

Ишемический инсульт у жителей европейского севера: анализ факторов риска

В.Н. Бутиков^{1,3}, А.С. Заславский², Г.О. Пенина³

¹ФГУЗ «Медико-санитарная часть МВД по Республике Коми», Сыктывкар, Россия

²ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

³Коми филиал ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия», Сыктывкар, Россия

Бутиков В.Н. — врач-невролог, ФГУЗ «Медико-санитарная часть МВД по Республике Коми», старший лаборант кафедры неврологии и психиатрии Коми филиала ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»; Пенина Г.О. — заведующая кафедрой неврологии и психиатрии Коми филиала ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия», доктор медицинских наук, профессор; Заславский А.С. — ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова».

Контактная информация: Коми филиал ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия», ул. Бабушкина, д. 11, Сыктывкар, Республика Коми, Россия. Тел.: +7 (8212) 20-08-57. Факс: +7 (8212) 24-33-38. E-mail: penkina.ru@rambler.ru (Пенина Галина Олеговна).

Резюме

Изучено 4810 случаев госпитализации пациентов с инсультом. Из них 3762 — с ишемическим острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). В группе преобладают женщины. Среди пациентов с ОНМК ишемического типа наибольшее число больных было зарегистрировано весной, однако различий по сезонам не выявлено. По месяцам различия достоверны: наибольшее число пациентов отмечено в январе. Первое место среди факторов риска ишемического ОНМК занимает артериальная гипертензия, среди пациентов с артериальной гипертензией наблюдается значимое преобладание женщин. Пациенты с артериальной гипертензией значительно старше, чем пациенты без нее. То же самое можно сказать и о пациентах с кардиологической патологией.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фактор риска, Республика Коми.

Ischemic stroke in the inhabitants of European north: the analysis of risk factors

V.N. Butikov^{1,3}, A.S. Zaslavsky², G.O. Penina³

¹Medical-Sanitary Hospital of MIA in Komi Republic, Syktyvkar, Russia

²St Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

³Komi Branch of Kirov State Medical Academy, Syktyvkar, Russia

Corresponding author: Komi branch of SEE HPE «Kirov State Medical Academy», 11 Babushkina st., Syktyvkar, Republic Komi, Russia. Phone: +7 (8212) 20-08-57. Fax: +7 (8212) 24-33-38. E-mail: penkina.ru@rambler.ru (Galina O. Penina, MD, PhD, Professor, the Head of the Neurology and Psychiatry Department at the Komi Branch of SEE HPE «Kirov State Medical Academy»).

Abstract

4810 hospitalization cases of patients with stroke were analyzed, 3762 of them had ischemic stroke, and women were predominant. Among patients with ischemic type of stroke the largest number of patients were hospitalized during spring, however, differences by season were not significant. However, the majority of patients were admitted to the hospitals of the Komi Republic in January. Hypertension takes first place among the risk factors for ischemic stroke, and women are predominant among hypertensive subjects. Patients with hypertension as well as those with other cardiovascular diseases are significantly older.

Key words: ischemic stroke, risk factors, the Komi Republic.

Статья поступила в редакцию: 20.04.10. и принята к печати: 29.07.10.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) представляют собой одно из наиболее распространенных патологических состояний в неврологической практике и клинической медицине в целом. По данным Всемирной Федерации неврологических обществ, ежегодно в мире регистрируется не менее 15 млн. инсультов. При этом предполагается, что эти дан-

ные явно занижены, так как в развивающихся странах многие случаи инсульта не регистрируются или вовсе остаются без внимания врачей по причине недоступности медицинской помощи [1–4]. В России заболеваемость инсультом составляет 3,4 на 1000 человек в год. В абсолютных цифрах это составляет более 450 000 новых инсультов в год [5–6]. Почти 70 % территории Российской Федерации относится к зоне с экстремальными

природно-климатическими условиями для жизнедеятельности населения и с повышенным риском и издержками для хозяйственной деятельности. Для Севера характерны длительные и холодные зимы и непродолжительное лето, жесткий температурно-ветровой режим, полярная ночь и полярный день или очень короткий зимний световой день, недостаток ультрафиолетовой радиации, сильные иономагнитные возмущения. С медико-биологической точки зрения на Севере имеется несколько факторов, способных оказать неблагоприятное воздействие на организм человека: контрастная фотопериодика, холодовой фактор, ветровой режим, повышенная геомагнитная активность, своеобразие диеты и микроэлементный состав воды и другие [7]. На северных территориях заболеваемость ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, раком наступает, как правило, на 10 лет раньше, чем у жителей средней части России [8]. В связи с этим изучение характеристик цереброваскулярной патологии в условиях Крайнего Севера, где физиологические процессы, происходящие в организме человека, имеют свои особенности, представляет интерес.

