

ЭНВАЙРОНМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ КОМОРБИДНОСТИ

Рагозин Р.О.², Дьячкова Э.Э.¹, Русак Ю.Э.², Рагозин О.Н.¹

¹БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, e-mail: hmgmi2006@mail.ru

²БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, e-mail: rector@surgu.ru

Проведен анализ существующих дефиниций и шкал коморбидности как наднозологического явления, которое необходимо для персонификации медицины с целью повышения эффективности, приверженности, безопасности, качества жизни, снижения экономических затрат и госпитальных ресурсов. С учетом учения о природной очаговости и географической патологии, предлагается наряду с транснозологической и трансиндромной коморбидностью выделять трансклиматическую / трансгеографическую или энвайронментальную коморбидность. Существующие шкалы необходимо дополнять переменными, отражающими комфортность/дискомфортность проживания, региональную патологию, дебютное заболевание и весовой показатель заболеваемости по основным группам болезней. Прогностическое значение полученного показателя для оценки исхода необходимо оценивать в соответствии с предлагаемыми нами моделями коморбидности, такими как «принцип домино», который означает, что небольшое изменение первого элемента цепи вызывает аналогичные изменения соседних элементов, которые затем вызывают подобные изменения следующих, и так далее в линейной последовательности, модель «снежный ком» и модель «пизанская башня».

Ключевые слова: коморбидность, климат, региональная патология.

ENVIRONMENTAL MODEL OF COMORBIDITY

Ragozin R.O.², Dyachkova E.E.¹, Rusak Y.E.², Ragozin O.N.¹

¹Khanty-Mansiysk state medical Academy, Khanty-Mansiysk, e-mail: hmgmi2006@mail.ru;

²Surgut state University, Surgut, e-mail: rector@surgu.ru

The analysis of existing definition and scales of comorbidity as over nosological phenomena that you want to personalize medicine with the purpose of increase of efficiency, commitment, safety, quality of life, reducing the economic costs and hospital resources. Given the doctrine of the natural foci and geographic pathology is offered along with transnosological and transsyndrome comorbidity proposed transclimate/ transgeographic or environmentally comorbidity. Existing scales are needed to complement variable reflecting comfort/discomfortness of residence, regional pathology, the debut of the disease and the weight incidence of the main groups of diseases. Prognostic value of the derived indicator for measuring the outcome must be assessed in accordance with our proposed models of comorbidity, such as "the Domino principle", which means that a small change in the first element of the chain of causes similar changes of the neighboring elements, which then cause such changes, and so on in linear sequence, model "snowball" model and the "tower of Pisa".

Keywords: comorbidity, climate, regional pathology.

Понятие коморбидности впервые предложил A.R. Feinstein (1970) [27]. Он вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и отличается от него. В литературе можно встретить различные синонимы коморбидности: «полиморбидность», «мультиморбидность», «мультифакториальные заболевания», «полипатия», «соблезненность», «двойной диагноз», «плюрипатология». Наши соотечественники преимущество отдают предпочтение терминам «полипатия», «сочетанная патология», в иностранной литературе большей популярностью пользуется «коморбидность».

К настоящему времени крупномасштабные эпидемиологические исследования во многих странах и на разных уровнях организации дифференцированных популяций показали, что треть всех текущих заболеваний населения отвечает большему числу диагностических критериев, чем одно расстройство. Результаты многих исследований показали, что особенно важно рассматривать соболезненность двух и более независимых заболеваний, возникающих в течение жизни. Наряду с этим выделяется коморбидность, как наличие более чем одного расстройства у человека в определенный период жизни – модель, ориентированная на дискриптивные диагностические классы [24], и модель коморбидности, рассматривающая относительный риск человека с одним заболеванием (расстройством) приобрести другое расстройство [23]. Возможно сосуществование двух и/или более синдромов (транссиндромальная коморбидность) или заболеваний (транснозологическая коморбидность) у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени (хронологическая коморбидность).

