

Оценка влияния пола и возраста у пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов и отягощенной коморбидной патологией

Лузина Т.В.*, Урванцева И.А., Ефимова Л.П., Алмазова Е.Г.

БУ Окружной кардиологический диспансер «Центр Диагностики и Сердечно-Сосудистой Хирургии»,
Сургут, ХМАО — Югра, Россия.

Авторы

Лузина Татьяна Владимировна, аспирант, врач-невролог, БУ Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

Урванцева Ирина Александровна, заведующая кафедрой кардиологии Медицинского института, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет», главный врач БУ Окружной кардиологический диспансер «Центр Диагностики и Сердечно-Сосудистой Хирургии», Сургут, Россия.

Ефимова Лариса Петровна, к.м.н., доцент кафедры кардиологии Медицинского института БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия.

Алмазова Елена Геннадьевна, старший преподаватель кафедры Информационно-Вычислительных Технологий, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

Резюме

Цель

Оценить особенности клинико-anamnestических данных пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов и неврологической симптоматикой, с учетом наличия отягощенной коморбидности.

Материалы и методы

На амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи регистрировались все случаи атеросклероза БЦА с различными неврологическими проявлениями за период с января по декабрь 2012 г. В группе пациентов, находящихся на диспансерном ангионеврологическом наблюдении, отобрано 100 случаев атеросклеротического поражения БЦА с неврологической симптоматикой и отягощенной коморбидностью. Пациенты были распределены по возрасту, согласно классификации ВОЗ и MOT.

Результаты

В ходе исследования было установлено, что в подгруппе пациентов среднего возраста гипертоническую болезнь имеют 50% мужчин и 100% женщин, тогда как сахарный диабет был обнаружен у всех муж-

чин. Заболевания щитовидной железы имели только 33% женщин этой подгруппы. В подгруппе позднего взрослого возраста 62% мужчин и 31% женщин страдали ИБС. Сахарный диабет встречается у 24% мужчин и 14% женщин, а заболевания щитовидной железы — у 41% женщин и у 8% мужчин, соответственно. Ревматологические заболевания имели 24% пациентов-женщин и 8% пациентов-мужчин. В подгруппе пожилого возраста ИБС имеют 77% женщин и 43% мужчин, сахарный диабет наблюдается у 46% женщин и 21% мужчин, заболевания щитовидной железы у 23% женщин и у 7% мужчин. Ревматологические заболевания зафиксированы у 31% женщин и 7% мужчин. При анализе структуры коморбидности — на первом месте стоит мультифокальный атеросклероз. На втором — гипертоническая болезнь и ИБС — на третьем, причем у мужчин данное заболевание встречается чаще.

Заключение

По результатам исследования выявлены достоверные гендерные различия во встречаемости заболеваний щитовидной железы, ревматологических заболеваниях, и нарушении пуринового обмена. При анализе структуры коморбидности при атеросклерозе брахиоцефальных сосудов — выявлено преобладание сосудистой коморбидности во всех исследуемых группах.

Ключевые слова

Брахиоцефальные артерии, атеросклеротическое поражение, коморбидность.

The effects of age, gender and concomitant diseases on patients with atherosclerotic lesions of brachiocephalic vessels

Luzina T.V., Urvantseva I.A., Efimova L.P., Almazova E.G.

Regional cardiological hospital «Center of diagnostics and cardiovascular surgery», Surgut, Khanty-Mansi autonomous okrug-Ugra, Russia

Authors

Tatyana V. Luzina, M.D., Ph.D. student, Regional cardiological hospital «Center of diagnostics and cardiovascular surgery», Surgut, Russia.

Irina A. Urvantseva, M.D., head of the Department of cardiology, School of medicine, Surgut State University, head of the regional cardiological hospital «Center of diagnostics and cardiovascular surgery», Surgut, Russia.

Larisa P. Efimova, M.D., Ph.D., associate professor of the Department of cardiology, School of medicine, Surgut State University, Surgut, Russia.

Elena G. Almazova, senior lecturer of the Department of informatics and computational technologies, Surgut State University, Surgut, Russia.

