup>*</sup>	0,0499
Повышенный ИА	муж.	4409 (85%)	288 (91%) <sup>*</sup>	0,0132
	жен.	6394 (78%)	348 (84%) <sup>*</sup>	0,0226
Гиперурикемия	муж.	1452 (28%)	117 (37%) <sup>**</sup>	0,0037
	жен.	2049 (25%)	116 (28%)	0,2680

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ГипоЛПВП – гиполипопротеинемия высокой плотности; ГЛПНП – гиперлипопротеинемия низкой плотности; ИА – индекс атерогенности; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; \* - значимость различий  $p < 0,05$  по сравнению с 1 группой, # - по сравнению со 2 группой; n – количество мужчин/женщин

У пациентов с НАЖБП, мужчин, в сравнении с мужчинами с АГ, выявлено значимое повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови и тенденция к увеличению частоты гипергликемии, что указывает на более выраженные нарушения



углеводного обмена у мужчин при наличии НАЖБП в сравнении с мужчинами с наличием АГ. Изучение показателей пуринового обмена, значимых, как было показано, в развитии коморбидности, выявило повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (у мужчин, и у женщин) и повышение частоты гиперурикемии (у мужчин) при наличии НАЖБП, в сравнении с пациентами с наличием АГ.

Приведенные данные позволяют говорить о том, что наличие НАЖБП в большей степени, чем наличие АГ сопровождается увеличением встречаемости метаболических факторов риска (ожирения, гипергликемии, дислипидемии, гиперурикемии), которые могут играть значимую роль в формировании коморбидности.

### **Гемодинамические и метаболические факторы риска в развитии коморбидности при неалкогольной жировой болезни печени**

В ходе дальнейшего анализа был поставлен вопрос о возможной взаимосвязи гемодинамических и метаболических факторов риска при наличии НАЖБП с развитием коморбидности. Изучены ассоциации встречаемости рассмотренных факторов риска (АГ, ожирения, гипергликемии, гиперурикемии, дислипидемии) со степенью транснозологической коморбидности у 3 612 больных НАЖБП (табл. 12).

Таблица 12 - Частота факторов риска (n/%) в группах больных НАЖБП в зависимости от степени транснозологической коморбидности

Фактор риска	Пол	Низкая степень коморбидности (n=20/22) (1)	Средняя степень коморбидности (n=243/145) (2)	Высокая степень коморбидности (n=1 280/2 108) (3)
Артериальная гипертензия	муж.	7 (33%)	153 (63%)	947 (74%) <sup>***</sup>
	жен.	0 (0%)	78(54%)	1454 (69%) <sup>***#</sup>
Ожирение	муж.	11 (57%)	163 (67%)	972 (76%) <sup>#</sup>
	жен.	13 (60%)	107 (74%)	1749(83%) <sup>#</sup>
Гипергликемия	муж.	5 (23%)	63 (26%)	422 (33%)
	жен.	3 (14%)	26 (18%)	611 (29%) <sup>#</sup>
Гипертриглицеридемия	муж.	13 (64%)	151 (62%)	870 (68%)
	жен.	8 (36%)	75 (52%)	1159 (55%)
Гиперхолестеринемия	муж.	16 (79%)	211 (87%)	1011 (79%)
	жен.	18 (80%)	113 (78%)	1686 (80%)
Повышенный уровень ХС ЛПНП	муж.	16 (80%)	197 (81%)	972 (76%)
	жен.	15 (67%)	122 (84%)	1707 (81%)
Пониженный уровень ХС ЛПВП	муж.	4 (20%)	66 (27%)	332 (26%)
	жен.	0 (0%)	17 (12%)	211 (10%)
Повышенный индекс атерогенности	муж.	16 (80%)	228 (94%)	1190 (93%)
	жен.	12 (56%)	125 (86%)	1813 (86%) <sup>*</sup>

Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности;  
<sup>\*</sup> - p<0,05, <sup>\*\*\*</sup> - p<0,001 по сравнению с 1 группой, <sup>#</sup> - p<0,05, <sup>##</sup> - p<0,01 по сравнению со 2 группой,  
n – количество мужчин/женщин

С увеличением степени коморбидности значительно повышалась частота встречаемости АГ (у мужчин - на 41 %, у женщин - на 69 %), что указывает на выраженные гемодинамические изменения, сопряженные с развитием коморбидности при наличии НАЖБП.

Увеличение степени коморбидности сопровождалось повышением частоты ожирения (у мужчин - на 19%, у женщин - на 23%), что указывает на особую значимость данного метаболического нарушения в развитии коморбидности при наличии НАЖБП. Высокая степень коморбидности при наличии НАЖБП характеризовалась значимым повышением частоты гипергликемии у женщин (на 15 %).

Таким образом, анализ показателей, характеризующих встречаемость гемодинамических и метаболических факторов риска, у больных НАЖБП в зависимости от степени коморбидности выявил наибольшую ассоциацию ее выраженности с повышением частоты АГ и ожирения как у мужчин, так и у женщин и гипергликемии, преимущественно, у женщин.

