

Сравнительная оценка клинической эффективности различных малоинвазивных методов лечения уретеролитиаза

В.Р. Фанарджян

Отделение урологии Медицинского центра «Эребуни», Республика Армения, г. Ереван

В последние годы отмечается увеличение заболеваемости и распространенности мочекаменной болезни (МКБ) в Армении (рост инцидента в 3,8 раза, а преваленса – в 2,5 раза). «Золотым стандартом» лечения МКБ с камнями мочеточников считают дистанционную литотрипсию (ДЛТ), контактную уретеролитотрипсию (в том числе лазерную – КЛЛТ) и перкутанную нефролитотрипсию (ПНЛТ).

Цель исследования: сравнительное оценивание клинической эффективности ДЛТ, ПНЛТ и КЛЛТ у больных с крупными камнями (>1 см) проксимального отдела мочеточника.

Материалы и методы. В медицинском центре «Эребуни» (г. Ереван) 180 больным уретеролитиазом были проведены различные операции по удалению камней. Сформированы три клинические группы: 1-я группа – 60 больных, которым операция проведена методом ДЛТ; 2-я группа – 60 больных, которым проведена операция методом ПНЛТ; 3-я группа – 60 больных, которым проведена операция КЛЛТ.

Результаты. Клиническая эффективность ДЛТ (Stone free) составила 93,3%, ПНЛТ – 98,3%, КЛЛТ – 98,3%. Отношение шансов наступления «Stone free» в 1-й клинической группе к шансам его наступления во 2-й клинической группе составило 0,237 при 95% ДИ от 0,026 до 2,188, что свидетельствует о большей вероятности наступления «Stone free» во 2-й и в 3-й клинических группах (при проведении ПНЛТ и КЛЛТ), чем в 1-й клинической группе (при проведении ДЛТ).

Заключение. Существует определенная взаимосвязь между фактором риска (вид оперативного вмешательства) и исходом (Stone free), а именно: при проведении ПНЛТ и КЛЛТ шансы наступления «Stone free» выше, чем при ДЛТ.

Ключевые слова: дистанционная литотрипсия, контактная лазерная литотрипсия, отношение шансов, перкутанная нефролитотрипсия, Stone free.

Мочекаменная болезнь (МКБ) в структуре болезней органов мочевыделительной системы занимает третье место по распространенности после неспецифических воспалительных заболеваний почек, мочевых путей и патологии предстательной железы [2, 6, 10]. При этом до 50% от общего числа больных МКБ составляют пациенты с МКБ с локализацией камней в мочеточниках [12].

В Республике Армения за последние годы также наблюдается рост заболеваемости МКБ. Так, по данным статистического ежегодника МЗ РА «Здоровье и здравоохранение – 2015» [1] за 2000–2014 г. впервые диагностированная заболеваемость МКБ увеличилась с 52,2 до 196,2 на 100 000 населения (в 3,8 раза). Общая заболеваемость за тот же промежуток времени увеличилась с 208,9 до 519,6 на 100 000 населения (в 2,5 раза).

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU), дистанционная литотрипсия (ДЛТ) и контактная уретеролитотрипсия (в том числе контактная лазерная литотрипсия – КЛЛТ), являются методами первого выбора в оперативном лечении камней мочеточника [4]. Однако при использовании этих методов не всегда удается достичь «состояния, свободного от камней» («stone free rate») после проведе-

ния одного и даже нескольких вмешательств, тем более, когда их применяют для удаления крупных камней мочеточника, локализующихся в верхней его трети. В последующем таким пациентам нередко выполняются повторные оперативные вмешательства, часто возникает необходимость в длительном дренировании почки стентом или нефростомическим дренажом, что отрицательно влияет на качество жизни. Вследствие этого для удаления крупных камней верхней трети мочеточника нередко применяют перкутанную нефролитотрипсию (ПНЛТ).

Цель исследования: сравнительное оценивание клинической эффективности ДЛТ, ПНЛТ и КЛЛТ у больных с крупными камнями (>1 см) проксимального отдела мочеточника.