Целью настоящей работы явилось изучение демографических показателей, структуры и факторов риска ишемического мозгового инсульта по данным территориально-популяционного Регистра инсульта Республики Коми.

Материалы и методы

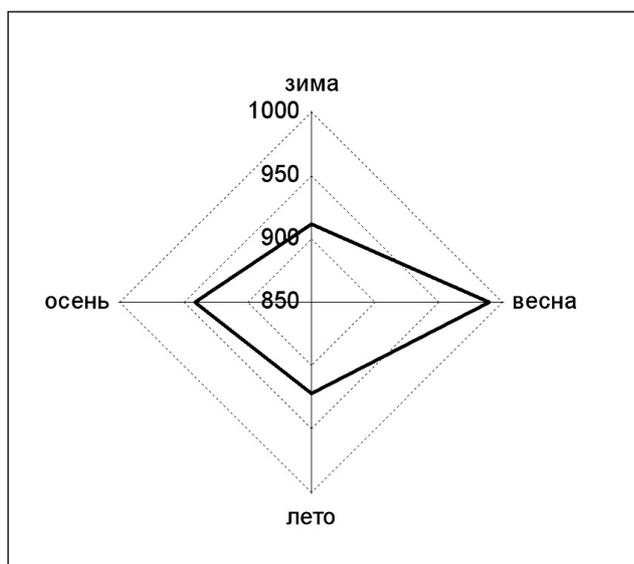
Методом поперечного исследования нами проанализировано 4810 случаев ОНМК, внесенных в территориально-популяционный Регистр инсульта в течение 26 месяцев (ноябрь 2007 — январь 2010 гг.). Из них 3762 случая составили диагностированные ОНМК по ишемическому типу. Средний возраст пациентов, внесенных в Регистр, составил $63,0 \pm 12,5$ года, при этом средний возраст пациентов с ишемическим инсультом был несколько больше и составил $64,1 \pm 12,4$ года. Пациенты были разделены нами по возрасту на три основные группы: до 40 лет, от 41 до 60 лет и старше 60 лет (соответственно 1-я, 2-я и 3-я возрастные группы). Кроме того, отдельно был проведен анализ случаев ишемических ОНМК у пациентов пожилого и старческого возраста (60 лет и старше). Среди факторов риска в регистре учитывались артериальная гипертензия, курение, сопутствующие заболевания сердца, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, дислипидемия, сахарный диабет, психоэмоциональное напряжение (стресс), а также, начиная с 2009 г., употребление алкоголя. Анализ результатов исследования строился на принципах доказательной медицины (Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 1999). Статистическая обработка проводилась методами параметрической и непараметрической статистики в операционной системе Microsoft Windows XP при помощи программ BIOSTAT и Microsoft Excel. Рассчитывались средние значения и их ошибки, критерии Стьюдента, Фишера, Манна-Уитни, хи-квадрат, достоверность показателей (p) [9]. Аналогичные исследования в Республике Коми ранее не проводились.