Полученные нами данные об ассоциации развития коморбидности с рассмотренными гемодинамическими и метаболическими факторами риска (ожирением, АГ, гипергликемией, дислипидемией, гиперурикемией) и сведения об их взаимосвязи с НАЖБП (Katsiki N. et al., 2018; Tana C. et al., 2019; Ливзан М.А. и др., 2019) позволяют говорить о том, что влияние НАЖБП на развитие коморбидности может быть реализовано посредством множественных механизмов, связанных с нарушениями гемодинамики, липидного, углеводного и пуринового обменов, характеризующими данные факторы риска, с последующими сосудистыми нарушениями (развитием АГ, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза).

Привлечение литературных источников ((Sao R. et al., 2018; Ormazabal V. et al., 2018; Stahl E.P. et al., 2019; Gutierrez-Cuevas J. et al., 2021) позволяет говорить о том, что важную патогенетическую роль в развитии коморбидности при наличии НАЖБП могут играть взаимосвязанные процессы нарушения нейроэндокринной регуляции (с чрезмерной активацией САС и РААС), хронического воспаления, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, приводящие к ухудшению кровоснабжения органов и систем, их структурно-функциональным нарушениям и формированию множественной патологии. При этом наибольшую значимость в развитии коморбидности при наличии НАЖБП имеют ожирение, гипергликемия и артериальная гипертензия.

Роль факторов риска ХНИЗ в формировании коморбидности при НАЖБП, с привлечением литературных источников (Katsiki N. et al., 2018; Sao R. et al., 2018; Tana C. et al., 2019), схематически можно представить следующим образом (рис. 6).

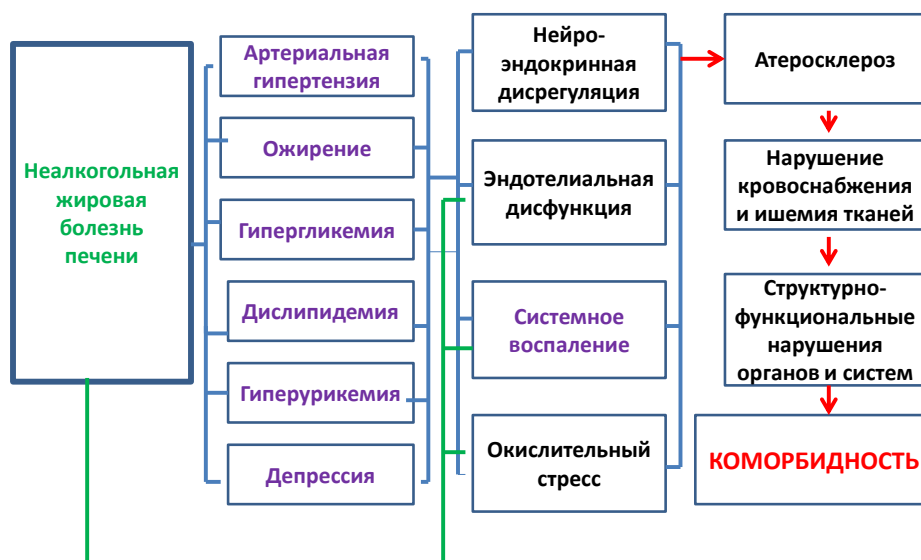


Рисунок 6. Факторы риска и патогенетические звенья формирования коморбидности при неалкогольной жировой болезни печени

### Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Для дальнейшего изучения влияния рассмотренных факторов риска на развитие коморбидности, выделения ее наиболее значимых предикторов, а также построения модели индивидуального риска развития высокой степени коморбидности проведен многофакторный анализ с использованием метода логистической регрессии. В качестве неблагоприятного события (конечной точки) принята высокая степень транснозологической коморбидности.

В результате применения анализа отношения шансов установлено, что наличие НАЖБП увеличивает риск развития высокой степени транснозологической коморбидности в 5,6 раза. Возраст более 52 лет увеличивает данный риск в 2,6 раза; принадлежность к женскому полу - в 1,5 раза; наличие ожирения - в 2,4 раза; гипергликемии - в 2 раза; артериальной гипертензии - в 1,6 раза. Повышенная концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови и гипертриглицеридемия увеличивают данный риск в 1,5 раза, гиперурикемия - в 1,4 раза, гиперхолестеринемия, гиперлипопротеинемия низкой плотности - в 1,2 раза (табл. 13).

Таким образом, наибольший вклад в развитие высокой степени коморбидности вносит неалкогольная жировая болезнь печени. Результаты проведенного исследования позволяют выдвинуть гипотезу о том, что НАЖБП является ведущим фактором риска развития коморбидности, и, одновременно, основным («индексным») заболеванием, лежащим в основе ее формирования, у пациентов с соматической патологией, жителей Сибири и Севера.