Summary

Objective

To estimate clinical manifestations and history of patients with atherosclerotic lesions of brachiocephalic vessels, neurological symptoms, and concomitant diseases.

Materials and methods

We registered all cases of atherosclerosis of brachiocephalic arteries in patient with neurological manifestations followed up in the outpatient diagnostic center of the regional hospital. We selected 100 cases of brachiocephalic arteries' atherosclerosis combined with neurological symptoms and comorbid pathologies from the patients undergoing neurological follow-up. Patients were divided into age groups according with the WHO and ILO classifications.

Results

It has been shown that 50% of males and 100% of females in the middle age group have arterial hypertension (AH), in this age group there were no female cases of diabetes mellitus (DM) and all male patients had DM. Only 33% of middle-aged women had thyroid diseases. 62% of men and 31% of women of the advanced middle age group had coronary heart disease (CHD). DM was present in 24% of advanced middle age males and 14% of advanced middle age females.

In this age group 41 % of women and 8 % of men had thyroid diseases. 77 % of elderly women and 43 % of elderly men had CHD. DM was present in 46 % of elderly women and 21 % of elderly man, whereas thyroid diseases were found in 23 % of women and 7 % of men of elderly age. Rheumatic diseases were found in 31 % of women and 7 % of men. Multifocal atherosclerosis takes the leading position between observed concomitant diseases, and it is followed by AH and CHD at the second and third positions, respectively. CHD is more frequent in men.

Conclusion

Results of this study revealed significant gender differences and different prevalence of thyroid diseases, rheumatic diseases, and purine metabolism abnormalities. Analysis of comorbid structure in atherosclerosis of brachiocephalic arteries revealed prevalence of concomitant cardiovascular diseases in all age groups.

Key words

Brachiocephalic arteries, atherosclerotic lesions, comorbidity.

Список сокращений

БЦА — брахиоцефальные артерии
ГБ — гипертоническая болезнь
ИБС — ишемическая болезнь сердца

НРС — нарушение ритма сердца
ППС — приобретенные пороки сердца
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

Введение

Проблемы современного времени, такие как старение населения, урбанизация, глобальное изменение образа жизни и социальная напряженность приводят к увеличению бремени хронических неинфекционных заболеваний [1].

Эффективность лечения острых ситуаций заметно улучшилась, наряду с этим отмечается увеличение числа больных с хронической патологией, в частности сочетанием двух и более соматических заболеваний. В то же время, клиническая медицина развивается по пути все большей специализации, что создает дополнительные трудности в лечении больных с коморбидностью. Сегодня все больше говорят о командном подходе, но для эффективной работы команды ее члены должны хорошо понимать друг друга и знать общие подходы к лечению таких больных.

В общей же структуре смертности населения РФ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют 56 %, среди которых около 85 % связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями [2]. В последние десятилетия смертность от ССЗ в РФ снижается (на 23 %), а ожидаемая продолжительность жизни увеличивается, составляя у мужчин — 64 года, у женщин — 75,6 лет. Это приводит к старению населения и, естественно, к увеличению частоты нескольких заболеваний у одного человека [3]. Особое значение приобретает в современной медицине проблема коморбидности заболеваний, связанных с атеросклерозом. Согласно современным представле-

ниям, атеросклероз является системным заболеванием, локализация которого может затрагивать различные сосудистые бассейны, а именно сосуды сердца, головного мозга, шеи, почек, а также периферические артерии [4]. По данным исследования CAPRIE, в котором проанализированы результаты обследования более 19 тыс. пациентов, мультисосудистое поражение регистрировали более чем у 26,3 % пациентов, то есть так же часто, как и однососудистое [5]. Крайне важно то, что атеросклероз является причиной около трети всех инсультов. Атеросклероз сосудов дуги аорты, особенно бифуркации общей сонной артерии, является главной причиной протекающих ишемических инсультов, составляя примерно 20 % всех инсультов [6].

Согласно литературным данным, в основе коморбидности соматических заболеваний лежит наличие у одного и того же пациента общих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. Среди них наибольшее значение имеют артериальная гипертония, нарушения липидного обмена, кардиометаболические нарушения, курение, и хронический стресс [7–10].