Дизайн исследования: наблюдательное ретроспективное клиническое контролируемое исследование «случай–контроль» (case-control study) с применением частотного (группового) метода подбора пар (paired design).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В медицинском центре «Эребуни» (г. Ереван) 180 больным уретеролитиазом были проведены различные операции по удалению камней. Сформированы три клинические группы: 1-я группа – 60 больных, которым операция проведена методом ДЛТ; 2-я группа – 60 пациентов, которым операция проведена методом ПНЛТ; 3-я группа – 60 больных, которым операция проведена методом КЛЛТ. Объем выборки был рассчитан после проведения пробного (пилотного) исследования по формуле:

$$n = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{\Delta^2}$$

где p_1 и p_2 – доли признака в обеих группах; Δ – минимальная (клинически значимая) величина различий, которую необходимо обнаружить; Z_{α} и Z_{β} – критические значения нормального стандартного распределения для заданных α и β , которые определяются по специальной таблице [11]. Исходя из значений долей «Stone free» пробного исследования и принимая величину предельно допустимой ошибки за 5%, клинически значимой разницы между долями для данного показателя за 5, критическое значение критерия (α) за 5% (1,96), а мощность критерия (β) за 80% (0,84) требуемый объем выборки был рассчитан путем подстановки фактических значений p_1 (0,48) и p_2 (0,49) показателя «Stone free» в вышеприведенную формулу:

$$n = (1,96 + 0,84)^2 \frac{0,48(1-0,48) + 0,49(1-0,49)}{0,28^2} = 49,95$$

итого: $n \gg 50$

Учитывая, что часть пациентов выбывает из исследования по различным причинам (летальный исход, отказ от лечения, отказ от участия в исследовании, смена места жительства и т.п.), к рассчитанному таким образом числу больных (50), следуя рекомендациям, изложенным в руководствах по медицинской статистике, были добавлены дополнительно 20%. В итоге искомый объем выборки составил: $50+10=60$ человек [8, 5]. Учитывая, что при равном числе испытуемых (пациентов) в сравниваемых группах достигается максимальная статистичес-

Таблица 1

Характеристика сеансов ДЛТ у больных 1-й группы

Кратность сеансов	Число больных		Количество сеансов	
	Абс. число	%	Абс. число	%
1 сеанс	19	31,7	60	53,6
2 сеанса	30	50,0	41	36,6
3 сеанса	11	18,3	11	9,8
Итого	60	100	112	100

Таблица 2

Клиническая эффективность каждого из сеансов ДЛТ у больных 1-й группы

Сеансы	Общее число больных	Число больных означенного сеанса	Число пролеченных больных после сеанса	
			Абс. число	%
1 сеанс	-	60	19	31,7
2 сеанс	-	41	30	73,2
3 сеанс	-	11	7	63,6
Итого	60	112	56	93,3

кая чувствительность исследования, во все три группы было включено по 60 пациентов [7, 13]. Исследование было одобрено Этическим комитетом ЕГМУ и соответствует принципам, обозначенным в Хельсинкской декларации (протокол № 6).

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с использованием непараметрических критериев (критерий χ^2 Пирсона, одновыборочный биномиальный критерий). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS-21,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основным показателем клинической эффективности лечения больных МКБ является показатель Stone free – полное разрушение и/или удаление камня [3]. Полного разрушения камней зачастую удается добиться при проведении многократных сеансов ДЛТ. Определенный интерес представлял анализ частоты Stone free в зависимости от кратности сеансов.

Данные табл. 1 свидетельствуют, что пациентам 1-й группы было проведено 112 сеансов ДЛТ. Из них 60 пациентам – по 1 сеансу, 41 – по 2 сеанса, 11 – по 3 сеанса. Следует отметить, что у 4 пациентов 1-й группы проведение ДЛТ оказалось неэффективным, и по определенным причинам в ходе лечения показаниям этим больным были проведены другие методы лечения уретеролитиаза.