Таблица 13 - Результаты анализа отношения шансов (OR-анализа)

Вероятностный признак	Высокая степень коморбидности при наличии признака (n (%))	Высокая степень коморбидности без признака (n (%))	ОШ [-95%ДИ; +95%ДИ]	p
Наличие НАЖБП	974 (93%)	2931 (69%)	5,59 [4,40; 7,11]	<0,0001
Возраст > 52 лет	2791 (80%)	1114 (61%)	2,60 [2,30; 2,95]	<0,0001
Ожирение	1963 (83%)	1942 (67%)	2,37 [2,08; 2,70]	<0,0001
Гипергликемия	734 (84%)	3171 (72%)	2,05 [1,69; 2,49]	<0,0001
Артериальная гипертензия	2431 (77%)	1474 (68%)	1,58 [1,40; 1,79]	<0,0001
Гипертриглицеридемия	1558 (78%)	2347 (71%)	1,50 [1,32; 1,71]	<0,0001
Пол женский	2330 (77%)	1575 (69%)	1,48 [1,31; 1,67]	<0,0001
Повышенная концентрация СРБ в крови	638 (80%)	3267 (73%)	1,47 [1,23; 1,77]	<0,0001
Гиперурикемия	1006 (79%)	2899 (72%)	1,43 [1,23; 1,67]	<0,0001
Гиперхолестеринемия	2826 (75%)	1079 (71%)	1,18 [1,03; 1,36]	0,0161
ГипоХСЛПВП	459 (76%)	3446 (73%)	1,17 [0,97; 1,42]	0,1079
ГиперХСЛПНП	2905 (75%)	1000 (72%)	1,16 [1,01; 1,33]	0,0350

Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ОШ – отношение шансов; СРБ – С-реактивный белок; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Полученные данные об ассоциации развития коморбидности с рассмотренными факторами риска (ожирением, гипергликемией, АГ, дислипидемией, гиперурикемией) и сведения об их взаимосвязи с наличием НАЖБП позволяют говорить о том, что ключевая роль НАЖБП в развитии коморбидности может быть опосредована комплексным влиянием данных факторов риска, которые являются наиболее выраженными при наличии данной патологии. При этом наиболее значимую роль в развитии коморбидности при наличии НАЖБП играют возраст, ожирение и гипергликемия.

В целом, полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что на формирование коморбидности оказывает влияние целый комплекс факторов, к немодифицируемым из которых следует отнести генетические факторы, пол, возраст, а к модифицируемым – экологические, социально-экономические, поведенческие, биологические факторы. В данном исследовании показана значимость возраста, наличия НАЖБП, пола, региона проживания, некоторых основных гемодинамических (АГ), метаболических (ожирения, дислипидемии, гипергликемии, гиперурикемии), провоспалительных (повышение концентрации С-реактивного белка) и психоэмоциональных (депрессия) факторов в формировании коморбидности.

Изучение возможных системных механизмов воздействия данных факторов на развитие хронической патологии позволило нам выделить три основных кластера факторов, оказывающих значимое влияние на формирование коморбидности. Первый кластер факторов включил факторы, оказывающие (по результатам регрессионного анализа) наибольшее влияние на развитие коморбидности: наличие неалкогольной жировой болезни печени, возраст, ожирение и гипергликемию (рис. 7).



Рисунок 7. Кластеры факторов, влияющие на формирование коморбидности

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АИЗ – аутоиммунные заболевания, ВЗ – воспалительные заболевания, ГТГ – гипертриглицеридемия, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания.

Схема построена по результатам проведенных исследований и с использованием литературных источников (Wetterling T. 2021; Barcena M.L. et al., 2022; Zhang Z. et al., 2023).

Факторы первого кластера условно могут быть отнесены к возраст - ассоциированным факторам. Так, возраст увеличивает риск развития НАЖБП, что может быть частично обусловлено изменениями в распределении и функции белой жировой ткани (Bilson J. et al., 2022). Ожирение тесно связано с увеличением возраста и старением (Atkins J.L. et al., 2020; Ponti F. et al., 2020). Возрастные изменения в распределении и метаболизме жира в организме могут быть ключевыми факторами порочного круга, который может ускорить процесс старения и возникновение возраст - ассоциированных заболеваний при ожирении (Atkins J.L. et al., 2020; Ponti F. et al., 2020). Гипергликемия также тесно связана со старением (Narasimhan A. et al., 2021; Wiley C.D., et al., 2021). Так, установлено, что стареющие клетки высвобождают множество связанных со старением секреторных фенотипических факторов, которые опосредуют дисфункцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, дисфункцию жировой ткани и резистентность к инсулину в периферических тканях, что способствует развитию гипергликемии. В свою очередь, гипергликемия и метаболические изменения, наблюдаемые при ней, способствуют клеточному старению (Narasimhan A. et al., 2021; Wiley C.D., et al., 2021).