Совершенствование диагностики коморбидной патологии при атеросклерозе брахиоцефальных сосудов может способствовать повышению эффективности лечения и профилактики, что определило актуальность планируемого исследования.

Цель исследования

Оценить особенности клинико-anamnestических данных пациентов с атеросклеротическим пора-

жением брахиоцефальных сосудов и неврологической симптоматикой с учетом наличия отягощенной коморбидности.

Материалы и методы

На амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи регистрировались все случаи атеросклероза БЦА с различными неврологическими проявлениями за период с январь 2010 г. по декабрь 2012 г. В группе пациентов, находящихся на диспансерном ангионеврологическом наблюдении отобрано 100 случаев атеросклеротического поражения БЦА с неврологической симптоматикой и отягощенной коморбидностью. Пациенты были разделены на подгруппы соответственно возрасту, согласно классификации ВОЗ и MOT [11]. В I подгруппу включены 5 больных в возрасте от 36 до 45 лет, средним возрастом 36–45 лет, муж./жен. 2/3, II подгруппа — 66 больных в возрасте от 46 до 60 лет, муж./жен. 37/29, III подгруппа — 27 больных в возрасте от 61 до 74 лет, муж./жен. 14/13.

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст 18–75 лет;
- 2) наличие атеросклероза брахиоцефальных сосудов;
- 3) наличие коморбидности соматических заболеваний;
- 4) согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) острая декомпенсация хронических заболеваний;
- 2) острые сосудистые эпизоды;
- 3) отказ от наблюдения.

Помимо сбора анамнестических данных и объективного осмотра проводились общеклинический и биохимическое исследование крови. Для проведения биохимического исследования крови отбор анализов осуществлялся утром натощак. Образцы крови объемом 10 мл после экспозиции в течение 15 мин подвергали центрифугированию при 3000 об⁻¹ для отделения сыворотки и проведения исследований на биохимическом автоанализаторе SysmexXT 4000 Япония. Определялись концентрации мочевины, креатинина, СРБ, а также показатели липидного спектра (аппарат Cobas 501). Уровни гликированного гемоглобина (HbA1C) — измерялись с помощью метода иммунотурбометрического теста по конечной точке.

Для оценки степени атеросклеротического поражения БЦА всем пациентам проводилось ультра-

звуковое исследование с помощью системы УЗИ Logis C6 CE США.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде средних арифметических (M) значений и стандартного отклонения средней (SD). Значимость различий определяли согласно и с использованием непараметрического критерия t Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего — Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Значимость различий качественных показателей определялась с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст общей группы, мужчин и женщин составил 57 ± 7 лет. Большая часть пациентов находится в возрастном интервале от 50 до 64 лет. Достоверных половых отличий в разных возрастных группах не выявлено (таб. 1).

В подгруппе среднего взрослого возраста 100% пациентов имеют мультифокальный атеросклероз, 80% — гипертоническую болезнь, 60% — различного рода нарушения ритма сердца, сахарный диабет наблюдается у 40% пациентов, ИБС и заболевания щитовидной железы по 20% соответственно. В этой подгруппе не встречались ППС, ревматологические, системные заболевания, нарушение пуринового обмена.

В подгруппе позднего взрослого возраста 94% пациентов имеют в анамнезе мультифокальный атеросклероз, 89% — гипертоническую болезнь, 48% — ИБС, заболевания щитовидной железы наблюдаются у 23% пациентов, а сахарный диабет в 21% случаев.

В подгруппе пожилой возраст 96% пациентов страдают гипертонической болезнью, 93% имеют в анамнезе мультифокальный атеросклероз, 33% — сахарный диабет, 30% страдают нарушением ритма сердца. Ревматологические заболевания наблюдаются у 19% пациентов, заболевания щитовидной железы выявлены у 15% пациентов, ППС — у 7% пациентов, ИБС — у 5% пациентов, нарушение пуринового обмена и системные заболевания не зафиксированы. Достоверных различий по полу в группах не выявлено.