Также выделяют разные типы коморбидности, которые иллюстрируют различные варианты направленности связанных между собой переменных. Каплан и Файнштейн (1974) предложили различать патогенетическую, диагностическую и прогностическую коморбидность [35].

При патогенетической коморбидности сочетанию двух переменных соответствует рассмотрение их как воздействующей, то есть причинно-действующей компоненты, и являющейся следствием. Примером может служить связь между заболеванием сахарным диабетом и почечной недостаточностью: второе заболевание является осложнением первого. В случае диагностической коморбидности речь идет о том, что рассматриваемая переменная причинно обусловлена, как минимум, двумя другими и является их равновероятным следствием.

Прогностическая коморбидность в исходном понимании означает, что два уже имеющихся у пациента расстройства предрасполагают к развитию третьего. Например, пациенты, страдающие депрессией и личностными расстройствами, при склонности к злоупотреблению психоактивными веществами характеризуются высокой частотой заболевания алкоголизмом. Укажем, что нельзя путать проблемы: а) связи переменных, как они предстают в модели, ориентированной на концепцию коморбидности, и б) смешения переменных, когда возникает необходимость уточнять, какая из переменных отражает изучаемый базисный процесс, а какая является побочной, действие которой также представлено в фиксируемом показателе.

Возможно взаимовлияние заболеваний друг на друга. Синтропия («взаимное притяжение») – сочетание двух и более патологических состояний с общими

этиопатогенетическими механизмами; дистропия («взаимное отталкивание») – невозможность сочетания определенных болезней и нейтропия («нейтральное состояние») – случайное сочетание болезней [16,18, 44].

При длительном течении коморбидность может существовать внутри сочетанной патологии в виде нескольких форм, а именно: 1) «автономный тип» – независимое сосуществование психогенных и эндогенных симптомов (характерен для биполярного течения аффективных расстройств, способствует утяжелению течения, но не приводит к видоизменению их симптоматики); 2) «синергический с образованием общих симптомов»; 3) «синергический с расщеплением синдрома» [19]. Белялов Ф. И. (2012) [6] в своих тезисах о коморбидности выделяет случайную, причинную, осложненную и неуточненную коморбидность.

Разработано достаточно много методов для балльной оценки коморбидности. Шесть индексов основаны на тщательно разработанном списке определенных диагнозов, CharlsonIndex [25], BODindex [42], HallstromIndex [30], IncalziIndex [34], LiuIndex [39], ShwartzIndex [47]. Три индекса отражают «ранжированное» влияние коморбидных состояний на конкретные органы и системы: CIRS [37], ICED [28], KaplanIndex [36]. Два индекса позволяют оценить коморбидные состояния на основе 3–4 шкал с разными категориями: Cornoni-HuntleyIndex [26] и HurwitzIndex [33]. Некоторые методы предполагают калькуляцию числа сочетанных патологий, например DUSOI [43]. Также существуют шкалы GIC (GeriatricIndex of Comorbidity) [45], FCI (Functional Comorbidity Index) [29], TIBI (Total Illness Burden Index) [38] и ряд шкал, позволяющих пациентам субъективно оценивать собственную коморбидность.

Итак, коморбидность может рассматриваться как наднозологическое явление. Она не попадает в систематику заболеваний, представленных в МКБ-10, а наоборот, дает основание к дальнейшему развитию общей классификации болезней. Коморбидность является клинической реальностью, которая имеет значение для соматических и психических заболеваний, что в свою очередь приводит к персонификации медицины с целью повышения эффективности, приверженности, безопасности, качества жизни, снижению экономических затрат и госпитальных ресурсов [8].

Территория России, ввиду своей обширности, чрезвычайно неоднородна по природным условиям жизнедеятельности населения. По влиянию природных условий на разные стороны жизнедеятельности, включая продолжительность жизни, работоспособность населения, Россия может быть разделена на несколько зон степени комфортности /дискомфортности [9,11]. При районировании территории по степени дискомфорта климата факторами оценки служат астрономический, холодовой, мерзлотный, тепловой,

увлажнения, ветровой, а к азональным факторам – горный, заболоченность, стихийные явления. В результате интегральной оценки по восьми показателям природной дискомфортности можно выделить пять природных зон [15].