Рассмотренные факторы (НАЖБП, ожирение, гипергликемия), эволюционно и патогенетически взаимосвязанные со старением, в последние десятилетия, стали все чаще встречаться и у лиц молодого и среднего возраста, что возможно, связано с процессами ускоренного старения, обусловленными множественными генетическими, эпигенетическими воздействиями, факторами окружающей среды, изменениями образа жизни. Сильная связь данных факторов с коморбидностью подтверждает возраст - ассоциированный характер коморбидности и указывает на то, что в развитии коморбидности и старения могут участвовать общие патогенетические механизмы (такие как укорочение теломер, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, воспаление, геномная нестабильность, эпигенетические и др. механизмы) (Hughes M.J. et al., 2020; Wetterling T. 2021; Barcena M.L. et al., 2022).

Второй кластер факторов включил факторы, оказывающие среднее влияние на развитие коморбидности: артериальную гипертензию, гипертриглицеридемию, повышенную концентрацию С-реактивного белка в крови, гиперурикемию. Данные факторы условно могут быть отнесены к факторам, ассоциированным с системным и сосудистым воспалением и окислительным стрессом. Накопленные литературные данные показывают, что хроническое воспаление, характеризующееся миграцией, накоплением и активацией воспалительных клеток, а также провоспалительных цитокинов и свободных радикалов, продуцируемых активированными клетками врожденного иммунитета и эндотелиальными клетками, вовлечено в патогенез артериальной гипертензии (Guzik T.J. et al., 2017; Zhang Z. et al., 2023). С другой стороны, повышенное, в результате действия различных факторов риска, включая генетическую предрасположенность и факторы окружающей среды, артериальное давление может вызвать повреждение органов, способствующее формированию молекулярных паттернов, связанных с повреждением, и новых антигенов, которые рассматриваются в качестве основных триггеров для развития вялотекущего

воспаления (Rizzoni D. et al., 2022). Известна связь гиперурикемии с воспалением. Показано, что внутриклеточная мочевая кислота играет роль в индукции окислительного стресса. Кроме того, сама мочевая кислота может активировать несколько внутриклеточных сигнальных путей, которые приводят к выработке провоспалительных цитокинов (Kimura Y. et al., 2021). Установлена значимая ассоциация между гипертриглицеридемией и внутрисосудистым воспалением (Raposeiras-Roubin S. et al., 2021). С-реактивный белок является общепризнанным биомаркером воспаления (Levinson T. et al., 2022). Он играет важную роль в воспалительном процессе, включая активацию пути комплемента, индукцию фагоцитоза и апоптоза, высвобождение оксида азота (NO) и продукцию цитокинов, в частности, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (Sproston N.R. et al., 2018).

Третий кластер включил факторы, оказывающие значимое, но наименьшее из рассмотренных факторов, влияние на развитие коморбидности: гиперхолестеринемия, гипохолестеринемия ЛПВП, гиперхолестеринемия ЛПНП. Данные факторы могут быть отнесены к метаболическим факторам, ассоциированным с развитием атеросклероза. Известно, что атерогенный липидный профиль крови в виде повышения концентрации в сыворотке крови холестерина ЛПНП и снижение концентрации холестерина ЛПВП, представляет собой важнейшее патогенетическое звено в развитии атеросклероза (Сергиенко И.В. и др., 2020).

Таким образом, нами установлено, что наибольшее значение в формировании коморбидности имеют кластеры факторов, ассоциированные со старением, воспалением и атеросклерозом.

Данные кластеры факторов риска аккумулируются при наличии неалкогольной жировой болезни печени и оказывают множественные синергичные неблагоприятные дисрегуляторные, дисметаболические, сосудистые, провоспалительные, проокислительные и др. эффекты на организменном и молекулярно-клеточном уровнях, приводящие к формированию множественной сочетанной патологии. При этом неалкогольная жировая болезнь печени может выступать в качестве основного («индексного») заболевания в развитии коморбидности.

## **ВЫВОДЫ**

1. В период с 2003 г. по 2020 г. у пациентов с соматической патологией, жителей Республики Саха (Якутия) и жителей Новосибирской области (НСО) отмечается повышение степени и изменение структуры коморбидности с преимущественным увеличением частоты болезней нервной, эндокринной системы и нарушений обмена веществ, системы кровообращения, органов дыхания, некоторых инфекционных и паразитарных болезней, психических расстройств и расстройств поведения.

2. Региональные особенности коморбидности проявляются более высокой степенью коморбидности и более высокой частотой болезней по основным классам МКБ-10 (органов дыхания, пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, мочеполовой системы, новообразований, некоторых

инфекционных и паразитарных болезней) у пациентов с соматической патологией, проживающих в Республике Саха (Якутия), в сравнении с пациентами, проживающими в Новосибирской области (НСО).