В подгруппе средний взрослый возраст гипертоническую болезнь имеют 50% мужчин и 100%

Таблица 1

Характеристика пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов и отягощенной коморбидностью

Возрастные группы (под-группы)	Нозологическая форма заболевания	Всего, n=100		Мужчины, n=55		Женщины, n=45		Достоверность различий (м/ж), р
		абс	%	абс	%	абс	%	
n=5 средний взрослый возраст 36–45 лет	НРС	3	60	1	50	2	67	0,81
	ГБ	4	80	1	50	3	100	0,54
	ИБС	1	20	0	0	1	33	0,41
	Мультифокальный атеросклероз	5	100	2	100	3	100	1
	ППС	0	0	0	0	0	0	
	Сахарный диабет, 2 тип	2	40	2	100	0	0	0,083
	Заболевания щит. железы	1	20	0	0	1	33	0,35
	Ревматологические заболевания	0	0	0	0	0	0	
	Нарушения пуринового обмена	0	0	0	0	0	0	
	Системные заболевания	0	0	0	0	0	0	
n=66 поздний взрослый возраст 46–60 лет	НРС	14	21	6	16	8	28	0,31
	ГБ	59	89	33	89	26	90	0,99
	ИБС	32	48	23	62	9	31	0,07
	Мультифокальный атеросклероз	62	94	35	95	27	93	0,95
	ППС	2	3	1	3	1	3	0,86
	Сахарный диабет, 2 тип	13	20	9	24	4	14	0,33
	Заболевания щит. железы	15	23	3	8	12	41	0,005
	Ревматологические заболевания	10	15	3	8	7	24	0,09
	Нарушения пуринового обмена	3	5	0	0	3	10	0,050
	Системные заболевания	1	2	0	0	1	3	0,25
n=21 пожилой возраст 61–74 лет	НРС	8	30	5	36	3	23	0,54
	ГБ	26	96	13	93	13	100	0,85
	ИБС	16	5	6	43	10	77	0,25
	Мультифокальный атеросклероз	25	93	13	93	12	92	0,99
	ППС	2	7	1	7	1	8	0,95
	Сахарный диабет, 2 тип	9	33	3	21	6	46	0,26
	Заболевания щит. железы	4	15	1	7	3	23	0,28
	Ревматологические заболевания	5	19	1	7	4	31	0,15
	Нарушения пуринового обмена	0	0	0	0	0	0	
	Системные заболевания	0	0	0	0	0	0	

женщин, сахарный диабет у женщин этой подгруппы не встречается, но наблюдается у 100% мужчин. Заболевания щитовидной железы имеются у 33% женщин этой подгруппы, и что не наблюдаются у мужчин (рис. 1).

В подгруппе поздний взрослый возраст 62% мужчин и 31% женщин имеют в анамнезе ИБС. Сахарный диабет встречается у 24% мужчин и 14% женщин. Заболевания щитовидной железы наблюдаются у 41% женщин и у 8% мужчин.

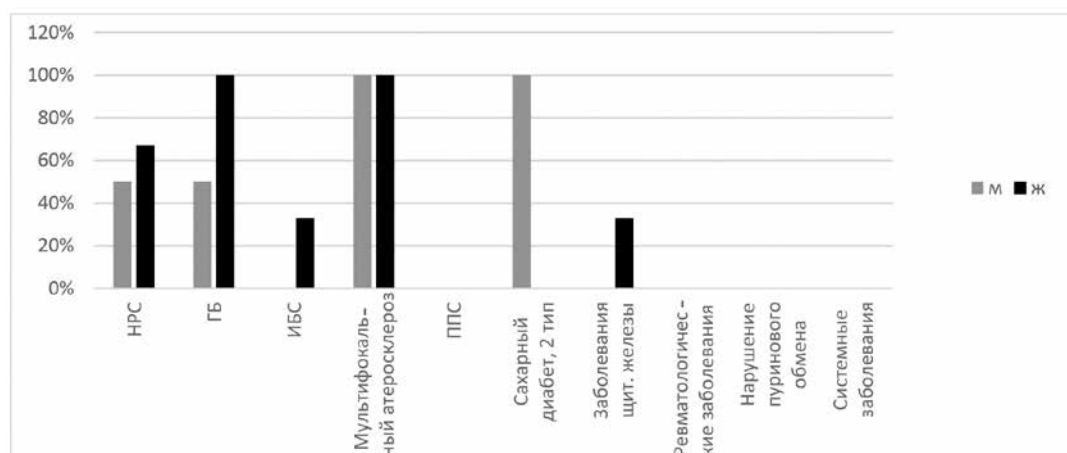


Рис. 1. Гендерные особенности распределения коморбидности в группе «средний взрослый возраст»