Клиническая эффективность при выполнении одного первичного сеанса ДЛТ составила 31,7%; второго сеанса – 50,0%;

третьего сеанса – 18,3%; (проценты рассчитаны от исходного числа пациентов – 60). Всего проведение неоднократных сеансов ДЛТ потребовалось для 41-го (27,8%) пациента.

Представляет определенный интерес также вопрос о том, какова клиническая эффективность каждого сеанса ДЛТ, рассчитанная от числа пациентов, которым потребовалось проведение повторных сеансов.

По данным табл. 2, клиническая эффективность первого сеанса ДЛТ составила 31,7%; второго сеанса – 73,2%; третьего сеанса – 63,6% (проценты рассчитаны от исходного числа пациентов, которым потребовалось проведение данных сеансов – 60, 41, 11). Таким образом, общая клиническая эффективность ДЛТ в исследовании составила 93,3%.

В табл. 3 представлены показатели клинической эффективности трех методов лечения уретеролитиаза (ДЛТ, ПНЛТ и КЛЛТ) согласно основному критерию – «Stone free».

Для проведения дальнейшей сравнительной оценки клинической эффективности методов лечения и выбора статистического критерия было необходимо определить тип распределения переменной «Stone free» в изучаемых клинических группах. Анализ, проведенный согласно одновыборочному биномиальному критерию показал, что переменные «Stone free» у больных 1-й, 2-й и 3-й клинических групп не имеют нормальный характер распределения. Следовательно, для дальнейшего выявления различий между показателями клинической эффективности у больных клинических групп необходимо использовать непараметрические критерии. Учитывая, что переменные «Stone free» являются номинальными, а выборки (клинические группы) – независимыми, для сравнения различий в частоте «Stone free» между тремя группами был применен критерий согласия χ^2 Пирсона.

С помощью данного критерия оценивается значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Учитывая, что число выборок больше двух (три клинические группы), на первом этапе нашего анализа было рассчитано значение критерия согласия χ^2 Пирсона для всех групп при помощи многопольной (произвольной) таблицы сопряженности (crosstabs) (табл. 4–5).

Как свидетельствуют данные табл. 5, критерий χ^2 Пирсона составляет: $\chi^2_{(2)} = 3,103$ ($p=0,212$), что меньше критического значения (5,991; $\alpha=0,05$ при двух степенях свободы). Следовательно, между частотой «Stone free» в трех клинических группах и видом оперативного вмешательства статистически значимая связь отсутствует, клиническая эффективность трех методов лечения (ДЛТ, ПНЛТ и КЛЛТ) равноценна. На следующем этапе исследования был проведен отдельный межгрупповой анализ взаимосвязи между частотой Stone free и видом оперативного вмешательства.¹

Таблица 3

Показатели клинической эффективности у больных трех клинических групп

Группа	Полное удаление камня (Stone free)					
	Да		Нет		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1-я	56	93,3	4	6,7	60	100
2-я	59	98,3	1	1,7	60	100
3-я	59	98,3	1	1,7	60	100
Всего	174	96,7	6	3,3	180	100

¹ Учитывая, что во 2-й и 3-й клинических группах частота наступления Stone free одна и та же (59), анализ проведен только между 1-й и 2-й группами с дальнейшей экстраполяцией результатов.

Таблица 4

Произвольная таблица сопряженности

Группа	Stone free		Всего
	Да	Нет	
1-я	56	4	60
2-я	59	1	60
3-я	59	1	60
Всего	174	6	180

Таблица 5

Критерий χ^2 Пирсона, рассчитанный при помощи произвольной таблицы

Критерий	Значение	Критическое значение	Степень свободы	Значимость
χ^2 Пирсона	3,103	5,991	2	0,212

В таблицах 6–10 приведены результаты расчета критерия согласия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, точного критерия Фишера, критериев λ и τ Гудмена–Краскела, коэффициентов сопряженности и неопределенности, а также расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), произведенного при помощи четырехпольной таблицы сопряженности для показателей частоты «Stone free» в 1-й и во 2-й клинических группах.