3. Гендерные особенности коморбидности проявляются более высокой степенью, более высокой частотой болезней эндокринной системы и обмена веществ, костно-мышечной системы и соединительной ткани, новообразований среди женщин с соматической патологией, в сравнении с мужчинами, в отдельных возрастных периодах (среди жителей Новосибирской области (НСО) – во втором зрелом и пожилом возрастных периодах, среди жителей Республики Саха (Якутия) – в зрелом, пожилом и старческом возрастных периодах)

4. Возрастные особенности коморбидности у пациентов с соматической патологией, как у мужчин, так и у женщин, вне зависимости от региона проживания, заключаются в повышении степени коморбидности с увеличением возраста, с преимущественным увеличением частоты болезней системы кровообращения и мочеполовой системы.

5. Модифицируемые гемодинамические и метаболические факторы риска ХНИЗ (артериальная гипертензия, гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия, ожирение) оказывают влияние на формирование коморбидной патологии. В наибольшей степени на развитие коморбидности влияют: ожирение, гипергликемия и артериальная гипертензия.

6. Развитие коморбидности сопряжено с хроническим низкоинтенсивным системным воспалением. Наличие хронического низкоинтенсивного системного воспаления (оцененное по повышению концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови) у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией сопровождается гиперкоагуляцией, атерогенными изменениями липидного профиля крови, повышением концентрации глюкозы и мочевой кислоты в сыворотке крови.

7. Развитие коморбидности у пациентов с артериальной гипертензией сопряжено с наличием депрессии. Психоэмоциональные нарушения (тревога, депрессия) у пациентов с коморбидной патологией значимо связаны со снижением основных компонентов качества жизни.

8. Пациенты с артериальной гипертензией, в сравнении с пациентами, не страдающими артериальной гипертензией, характеризуются более высокой степенью коморбидностью и более высокой частотой коморбидных заболеваний системы кровообращения, эндокринной системы и нарушений обмена веществ, костно-мышечной системы и соединительной ткани, мочеполовой системы. Пациентам с артериальной гипертензией, проживающим в Республике Саха (Якутия), свойственна более высокая степень коморбидности.

9. Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени, в сравнении с пациентами с артериальной гипертензией, характеризуются более высокой степенью коморбидности и более высокой частотой коморбидных заболеваний органов пищеварения, эндокринной системы и нарушений обмена веществ, болезнью нервной



системы, психических расстройств и расстройств поведения, некоторых инфекционных и паразитарных заболеваний, болезней кожи и подкожной клетчатки.

10. Неалкогольная жировая болезнь печени является основным (индексным) заболеванием при развитии коморбидности у пациентов с соматической патологией. Развитие коморбидности при наличии неалкогольной жировой болезни печени ассоциировано с гемодинамическими и метаболическими факторами риска: артериальной гипертензией, ожирением, гипергликемией (у женщин) и гиперхолестеринемией (у мужчин).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с соматической патологией и факторами риска (артериальной гипертензией, ожирением, гипергликемией, дислипидемией, депрессией) рекомендовано проведение оценки индивидуального риска развития высокой степени коморбидности с применением разработанной математической модели.

2. У пациентов с коморбидной патологией, в связи с наличием ее прямой взаимосвязи с модифицируемыми факторами риска ХНИЗ (артериальной гипертензией, ожирением, гипергликемией, дислипидемией, гиперурикемией, факторами воспаления, депрессией), целесообразно проводить их активное выявление и коррекцию с целью вторичной профилактики ассоциированных клинических состояний, снижения инвалидизации и смертности. Особенное внимание следует уделять коррекции ожирения, гипергликемии, артериальной гипертензии. У жителей Республики Саха (Якутия), в связи с выявленными региональными особенностями влияния факторов риска на формирование коморбидности, следует особенное внимание уделять коррекции артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена (дислипидемии), а у жителей Новосибирской области (НСО) – нарушений углеводного и пуринового обменов (повышения глюкозы натощак и мочевой кислоты в сыворотке крови).

3. Больным с коморбидностью, в связи с ее выраженной ассоциацией с неалкогольной жировой болезнью печени, рекомендовано проводить скрининговое обследование на неалкогольную жировую болезнь печени и ее лечение при ее выявлении с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования коморбидности. Лечение выявленной неалкогольной жировой болезни печени следует проводить, немедикаментозными (диетой, ЛФК) и медикаментозными (урсодезоксихолевой кислотой; лекарственными веществами, обладающими гепатопротекторным действием) методами.