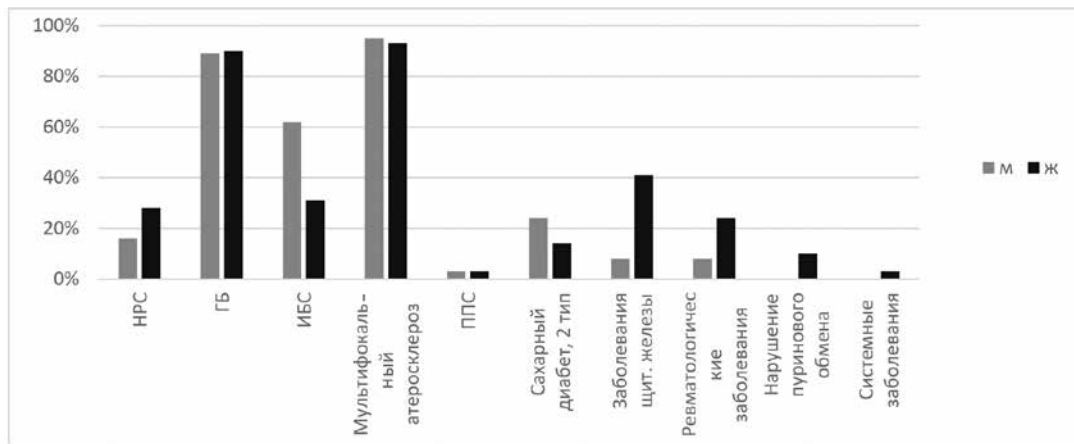


Рис. 2. Гендерные особенности распределения коморбидности в группе «поздний взрослый возраст»

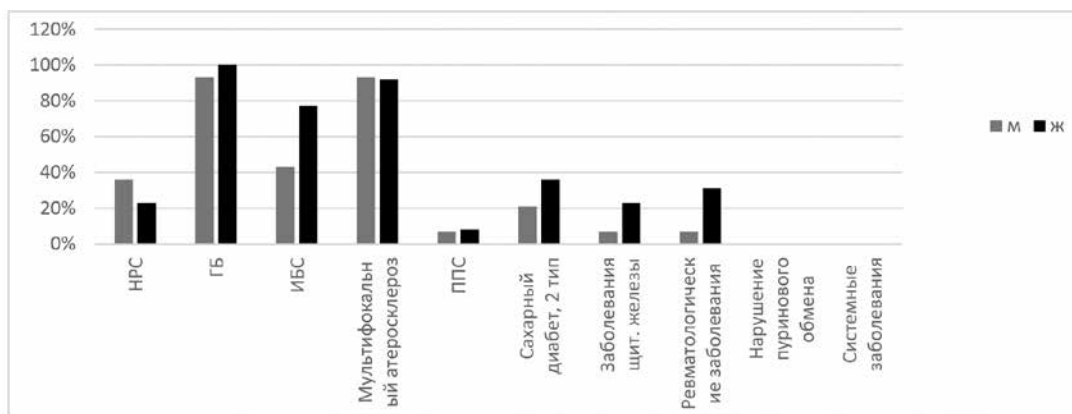


Рис. 3. Гендерные особенности распределения коморбидности в группе «пожилой возраст».