I зона. *Очень неблагоприятная* зона, занимает северную часть территории России. Она включает узкую полосу побережья Баренцева моря на Кольском полуострове (на карте эта полоса не отражена вследствие большого шага градусной сетки). Восточнее полуострова Канинэнта зона постепенно расширяется до 65° с.ш. в Восточной Сибири, достигая 60° с.ш. на побережье Охотского моря. Это территория арктических и субарктических равнин, гор и высоких плато, побережья холодных морей с крайне интенсивным природным воздействием на людей, с критическим напряжением адаптационных систем переселенцев с тенденцией к декомпенсации.

II зона. *Неблагоприятная* зона, протягивается узкой полосой от Кольского полуострова до Якутии. Далее она расширяется за счет высокосейсмичных и с вечной мерзлотой горных систем Восточной Сибири, разрывая относительно неблагоприятную и относительно благоприятную зоны. Это территория европейских и сибирских равнин, низких и высоких плато и гор с крайне интенсивным воздействием на здоровье людей, с критическим напряжением адаптационных систем переселенцев, с тенденцией к декомпенсации. При тех же, что и в первой зоне, преобладающих патологиях, оптимальный срок жизни здесь несколько больше: на равнинах 2–3 года, а в горах – 1–2 года. Однако и эта зона практически также непригодна для сплошного и массового заселения.

III зона. *Относительно неблагоприятная* зона, прослеживается в Европейской части России, в Западной Сибири и в Средней Сибири, а также в Приамурье и в Приморье. Она охватывает территорию европейских северотаежных и сибирских среднетаежных равнин, низких плато и среднегорий с крайне интенсивным природным воздействием на здоровье людей, с очень сильным напряжением адаптационных систем организма переселенцев, с затрудненной компенсацией.

IV зона. *Относительно благоприятная* зона представлена в Европейской части России, в южной половине Западной Сибири, а также в южной части Приамурья, в западной части Приморья. Для зоны типична умеренно мягкая снежная зима на Европейской части, слабо суровая снежная зима в Западной Сибири и слабо суровая малоснежная зима на Дальнем Востоке. Лето в зоне преимущественно умеренно теплое. Проходит севернее Средней полосы Европейской России, через Западносибирскую низменность, сибирские низкогорья. Она характеризуется слабым природным воздействием на здоровье человека, с постепенной компенсацией. Здесь возможно постоянное проживание пришлого населения,

но затраты на поддержание жизнедеятельности по сравнению со Средней полосой Европейской России повышенные.

V зона. Умеренно благоприятная зона включает Среднюю полосу Европейской России и прилегающие к ней черноземные земли. Природные условия здесь умеренно благоприятны для жизнедеятельности населения. Зима умеренно мягкая, а лето теплое.

Влияние зонального районирования подтверждается данными по заболеваемости в федеральных округах с максимальными цифрами по Северо-Западному федеральному округу (таблица).

Заболеваемость населения Северо-Западного федерального округа по некоторым основным классам болезней на 1000 человек постоянного населения в 2015 году

| Основные классы заболеваний | Северо-Западный федеральный округ |
|--|-----------------------------------|
| Болезни органов дыхания | 379,7 |
| Травмы, отравления и др. | 98,1 |
| Болезни кожи и подкожной клетчатки | 54,6 |
| Болезни мочеполовой системы | 47,2 |
| Инфекционные и паразитарные болезни | 38,7 |
| Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани | 34,6 |
| Болезни глаза и его придаточного аппарата | 31,8 |
| Болезни органов пищеварения | 31 |
| Болезни уха и сосцевидного отростка | 28,3 |
| Болезни системы кровообращения | 24,7 |
| Болезни нервной системы | 15,2 |
| Новообразования | 11,8 |
| Болезни эндокринной системы | 11,1 |
| Болезни крови и кроветворных органов | 3,3 |
| Врожденные аномалии | 2,3 |

Кроме перманентного климатического прессинга, необходимо учитывать высокую миграционную активность трудоспособного населения, как особенностей производственного цикла, например, вахтовый труд, так и миграцию вследствие социально-экономических причин, в том числе и жителей республик СНГ. Кратковременные зимние туристические перелеты (десинхроноз) и пенсионно-возрастная миграция жителей из дискомфортных зон, также влияет на напряжение адаптационных систем организма.