Наличие у пациента признаков неалкогольной жировой болезни печени предполагает высокий риск развития коморбидности, в связи с чем рекомендовано плановое обследование данной группы пациентов для выявления сочетанной патологии и ее факторов риска.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК

1. Севостьянова Е.В. Гендерные различия устойчивости к природным факторам Сибири в зависимости от типа функциональной межполушарной асимметрии / Е.В. Севостьянова, В.И. Хаснулин // Экология человека. – 2011. – № 1. – С. 14-18.
2. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) / Е.В. Севостьянова // Бюллетень Сибирской медицины. – 2013. – № 1. – С. 93-100.
3. Хаснулин В.И. Роль патологической метеочувствительности в развитии артериальной гипертензии на Севере / В.И. Хаснулин, Е.В. Севостьянова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1. – С. 92-101.
4. Поляков В.Я. Особенности встречаемости артериальной гипертензии, сочетанной с дорсопатией в терапевтической клинике / В.Я. Поляков, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, Е.В. Севостьянова // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 4.– С. 54-58.
5. Николаев Ю.А. Особенности полиморбидности у пациентов терапевтической клиники кардиологического и гастроэнтерологического профиля / Ю.А. Николаев, Е.В. Севостьянова, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков, Н.А. Долгова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 1. – С. 40-45.
6. Севостьянова Е.В. Немедикаментозная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, Н.В. Богданкевич, В.Г. Лушева, Е.Н. Маркова, Н.А. Долгова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 8. – С. 19-24.
7. Севостьянова Е.В. Влияние коморбидности на метеочувствительность при артериальной гипертензии у жителей республики Саха (Якутия) / Е.В. Севостьянова, И.М. Митрофанов, Ю.А. Николаев // Якутский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С.22-24.
8. Николаев Ю.А. Состояние вегетативной нервной системы у больных дорсопатией, сочетанной с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Ю.А. Николаев, Е.В. Севостьянова, В.Я. Поляков, И.М. Митрофанов, Н.А. Долгова, Т.И. Пospelова, М.Г. Полякова, Е.Н. Маркова.// Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24348>
9. Севостьянова Е.В. Значение некоторых модифицируемых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в формировании транссистемной полиморбидности / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков, Н.А. Долгова, М.М. Геворгян // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017.– Т. 37. – № 2. – С. 62-68.
10. Севостьянова Е.В. Роль факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в развитии полиморбидной патологии / Е.В. Севостьянова, Ю.А.

Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков, Н.А. Долгова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 8. – С. 735-741.

11. Николаев Ю.А. Комбинированное лечение переменным магнитным полем и электроаэрозольтерапией с отваром корня пиона больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с артериальной гипертензией / Ю.А. Николаев, Е.В. Севостьянова, В.Я. Поляков, Н.А. Долгова, Н.В. Богданкевич, В.Г. Лушева, Т.И. Пospelова, Д.А. Антонов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26653>

12. Севостьянова Е.В. Факторы риска артериальной гипертензии у больных неалкогольной жировой болезнью печени / Е.В. Севостьянова, В.Я. Поляков, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 537-543.

13. Севостьянова Е.В. Транскраниальная магнитотерапия в реабилитации больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической цереброваскулярной патологией / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, В.Я. Поляков, В.Г. Лушева // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38. – № 6. – С. 111-117.

14. Севостьянова Е.В. Комплексная реабилитация больных дорсопатией поясничного отдела позвоночника, сочетанной с синдромом раздраженного кишечника, в терапевтической клинике / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, Н.В. Богданкевич, В.Г. Лушева, Н.А. Долгова, В.Я. Поляков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – № 2. – С. 10-18.

15. Николаев Ю.А. Особенности биохимических показателей у больных дорсопатией, сочетанной с заболеваниями гепатобилиарной системы / Ю.А. Николаев, Е.В. Севостьянова, В.Я. Поляков // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38. – № 2. – С. 22-26.

16. Севостьянова Е.В. Региональные особенности влияния факторов риска хронических неинфекционных заболеваний на формирование полиморбидной патологии у мужчин / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков // Экология человека. – 2019. – № 3. – С. 38-45.

17. Севостьянова Е.В. Особенности полиморбидности у больных артериальной гипертензией / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25. – № 2. – С. 200-208.

18. Севостьянова Е.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных неалкогольной жировой болезнью печени при полиморбидности / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 74–79.

19. Николаев Ю.А. Факторы риска у больных неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением / Ю.А. Николаев, Е.В. Севостьянова, В.Я. Поляков, И.М. Митрофанов, А.А. Ус // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40. – № 6. – С. 99-105.

20. Севостьянова Е.В. Оценка качества жизни больных артериальной гипертензией, сочетанной с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, В.Я. Поляков // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 4. – С. 52-62.

21. Севостьянова Е.В. Качество жизни больных с полиморбидной патологией / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков, Ю.В. Мелихова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41. – № 1. – С. 91-99.

22. Николаев Ю.А. Полиморбидность и показатели углеводного, липидного и пуринового обмена у больных артериальной гипертензией / Ю.А. Николаев, В.Я. Поляков, И.М. Митрофанов, Е.В. Севостьянова, И.И. Ковригин // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41. – № 4. – С. 48-53.

23. Николаев Ю.А. Новые подходы к лечению больных артериальной гипертензией с коморбидной патологией, проживающих в экологических условиях юга Западной Сибири / Ю.А. Николаев, В.Я. Поляков, М.Г. Магомедов, Е.В. Севостьянова // Юг России: экология, развитие. – 2021. – Т.16. – № 3. – С. 119-126.