Результаты и их обсуждение

С момента начала апробации программы в территориально-популяционный Регистр инсульта Республики Коми внесено 3762 пациента с установленным диагнозом ОНМК ишемического типа, при этом в течение 2008 года — 1818 человек, а в течение 2009 — 1918. Среди них 90 человек (2,4 %) было в возрасте до 40 лет. В возрасте 41–60 лет зарегистрировано 1449 пациентов (38,5 %). О восьми пациентах нет данных в Регистре. Все остальные больные ишемическим инсультом — 2273 человека (60,4 %) — были старше 60 лет. Самому молодому пациенту, внесенному в Регистр, было 18 лет, самому пожилому — 101 год. В группе пациентов с ОНМК ишемического типа ($p < 0,01$) преобладают женщины (1990 человек, 52,9 %), гендерный индекс составил 1,1:1. Средний возраст мужчин с ишемическим ОНМК, по данным Регистра инсульта, равнялся $60,6 \pm 11,8$ года, средний возраст женщин — $66,9 \pm 12,2$ года, то есть они достоверно старше ($p < 0,001$). Случаи впервые установленного диагноза ишемического инсульта составили 78 % от общего числа внесенных в Регистр, повторные ишемические инсульты были зафиксированы у 832 пациентов. Среди пациентов с повторным ишемическим ОНМК 423 (50,8 %) женщины и 409 мужчин, гендерный индекс 1,03:1. Таким образом, в группе с повторным ишемическим ОНМК примерно равное число мужчин и женщин. Среди зарегистрированных случаев повторных инсультов пациенты с церебральной ишемией составили 83,5 %, ишемические ОНМК отмечены практически в 10 раз чаще, нежели геморрагические. Средний возраст пациентов, повторно перенесших ишемический инсульт, составил $65,2 \pm 11,5$ года, тогда как средний возраст первичных пациентов существенно меньше — $63,6 \pm 12,7$ года ($p < 0,001$). Верификация типа инсульта при помощи нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) проводилась, по данным Регистра, только 813 пациентам (21,6 %). Во всех остальных случаях диагноз был выставлен исключительно на основании клинических данных. По имеющимся в Регистре сведениям, пациенты с ишемическим инсультом, выжившие в течение 21 дня, составили 73 % (2770 человек), умершие — 15 %, остальные 12 % (428 человек) были выписаны ранее 21 дня, и сведения о них в Регистре отсутствуют. Таким образом, умершие составляют 17 % от числа пациентов с известным на 21-е сутки исходом. Интересно, что среди умерших пациентов женщины и мужчины встречаются с разной частотой (44 и 56 % соответственно). Средний возраст пациентов, умерших от ОНМК ишемического типа, составляет, по данным Регистра, $70 \pm 11,7$ года, тогда как средний возраст выживших в течение 21 дня практически на 7 лет меньше — $62,7 \pm 0,97$ года (различия статистически значимы, $p < 0,001$). Аутопсия проведена только 156 пациентам из числа умерших от ишемического инсульта (27,6 %), расхождений клинического и патологоанатомического диагноза в этих случаях отмечено не было. Изучение данных о распределении случаев инсульта по месяцам показывает, что больше всего пациентов с ОНМК ишемического типа — 369 (9,8 %) человек — в

течение года зафиксировано в январе, наименьшее число — 226 (6 %) человек — в декабре. Предварительная оценка сезонности распределения (по данным двух лет) выявила, что наибольшее количество пациентов с ишемическим инсультом отмечено в весенний период (26,3 %), что достоверно превышает число зарегистрированных зимой ($p < 0,05$) или летом ($p < 0,1$) (рис. 1).

Рисунок 1. Сезонное распределение зарегистрированных случаев ишемического инсульта по данным Регистра



Пациенты с артериальной гипертензией — 3440 человек — составляют 91,4 % от числа больных ишемическим инсультом в Регистре. У остальных 322 человек артериальная гипертензия не зафиксирована. В группе пациентов с артериальной гипертензией 1861 женщины, 1579 мужчин (гендерный индекс 1,18:1, что несколько выше, чем в целом в группе пациентов с церебральной ишемией). Средний возраст женщин, имеющих артериальную гипертензию как фактор риска, — около 67 лет, а мужчин — около 60,8 года, как и в целом в группе пациентов с ишемическим инсультом. Однако, интересно, что средний возраст пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ОНМК ишемического типа, составил $64,4 \pm 12,1$ года, что значимо ($p < 0,01$) выше, чем средний возраст пациентов, у которых артериальная гипертензия не выявлялась — $58,8 \pm 14,0$ года. Эта тенденция нуждается, как нам кажется, в исследовании и объяснении. У пациентов с артериальной гипертензией повторные ОНМК отмечены в 22,3 % случаев, как и по группе в целом. Среди пациентов, перенесших ишемический инсульт и имеющих в качестве фактора риска кардиологическую патологию, 593 (43,1 %) мужчины, остальные 56,9 % — женщины. Средний возраст пациентов этой группы $68,5 \pm 11,1$ года, что, безусловно, больше, чем в целом в группе с острой церебральной ишемией, и значимо выше, чем у лиц без сопутствующей кардиальной патологии ($61,3 \pm 12,4$ года, $p < 0,001$). При сопутствующей кардиальной патологии частота повторных ОНМК составила 26,5 %, что также существенно выше ($p < 0,05$), чем в целом по группе. Пациенты с