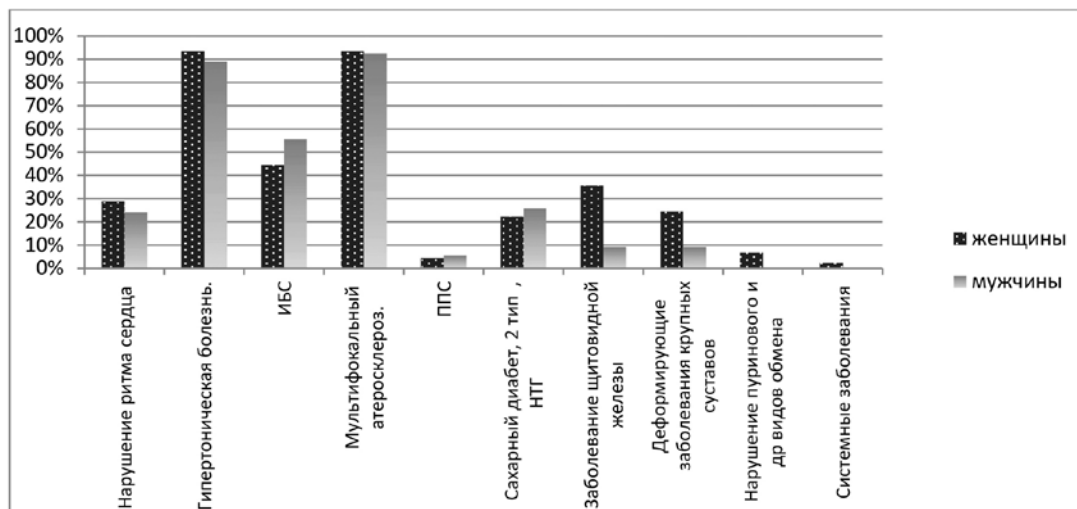


Рис. 4. Гендерная структура коморбидности общей группы

Ревматологические заболевания имеют 24 % пациентов-женщин, 8 % пациентов-мужчин (рис. 2).

В подгруппе пожилой возраст ИБС имеют 77 % женщин и 43 % мужчин, сахарный диабет наблюдается у 46 % женщин и 21 % мужчин, заболевания щитовидной железы у 23 % женщин и 7 % у мужчин.

Ревматологические заболевания зафиксированы у 31 % женщин и 7 % мужчин (рис. 3).

При анализе структуры коморбидности (рис. 4) при атеросклерозе брахиоцефальных сосудов — на первом месте в структуре заболеваний стоит мультифокальный атеросклероз. На втором месте

гипертоническая болезнь. На третьем месте ИБС, причем у мужчин данное заболевание встречается чаще, чем у женщин. На четвертом месте заболевания щитовидной железы у женщин и сахарный диабет у мужчин. На пятом месте нарушение ритма сердца. На шестом месте у женщин деформирующие заболевания крупных суставов. В группе мужчин шестое и седьмое место делят деформирующие заболевания крупных суставов и заболевания щитовидной железы. На седьмом месте у женщин сахарный диабет. На восьмом месте в группе женщин нарушение пуринового и других видов обмена. У мужчин на восьмом месте ППС.

В целом, по данным зарубежной литературы распространенность коморбидности составляет от 21 до 98 %. Была определена корреляционная связь между частотой коморбидной патологии и возраста. У больных молодого возраста (18–44 лет) частота коморбидности составляет 69 %, увеличивается до 93 % среди лиц средних лет (45–64 лет) и достигает 98 % — у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет) [12]. Исследования последних лет показали, что в возрастной структуре пациентов с острым ИМ стали преобладать больные пожилого и старческого возраста, что способствует более тяжёлому состоянию такого рода пациентов. В популяционном исследовании Ю.Ю. Шамуровой и соавт. полипатии зарегистрированы у 68,8 % мужчин и у 80,3 % женщин. Распространённость у женщин коморбидной патологии несколько чаще, по сравнению с мужчинами, — 82 и 72 % соответственно [13]. Исследование СТЕРХ показало, что более

чем у 70 % пациентов, обращающихся к кардиологу, имеется сочетание 2 сердечно-сосудистых заболеваний и более. Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) зарегистрировано у 35,3 %, сочетание ИБС, АГ и любой другой нозологической формы из класса болезни системы кровообращения (БСК) — у 23,3 % пациентов. Наиболее частыми сопутствующими БСК заболеваниями являются сахарный диабет (19,1 % случаев) и хроническая обструктивная болезнь легких (10,4 %) [14].