24. Севостьянова Е.В. Мочевая кислота как один из маркеров полиморбидности у больных ишемической болезнью сердца / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25. – № 1. – С. 71-77.

25. Севостьянова Е.В. С-реактивный белок как индикатор полиморбидности у больных артериальной гипертензией / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков // Сибирский научный журнал. – 2022. – Т. 42. – № 2. – С. 58–64.

26. Севостьянова Е.В. Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, В.Я. Поляков // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 162–170.

27. Севостьянова Е.В. Региональные, гендерные и возрастные особенности полиморбидности у пациентов — жителей Новосибирской области и Республики Саха (Якутия) / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков, В.Г. Селятицкая // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26. – № 5. – С. 63– 70.

#### **Публикации в материалах съездов, конференций, сборниках научных трудов и журналах**

1. Sevostyanova E. Pathological reacting to meteorological changes as a risk-factor of cardio-vascular pathology in the North / E. Sevostyanova, V. Hasnulin // Clinical Medicine Research. – 2013. – Vol. 2. – № 4. – P. 53-57.

2. Hasnulin V.I. Comorbidity in hypertensive inhabitants of the North / V.I. Hasnulin, O.G. Artamonova, E.V. Sevostyanova // International Journal of Scientific Research. – 2014. – Vol. 3. – № 7. – P.1–3.

3. Sevostyanova E.V. Effect of different chronotype on comorbidity and resistance to psycho-emotional stress in hypertension associated with hepato-biliary pathology in the North / E.V. Sevostyanova, V.I. Hasnulin // Journal of diseases. – 2014. – Vol.1. – № 2. – P. 6-12.

4. Севостьянова Е.В. Физиотерапевтическая реабилитация больных артериальной гипертензией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких, в условиях стационара / Е.В. Севостьянова, Н.В. Богданкевич, В.Г. Лушева, Е.Н. Маркова // Тезисы докладов VII Международного Конгресса «Кардиология на перекрестке наук». Нижний Новгород, Тюмень, 2016. – С.201–202.

5. Севостьянова Е.В. Новая медицинская технология повышения качества жизни больных артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и дислипидемией / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, Н.А. Долгова, Н.В. Богданкевич, В.Г. Лушева, Э.Л. Астраханцева // Тезисы докладов VIII Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», Тюмень, 2017. – С. 262– 264.

6. Севостьянова Е.В. Комплексная реабилитация больных дорсопатией, сочетанной с синдромом раздраженного кишечника, с использованием преформированных физических факторов / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, Н.В. Богданкевич, В.Г. Лушева, Н.А. Долгова // Актуальные вопросы медицинской реабилитации: инновационные технологии, клиническое питание, традиционные аспекты. Тезисы докладов XII научно-практической конференции. Новосибирск. – 2017. – С. 102–106.

7. Севостьянова Е.В. Эффективность применения трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, сочетанной с дислипидемией / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, В.Я. Поляков, Е.Н. Маркова, В.Г. Лушева, Н.В. Богданкевич, Н.А. Долгова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 5. (часть 1). – С. 79–84.

8. Севостьянова Е.В. Комплексное применение дециметровой терапии и галотерапии в реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с артериальной гипертензией / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, В.Г. Лушева // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов. Материалы Восьмой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 16-18 октября 2018г, Новосибирск. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2018. – С.149–150.

9. Севостьянова Е.В. Транскраниальная магнитотерапия в реабилитации больных артериальной гипертензией, сочетанной с хронической ишемией головного мозга / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, Ю.В. Мелихова, В.Г. Лушева // Сборник тезисов X международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» Тюмень, 2019. – С. 160–162.