Региональные особенности коморбидности нельзя рассматривать без учета географической патологии, как медико-биологической дисциплины, изучающей патологию человека, животных и растений в связи с географическими факторами.

В развитии понятия *географическая патология* (другие определения – краевая патология, геопатология, нозогеография, климатопатология) принимали участие известные зарубежные и российские ученые [1,2,4,10,17,20,21,22,31,32,40,41,46].

В СССР было создано учение о природной очаговости инфекционных болезней, открыты такие природно-очаговые болезни человека, как клещевой энцефалит, геморрагический нефрозонофрит и группа геморрагических лихорадок, клещевой сыпной тиф Северной Азии, пароксизмальный риккетсиоз, алиментарно-токсическая алейкия, гелиотропный токсикоз, отравление ядовитым сорняком (седой триходесмой) в Средней Азии, алиментарная миоглобинурия, связанная с употреблением в пищу некоторых видов рыб, молибденовая подагра, стронциевая хондродистрофия, эндемический зоб и др. Кроме того, советские ученые определили районы СССР, где были обнаружены инфекционные, паразитарные, алиментарные, эндокринные, наследственные или биогеохимические заболевания, первоначально открытые в других частях земного шара [5,7,14].

Таким образом, географическая патология регистрирует и исследует не только развившиеся болезни или их самые начальные стадии, но и «предболезни», то есть те нарушения в организме, которые рано или поздно приводят к заболеванию. Для территории России, отличающейся исключительным разнообразием внешней среды, географическая патология имеет особенно важное значение, тем более что условия жизни в обширных зонах (в Арктике и Субарктике, пустынях и полупустынях, высокогорных районах, территориях, отличающихся повышенной сейсмичностью, в гигантских перенаселенных городах) предъявляют значительные требования к приспособляемости человеческого организма, которая далеко не всегда оказывается совершенной. В этих природных или природно-антропоургических экстремальных зонах нередко встречаются своеобразные реакции организма на среду и необычные формы клинического течения болезни. Это приводит к необходимости глубокого изучения адаптации и дизадаптации к тем или иным природным факторам [3,12,13], а также влияниям, вызванным человеческой деятельностью. Географическая патология подробно исследует данные о всех болезнях человека, в том числе о злокачественных опухолях, сердечно-сосудистых, инфекционных, паразитарных и наследственных заболеваниях, которые неравномерно распространены на территории нашей страны и сопредельных государств. Это объясняется не только наличием исторически сложившихся изолятов или традиционным укладом жизни населения, но и тем, что некоторые внешние факторы (радиоактивные и химические) могут вызывать стойкие наследственные изменения.

Исходя из этих позиций, наряду с транснозологической и транссиндромной коморбидностью, необходимо выделять трансклиматическую /трансгеографическую или

энвайронментальную коморбидность. Для оценки этой формы коморбидности необходимо разработать шкалу, адаптированную к климатогеографическим, экологическим и социальным особенностям России.

В основу могут лечь шкалы с разработанным списком определенных диагнозов, например, CharlsonIndex или с ранжированным влиянием коморбидных состояний на конкретные органы и системы: CIRS, KaplanIndex, но дополненные, кроме добавочного возрастного балла, переменными, отражающими а) комфортность/дискомфортность проживания; б) региональную патологию; в) дебютное заболевание и весовые показатели заболеваемости по основным группам болезней.