Известно, что с ростом продолжительности жизни увеличивается число пациентов, страдающих несколькими хроническими заболеваниями. Пожилой возраст ассоциируется не только с более тяжелым течением острого периода заболевания, но и с менее благоприятным постгоспитальным прогнозом [15].

Заключение

В ходе исследования выявлены достоверные гендерные различия между пациентами с патологией щитовидной железы, ревматологических заболеваниях и нарушении пуринового обмена. При анализе структуры коморбидности при атеросклерозе брахиоцефальных сосудов — выявлено преобладание сосудистой коморбидности во всех исследуемых группах. Многофакторная профилактика, направленная на коррекцию общих причин сосудистой коморбидности, может снизить сердечно-сосудистых катастроф, в целом.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Rumjantseva S.A., Stupin V.A., Oganov R.G. et al. Theory and practice of treatment of patients with vascular comorbidity. Clinical Guideline. Moscow-Spb.: International Publishing Group «Medical Book»; 2013, 360 p. Russian (Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. Клиническое Руководство. М.-СПб.: Международная издательская группа «Медицинская книга»; 2013, 360 с.).
2. Boytsov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A. et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. Cardiovascular therapy and prevention. 2012; 11 (3): 82–6. Russian (Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012; 11 (3): 82–6).
3. GavriloVA N.E., Metelskaya V.A., Yarovaya E.B., Boytsov S.A. Carotid artery duplex scan in diagnosing coronary atherosclerosis and assessing its severity. Russian cardiology journal. 2014; 4 (108): 108–12. Russian (Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Яровая Е.Б., Бойцов С.А. Роль дуплексного сканирования сонных артерий в выявлении коронарного атеросклероза и определении степени его выраженности. Российский Кардиологический Журнал 2014; 4 (108): 108–12).
4. Nikolsky E. Peripheral arterial occlusive disease in patients with coronary artery disease compromises the recovery and postoperative quality of life of patients who undergo myocardial revascularization. Am J Cardiol 2004; 93: 153–69.
5. Ferreiro JL, Bhatt DL, Ueno M, Bauer D, Angiolillo DJ. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights

- from the CAPRIE trial (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 4;63 (8): 769–77.
6. Rumjantseva S.A., Oganov R.G., Silina E.V. et al. Cardiovascular pathology in acute stroke (issues of prevalence, prevention and treatment). *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014; 13 (4): 47–53. Russian (Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Сирина Е.В. и др. Сердечно-сосудистая патология при остром инсульте (некоторые аспекты распространенности, профилактики и терапии). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014; 13 (4): 47–53).
 7. Diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and COPD. Recommendations of Russian medical society of arterial hypertension and Russian respiratory society. *Systemic hypertension*. 2013; 10 (1): 5–34. Russian (Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества. *Системные Гипертензии*. 2013; 10 (1): 5–34).
 8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34:2159–2219.
 9. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8). *JAMA* 2014; 311 (5): 507–20.
 10. De Backer G., Graham I., Taskinen et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
 11. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC Guidelines on management of stable coronary disease. *Eur Heart J* 2013;34 (38): 2949–3003.
 11. Tsygankov V.A., Zharkova S. L. Classification and systematization of able-bodied population by age groups. *ONV*. 2009;4:65–79. Russian (Цыганков В.А., Жаркова С. Л. Классификация и систематизация трудоспособного населения по возрастным группам. *ОНВ*. 2009;4:65–79).
 12. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur. J. Gen. Pract.* 1996; 2: 65–67.
 13. Shamurova Yu. Yu., Kalev O. F., Tyukov Yu. A. Polypathias at men: problem scale. *Problems of social hygiene, health care and history of medicine*. 2008; 3: 25–27.
 14. Lazarev A.V., Kalininskaya A.A. Necessity of the population of Nizhny Novgorod region in cardiosurgical interventions. *Manager of Health*. 2016; 2: 21–28. Russian (Лазарев А.В., Калининская А.А. Нуждаемость населения Нижегородской области в кардиохирургических вмешательствах. *Менеджер здравоохранения*. 2016; 2: 21–28).
 15. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chron. Disease*. 1970; 23 (7): 455–468.