Как свидетельствуют данные табл. 6, из 60 больных 1-й клинической группы у 56 (93,3%) больных отмечали «Stone free», а у 4 (6,7%) – нет. Из 60 больных 2-й клинической группы у 59 (98,3%) пациентов отмечали Stone free, а у 1 (1,7%) – нет. Наблюдаемые значения частоты «Stone free» составили 56 и 59 для 1-й и 2-й групп соответственно. Ожидаемая частота для обеих групп составила 57,5.

Как свидетельствуют данные табл. 7, критерий χ^2 Пирсона составляет: $\chi^2_{(1)}=1,878$ ($p=0,171$). Данное значение критерия χ^2 меньше критического (3,841; $\alpha=0,05$ при одной степени свободы), следовательно между частотой Stone free в 3-х клинических группах и видом оперативного вмешательства статистически значимая связь отсутствует. Значение критерия χ^2 с поправкой Йетса равно 0,835 ($p=0,361$), что также меньше критического значения (3,841). Отношение правдоподобия составляет 2,006 ($p=0,157$), что также меньше критического значения (3,841). Следовательно, подтверждается отсутствие связи между частотой наступления Stone free и видом оперативного вмешательства.

Перечисленные критерии дают приблизительную (асимптотическую) оценку вероятности распределения при верности нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи между фактором риска (вид оперативного вмешательства) и исходом (Stone free). Однако в данном случае переменные «Stone free» во всех клинических группах не носят нормальный характер. Следовательно, точную вероятность можно рассчитать с помощью критерия Фишера. Как видно из табл. 7, уровень значимости согласно критерию Фишера составляет 0,364, что также свидетельствует об отсутствии статистически значимой связи между видом оперативного вмешательства и частотой наступления «Stone free».

При анализе номинальных переменных следует проводить расчет величины ошибки при прогнозировании значений зависимой переменной (Stone free) с помощью независимой переменной (вид оперативного вмешательства), а также определить степень точности прогноза. Как видно из табл. 8, коэффициент λ Гудмена–Краскела составляет: $\lambda=0,000$, что свидетельствует, что вид оперативного вмешательства не улучшает прогнозирование наступления «Stone free». Чуть большее значение принимает коэффициент неопределенности ($U=0,048$, $p=0,157$), согласно которому ошибка прогнози-

Таблица 6

Фактическая и ожидаемая частоты «Stone free» в 1-й и во 2-й клинических группах

Группа	Показатели	Stone free		Итого
		Да	нет	
1-я	Частота	56	4	60
	Ожидаемая частота	57,5	2,5	60,0
	% в группе	93,3%	6,7%	100,0%
2-я	Частота	59	1	60
	Ожидаемая частота	57,5	2,5	60,0
	% в группе	98,3%	1,7%	100,0%
Всего	Частота	115	5	120
	Ожидаемая частота	115,0	5,0	120,0
	% в группе	95,8%	4,2%	100,0%

Таблица 7

Оценка значимости различий частоты «Stone free» в зависимости от вида оперативного вмешательства (1-я и 2-я клинические группы)

Критерий	Значение	Степень свободы	Уровень значимости		
			Асимптотическая (2-сторонняя)	Точная (2-сторонняя)	Точная (1-сторонняя)
χ^2 Пирсона	1,878	1	0,171	-	-
Поправка Йетса	0,835	1	0,361	-	-
Отношение правдоподобия	2,006	1	0,157	-	-
Критерий Фишера	-	-	-	0,364	0,182

Оценка прогноза наступления «Stone free» в зависимости от вида оперативного вмешательства (1-я и 2-я клинические группы)

Критерий	Значение	Асимптотическая ошибка	Асимптотическая значимость
λ Гудмена-Краскела	0,000	0,000	-
τ Гудмена-Краскела	0,016	0,020	0,172
U коэффициент неопределенности	0,048	0,061	0,157

Таблица 9

Оценка силы связи между видом оперативного вмешательства (1-я и 2-я клинические группы) и частотой «Stone free»

Критерий	Значение	Сила связи	Уровень значимости
Коэффициент	-0,125	несущественная, отрицательная	0,171
V Крамера	0,125	несущественная	0,171
Коэффициент сопряженности	0,124	несущественная	0,171

Таблица 10

Отношение шансов наступления «Stone free» в 1-й клинической группе к шансам его наступления во 2-й клинической группе

Критерий	Значение	95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
ОШ	0,237	0,026	2,188

рования исхода (Stone free) при наличии данных о факторе риска (вид оперативного вмешательства) может сократиться на 4,8%. Однако в данном случае значение коэффициента неопределенности статистически незначимо.