Прогностическое значение полученного показателя для оценки исхода (снижение трудоспособности, инвалидизация, смерть) необходимо оценивать в соответствии с предлагаемыми нами моделями коморбидности. Первая из них – «принцип домино», который означает, что небольшое изменение первого элемента цепи вызывает аналогичные изменения соседних элементов, которые затем вызывают подобные изменения следующих, и так далее в линейной последовательности. Примером может послужить выпадение функции аденогипофиза при синдроме Симмондса – Шиена. Вторая модель, достаточно распространенная – «снежный ком», которую можно наблюдать при развитии метаболического синдрома. Ожирение и все остальные компоненты уже являются обменными нарушениями, а затем приводят и к развитию и новых обменных нарушений, в том числе углеводного, пуринового и других. Понятно, что каждое из этих нарушений в свою очередь приводит к новым и новым заболеваниям, которые присоединяются к уже имеющимся. Например, нарушение пуринового обмена обеспечивает подагру, а липидного – еще большее ожирение, к тому же развивающийся атеросклероз вместе с уже имеющимися диабетом и ИБС могут за какие-то 10–20 лет привести к острым сосудистым катастрофам – инфарктам и инсультам. Третья модель – «пизанская башня». Наличие нескольких хронических заболеваний, например, остеохондроза, хронического бронхита и геморроя, значительно снижает качество жизни, связанного со здоровьем, но длительное время не приводит к инвалидизации.

Список литературы

1. Авцын В.П. Введение в географическую патологию. – М.: Медицина, 1972. – 328 с.
2. Авцын А.П. и др. Хронические прогрессирующие заболевания легких как краевая патология некоторых северо-восточных районов СССР // Вестн. АМН СССР. – 1971. – № 10. с. 3.

3. Авцын А.П. Адаптация и дизадаптация с позиций патолога // Клин. мед. – Т. 52, № 5.– 1974. – С. 3.
4. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова; АМН СССР. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.: ил.
5. Баклемишев В.Н. Биоценологические основы сравнительной паразитологии. – М., 1970.
6. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Монография. – 8-е изд. – Иркутск, 2012.
7. Вернадский В.И. Проблемы биогеохимии. – Т. 1. – М.; Л., 1935.
8. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике // Архивъ внутренней медицины. – 2011; (1): 16-20; (2): 20-24.
9. Данилова Н.А. Районирование территории СССР по степени благоприятного и неблагоприятного воздействия климата на человека // Материалы метеорологических исследований. – 1979. – № 1. – С. 87-115.
10. Зильбер Л. Весенний (весенне-летний) эпидемический клещевой энцефалит // Архив биол. наук. – 1939. – Т. 56 (2).
11. Исаев А.А. Экологическая климатология. – М.: Научный мир, 2001. – 458 с.
12. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. – Новосибирск: Наука, 1980. – 192 с.
13. Казначеев В.П. Очерки теории и практики экологии человека. – М.: Наука, 1983. – 260 с.
14. Ковальский В.В. Геохимическая экология. – М., 1974.
15. Косолапов А.Б. Лимитирующие факторы туризма. – Владивосток: Изд-во ДВГАЭУ, 2000. – 156 с.
16. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С.56-59.
17. Марачев А.Г. Академик РАМН А.П. Авцын – основатель отечественной школы географической патологии и экологической физиологии человека [Текст] / А.Г. Марачев, Н.А. Агаджанян // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 5. – С. 118-122.
18. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Медицинская генетика. – 2008. – № 9. – С. 3-9.
19. Тухватулина Л.Ш. Посттравматическое стрессовое расстройство и эндогенные аффективные заболевания (аспекты коморбидности) // Психиатрия. – 2004. – № 3. – С.21-28.
20. Укке Ю. Об учреждении нозогеографического общества // Моск. мед. газ. – 1861. – № 36. – С. 297.