10. Sevostyanova E.V. Polymorbidity as a challenge to health services in the XXI century / E.V. Sevostyanova, Yu.A. Nikolaev // Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. – 2019. – Vol. 27. – № 1. <https://doi.org/10.26717/bjstr.2020.27.004446>
11. Sevostyanova E.V. Association of arterial hypertension with hepatobiliary pathology: the occurrence of comorbidity and features of metabolic process / E.V. Sevostyanova, Yu.A. Nikolaev, V.Ya. Polyakov, I.M. Mitrofanov // Current Hypertension Reviews. – 2020. – Vol.16. –№. 2. – P.138-147.
12. Севостьянова Е.В. Связь С-реактивного белка с некоторыми биохимическими и гемостатическими показателями у больных ишемической болезнью сердца при развитии полиморбидности / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков Ю.В. Мелихова, Н.Н. Тимиртдинова // Кардиологический вестник. Специальный выпуск. – 2020. – № 3. – С. 77.
13. Севостьянова Е.В. эффективность применения электрофореза с мексидолом в реабилитации больных артериальной гипертензией, сочетанной с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / Е.В. Севостьянова, В.Ю. Дмитриева, И.А. Рыльская // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, спецвыпуск. – С. 142-143.
14. Севостьянова Е.В. С-реактивный белок как маркер и предиктор формирования полиморбидности у больных ишемической болезнью сердца / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, В.Я. Поляков, И.М. Митрофанов, Н.Н. Тимиртдинова // Сборник тезисов XI международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2021. – С. 202– 204.
15. Севостьянова Е.В. Динамика показателей качества жизни больных артериальной гипертензией, сочетанной с хронической ишемией головного мозга, в ходе стационарного лечения / Е.В. Севостьянова, В.Ю. Дмитриева, И.А. Рыльская // Сборник тезисов XI международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2021. – С. 204– 206.
16. Севостьянова Е.В. Влияние тревоги и депрессии на показатели качества жизни у больных артериальной гипертензией / Е.В. Севостьянова, И.А. Рыльская, В.Ю. Дмитриева // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, спецвыпуск. – С. 57.
17. Севостьянова Е.В. Взаимосвязь показателей мочевой кислоты с полиморбидностью и некоторыми гемодинамическими и метаболическими факторами у больных ишемической болезнью сердца / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, спецвыпуск. – С. 142.
18. Николаев Ю.А. Полиморбидность и показатели углеводного, липидного и пуринового обмена у больных артериальной гипертензией / Ю.А. Николаев, В.Я. Поляков, И.М. Митрофанов, Е.В. Севостьянова, И.И. Ковригин // Сборник тезисов XI международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2021. – С. 153-155.

19. Севостьянова Е.В. Особенности структуры полиморбидности при артериальной гипертонии / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, спецвыпуск. – С. 111.

20. Севостьянова Е.В. Качество жизни больных артериальной гипертензией, сочетанной с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, при применении электрофореза с мексидолом / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, В.Ю. Дмитриева, В.Г. Лушева, В.Я. Поляков // Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. – 2022. – № 39–40. – С. 28–38.

### **Список разработанных новых медицинских технологий**

1. Севостьянова Е.В. Новая медицинская технология «Комплексная реабилитация больных дорсопатией поясничного отдела позвоночника, сочетанная с заболеваниями нижних отделов желудочно-кишечного тракта, включающая стимуляцию восстановительных процессов организма немедикаментозными средствами на стационарном этапе» / Е.В. Севостьянова, Н.В. Богданкевич, Е.Н. Маркова, В.Г. Лушева, Н.А. Долгова 2015г.

2. Севостьянова Е.В. Новая медицинская технология «Комплексная реабилитация больных с воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей, сочетанными с артериальной гипертензией, на стационарном этапе» / Е.В. Севостьянова, Н.В. Богданкевич, Е.Н. Маркова, В.Г. Лушева, Н.А. Долгова. 2015г.

3. Севостьянова Е.В. Новая медицинская технология «Фитотерапия больных хроническими заболеваниями почек при артериальной гипертензии» / Е.В. Севостьянова, Н.В. Богданкевич, Кашенцева Т.М., Н.А. Долгова. 2015г.

4. Николаев Ю.А. Новая медицинская технология «Повышение качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с артериальной гипертензией и дислипидемией, с применением трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн» / Ю.А. Николаев, Е.В. Севостьянова, Н.В. Богданкевич, В.Г. Лушева, Е.Н. Маркова, Н.А. Долгова. 2016г.

5. Николаев Ю.А. Новая медицинская технология «Повышение качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с дислипидемией, с применением трансцеребральной импульсной электротерапии и хлоридных натриевых ванн» // Ю.А. Николаев, Е.В. Севостьянова, Н.А. Долгова, Н.В. Богданкевич, В.Г. Лушева, Е.Н. Маркова. 2016г.

6. Севостьянова Е.В. Новая медицинская технология «Повышение качества жизни больных дорсопатией позвоночника, сочетанной с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, комплексным применением синусоидально-модулированных токов и крайне-высокочастотной терапии» / Е.В. Севостьянова, В.Г. Лушева, Н.А. Долгова, Э.Л. Астраханцева, Д.А. Антонов. 2017г.

7. Севостьянова Е.В. Новая медицинская технология «Восстановительное лечение больных артериальной гипертензией, сочетанной с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, с использованием транскраниальной магнитотерапии и фитотерапии» / Е.В. Севостьянова, Лушева, Н.А. Долгова, Э.Л. Астраханцева, Д.А. Антонов. 2018г.

8. Севостьянова Е.В. Новая медицинская технология «Реабилитация больных артериальной гипертензией, сочетанной с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, применением электрофореза с мексидолом» / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, В.Г. Лушева. 2022г.

### **СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

Г ХС – гиперхолестеринемия

ГХС ЛПНП – гиперхолестеринемия низкой плотности

Гипо ЛПВП – гиполипопротеинемия высокой плотности

КМ - коморбидность

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ОХС – общий холестерин

СРБ – С-реактивный белок

ТГ - триглицериды

ТНК – транснозологическая коморбидность

ТСК – транссистемная коморбидность

ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания

ХС – холестерин

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Соискатель



Е.В. Севостьянова