Значение уровня значимости (p) во многом зависит от объема выборки. Даже сильную статистическую связь сложно выявить при малом числе наблюдений, в то время как при больших выборках даже слабая и клинически маловажная связь становится статистически значимой. Поэтому рекомендуется представлять не только достигнутые уровни значимости, но и оценивать величину эффекта (effect size), то есть силу связи между признаками [9]. Как видно из данных табл. 9, между фактором риска (вид оперативного вмешательства) и исходом (Stone free) имеется несущественная, статистически незначимая взаимосвязь: коэффициент = -0,125; V Крамера = 0,125; коэффициент сопряженности = 0,125 (для всех коэффициентов p=0,171).

Порівняльне оцінювання клінічної ефективності різних малоінвазивних методів лікування уретеролітазу В.Р. Фанарджян

Останнім часом відбувається збільшення захворюваності та поширеності сечокам'яної хвороби (СКХ) у Вірменії (зростання інциденту у 3,8 разу, а преваленсу – у 2,5 разу). «Золотим стандартом» лікування СКХ з наявністю каменів сечоводу вважають дистанційну літотрипсію (ДЛТ), контактну уретеролітотрипсію (у тому числі лазерна – КЛЛТ) і перкутанну нефролітотрипсію (ПНЛТ).

Мета дослідження: порівняльне оцінювання клінічної ефективності ДЛТ, ПНЛТ та КЛЛТ у хворих з наявністю великих каменів (>1 см) проксимального відділу сечоводу.

Матеріали та методи. У медичному центрі «Еребуни» (м. Єреван) 180 хворим уретеролітазом були проведені різні операції з видалення каменів. Сформовано три клінічні групи: 1-а група – 60

Поскольку данное исследование представляет собой исследование «случай–контроль», было рассчитано отношение шансов наступления «Stone free» в 1-й клинической группе к шансам его наступления во 2-й клинической группе. Как видно из данных табл. 10, ОШ=0,237 при 95% ДИ от 0,026 до 2,188, что свидетельствует о большей вероятности наступления «Stone free» во 2-й и в 3-й клинических группах (при проведении ПНЛТ и КЛЛТ), чем в 1-й клинической группе (при проведении ДЛТ). Однако диапазон ДИ включает 1, а значит результат не является статистически значимым. Несмотря на это, ширина ДИ дает четкое представление о том, какие значения ОШ может принимать в 95% случаев, и это позволяет отнести результаты к клинически важным (clinical importance).²

ВЫВОДЫ

Было доказано, что существует определенная взаимосвязь между фактором риска (вид оперативного вмешательства) и исходом (Stone free), а именно: при проведении ПНЛТ и КЛЛТ шансы наступления «Stone free» выше, чем при ДЛТ.

Выражаем признательность сотрудникам учебного центра доказательной медицины Республиканской научной медицинской библиотеки МЗ РА за оказание методологической помощи при планировании, проведении и статистическом анализе результатов настоящего исследования.

хворих, яким операція проведена методом ДЛТ; 2-а група – 60 хворих, яким проведена операція методом ПНЛТ; 3-тя група – 60 хворих, яким проведена операція КЛЛТ.

Результати. Клінічна ефективність ДЛТ (Stone free) склала 93,3%, ПНЛТ – 98,3%, КЛЛТ – 98,3%. Ставлення шансів настання «Stone free» у 1-й клінічній групі до шансів його настання у 2-й клінічній групі склало 0,237 при 95% ДІ від 0,026 до 2,188, що свідчить про більшу ймовірність настання «Stone free» у 2-й і в 3-й клінічних групах (при проведенні ПНЛТ і КЛЛТ), ніж у 1-й клінічній групі (при проведенні ДЛТ).