21. Шошин А.А. Основы медицинской географии. – М.; Л., 1962.
22. Avtsyn, A. P. Predmet, zadachi i metody sovetsoi geograficheskoi patologii // Vestnik AMN SSSR, 1964, no. 12.
23. Boyd J.H., Burke J.D. Exclusion criteria of DSM-III: a study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes // Arch Gen Psychiatry, 1984; 41: 983-9.
24. Burke K.C., J.D. Burke, D.A. Regier, D.S. Rae, Age at onset of selected mental disorders in five community populations, Arch. Gen. Psychiatry, 47 (1990), pp. 511–518.
25. Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // Journal Chronic Disease, 1987; 40:373-383.
26. Cornoni-Huntly J.C., Foley D.J., Guralink J.M., Comorbidity analysis a strategy for understanding mortality, disability and use of health care facilities of older htple. Int. J. Epidemiol. 1991; 20 (Suppl. 1) : P. 8-17.
27. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // Journal Chronic Disease, 1970; 23(7):455-468.
28. Greenfield S., Fpolone G. McNeil B.J., Cleary P.D. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and out-year recovery in patients undergoing total hip replacement/ Comorbidity and outcjmes after hip replacement/ Med Care 1993; 31: 141-54.
29. Grolla D.L., Tob T., Bombardiere C., Wright J.G. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome // J ClinEpidemiol, 2005; June; volume 58, tissue 6, pp. 595-602.
30. Hallstrom A.P., Cobb L.A., Yu B.N. Influence of comorbidity on the outcome of patients treated for out-of-hospital ventricular fibrillation. Circulation 1996; 93; 2019-22.
31. Henschen F. Grundzüge ein erhistorischen und geographischen Pathologie, B. – [u.a.], 1966.
32. Hirsch A. Handbuch der historisch geographischen Pathologie, parts 1–3. Stuttgart, 1881–86.
33. Hurwitz E.L., Morgenstern H. The effects of comorbidity and other factors on medical versus chiropractic care for back problems. Spine 1997; 22: 2254-63.
34. Incalzi R.A., Capparella O., Gemma A. Landi F., Bruno E. Di Meo F., et al. The interaction between age and comorbidity contributes to predicting the mortality of geriatric patients in the acute-care hospital. J. Intern, Med. 1997; 242: 291-8.
35. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus // Journal Chronic Disease, 1974; 27:387-404, 1974.
36. Kaplan M.H., Feinstein A.R. Acritique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus // Diabetes; 22(3):160-174, 1973.

37. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // *J AmerGeriatrSoc* 1968; 16:622-626.
38. Litwin M.S., Greenfield S., Elkin E.P., Lubeck D.P., Broering J.M., Kaplan S.H. Assessment of prognosis with the total illness burden index for prostate cancer: aiding clinicians in treatment choice // *Cancer* 2007. May 1;109(9):1777-83.
39. Liu M., Domen K., Chino N. Comorbidity measures for stroke outcome reasearch: a preliminary study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1997;78: 166-72.
40. May J. M. *Studies in disease ecology*, N. Y., 1961.
41. Muhry A. *Die Geographischen Verhältnisse der Krankheiten oder Grundzuge der Noso-geographie.* Leipzig and Heidelberg. 1856.
42. Murlow C.D., Gerety M.B., Cornell J.E., Lawrence V.A., Ranten D.N. The relationship between dsease and functijn and perseivedhealnh in very frail elders. *J. Am. Gerianr. Soc.* 1994; 42; 374-80.
43. Parcerson G.R. Jr., Broadhead W.E., Tse C.K. The Duke Severity of Illness Checklist (DUSOI) for measurement of severity and cjmorbidity. *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46: 379-93.
44. Pfaundler M.V., Seht L. Weiteresiiber Syntropiekindlicher Kranheitszustande // *Zeitschr. f. Kinderheilk.* – 1921. – Bd. 30. – P.298-313.
45. Rozzini R., Frisoni G.B., Ferrucci L., Barbisoni P., Sabatini T., Ranieri P., Guralnik J.M., Trabucchi M. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity // *Age Ageing*, 2002; Jul; 31(4):277-85.
46. Sorre M. *Les fondements de la Geographie humana*, t. 1-3, P., 1947. 952 p.
47. Shwartz M., Iezioni L.I.? Moskowitz M.A., Ash A.S., Sawitz E. The importanse of comorbidites in explaining differences in patient costs. *Med Care* 1996; 34; 767-82.