Заключення. Існує певний взаємозв'язок між фактором ризику (вид оперативного втручання) і результатом (Stone free), а саме: у разі проведення ПНЛТ і КЛЛТ шанси настання «Stone free» вище, ніж при ДЛТ.

Ключові слова: дистанційна літотрипсія, контактна лазерна літотрипсія, відношення шансів, перкутанна нефролітотрипсія, Stone free.

² Статистически незначимый результат исследования может интерпретироваться как клинически важный в том случае, если он потенциально может улучшить результаты врачебных вмешательств.

Comparative evaluation of clinical effectiveness of different minimally invasive methods of treatment ureterolithiasis

V.R. Fanarjyan

In recent years increase in incidence and prevalence of urinary stone disease (USD) was noticed in Armenia (increase in incidence 3.8 and in prevalence – 2.5 times). Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), contact ureterolithotripsy (including laser-assisted - CLLT) and percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) are “gold standard” treatment for USD with ureteral stones.

The objective: comparative evaluation of clinical efficacy of ESWL, PCNL and CLLT in patients with large stones (>1cm) in proximal part of ureter.

Patients and methods. One hundred eighty patients with ureterolithiasis who underwent different surgical procedures for stone removal in “Erebouni” Medical Center. Patients were divided into 3 clinical groups: 1st – 60 patients who underwent ESWL, 2nd – 60 patients who underwent PCNL, 3rd – 60 patients who underwent CLLT.

Results. Clinical efficacy of ESWL (“Stone free”) was 93.3%, PCNL – 98.3% and CLLT – 98.3%. Odds ratio of becoming “Stone free” in the 1st group compared to the 2nd group was 0.237 with 95% CI from 0.026 to 2.188, that indicates higher chance of becoming “stone free” in the 2nd and 3rd clinical groups (after PCNL and CLLT) than in the 1st group (after ESWL).

Conclusions. Therefore, there is definite connection between risk factor (type of surgery) and outcome (“stone free”), that is: chance to become “stone free” is higher after PCNL and CLLT than after ESWL.

Key words: extracorporeal lithotripsy, contact laser lithotripsy, odds ratio, percutaneous nephrolithotripsy, stone free.

Сведения об авторе

Фанарджян Виктор Рубенович – отделение урологии Медицинского центра «Эребуни», 0025, Республика Армения, г. Ереван, ул. Титоградян, 14; тел.: (+37499) 99-22-20. E-mail: viktorfanarjyan@yahoo.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <http://www.moh.am/uploadfiles/Book.pdf>
2. Amato M., Lusini M.L., Nelli F. Epidemiology of nephrolithiasis today. Urol Int. 2004;72 Suppl 1:1–5.
3. Pace K.T., Weir M.J., Tarig N., Honey J.D. Low success rate of repeat shock wave lithotripsy for ureteral stones after failed initial treatment. J Urol. 2000;164:1905-1907.
4. Тьрк С., Кнолл Т., Петрик А., Сарика К., Скарликос А., Страуб М., Сеитц С. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. 2014: 98.
5. Van Belle G. Biostatistics: A Methodology For the Health Sciences, 2nd Edition. 2004:896.
6. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.А. Мочекаменная болезнь. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 235 с.
7. Власов В.В. Эпидемиология: учеб. пос. для вузов. – Москва: ГЭОТАР-Мед, 2004. – 464 с.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. пер. с англ., Москва: Практика. – 1999. – 459 с.
9. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения)// Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58–68. <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-nominalnyh-dannyh-nezavisimyepablyudeniya>
10. Комяков Б.К. Урология/учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 464 с.
11. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. – Москва: ГЭОТАР-Мед, 2003. – 144 с.
12. Торосьянц А.С. Клинико-экономическое обоснование малоинвазивных методов удаления крупных камней мочеточника: автореферат дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.23 [ГОУВПО «РГНИМУ им. Н.И. Пирогова». – М., 2012. – 27 с.
13. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. – Москва: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

Статья поступила в редакцию 27.09.2016