дислипидемией составляют 32,5 % (1223 человека) от всех пациентов с ишемическим инсультом. Среди них 704 женщины и 519 мужчин: число женщин достоверно выше, как и в целом в группе. Средний возраст пациентов с дислипидемией составляет $64,9 \pm 11,9$ года, что достоверно не отличается от больных в группе в целом. Повторные ОНМК зафиксированы у 22,4 % больных с дислипидемией, что в целом не отличается от группы больных с ишемическим ОНМК. Курящие пациенты, внесенные в Регистр, в большинстве своем (1055 человек, 89,1 %) являются мужчинами. Средний возраст курящих пациентов $58,2 \pm 11,2$ года, тогда как некурящих — $66,5 \pm 12$ лет ($p < 0,001$). Анализ, проведенный с учетом пола пациентов, показывает, что средний возраст курящих мужчин составляет $58,5 \pm 11,1$ года, а курящих женщин — $56 \pm 12,2$ года ($p = 0,016$). И курящие мужчины, и курящие женщины с ишемическим инсультом значительно ($p < 0,05$) моложе, чем в целом пациенты с ишемическим инсультом, при этом курящие женщины более, чем на 11 лет моложе, чем в среднем женщины в группе. Частота повторных ОНМК ишемического типа у курящих пациентов составила 20,4 %, что несколько ниже, чем в группе в целом. По данным Регистра, у 670 пациентов с ишемическим ОНМК зафиксирована мерцательная аритмия. Среди больных с аритмией 217 мужчин (32,4 %), женщин, соответственно, 67,6 %. Средний возраст пациентов с мерцательной аритмией, перенесших ишемический инсульт, составил $70,8 \pm 10,6$ года, при этом средний возраст мужчин значительно меньше среднего возраста женщин (соответственно $65,9 \pm 11,6$ и $73,2 \pm 9,5$ года, $p < 0,01$). В среднем пациенты с мерцательной аритмией на 7 лет старше, чем в целом больные ишемическим инсультом ($p < 0,001$), и на 8 лет старше, чем пациенты без аритмии ($p < 0,001$). Среди пациентов с мерцательной аритмией 183 имели инсульт в анамнезе (27,3 %), что значимо ($p < 0,01$) отличается от частоты повторных ОНМК во всей группе. У 611 пациентов с ишемическим инсультом есть сахарный диабет, их средний возраст $67 \pm 10,5$ года, что существенно больше, чем у пациентов без сахарного диабета ($p < 0,001$). Среди этих пациентов преобладают женщины, гендерный индекс 2,6:1, которые в среднем на 5 лет старше мужчин ($p < 0,001$). Частота повторных ишемических ОНМК среди пациентов с сахарным диабетом 24,6 %, что несколько выше, чем в группе больных ишемическим инсультом в целом. 371 пациент с ОНМК ишемического типа в анамнезе перенес инфаркт миокарда, среди них преобладают мужчины (55,2 %, $p < 0,05$). Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе значимо ($p < 0,001$) старше лиц без перенесенного инфаркта миокарда, женщины с инфарктом в среднем на 6 лет старше мужчин ($p < 0,001$). Повторные ОНМК отмечены у 109 (29,4 %) пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, что незначительно чаще, чем среди всех пациентов с острой церебральной ишемией ($p = 0,13$). Влияние перенесенного стресса отметили 302 пациента изучаемой группы больных с ишемическим инсультом. Это относительно молодые пациенты, средний их возраст $60,3 \pm 12,8$ года, в группе примерно равное число

мужчин и женщин, причем мужчины практически на 5 лет моложе женщин ($p < 0,001$). Частота повторных ОНМК в этой группе 17,9 %, что значительно меньше ($p < 0,05$), чем среди всех пациентов с ишемическим инсультом. Среди всех пациентов с ОНМК ишемического типа, внесенных в Регистр, все перечисленные факторы риска отсутствуют у 61 человека. Гендерный индекс в этой группе 1,2:1 с преобладанием женщин. Средний возраст больных — $57,4 \pm 13,4$ года, что почти на 7 лет меньше, чем в целом в группе с ишемическим инсультом, при этом мужчины несколько старше, чем женщины. Повторные ОНМК зафиксированы здесь у 20 пациентов (32,8 %). В Регистре есть данные о 81 пациенте, у которых отмечены несколько факторов риска (артериальная гипертензия, курение, болезни сердца и инфаркт миокарда в анамнезе). В этой группе преобладают мужчины, зарегистрировано только 4 женщины среди пациентов с перечисленными факторами риска. Несмотря на это, средний возраст пациентов этой группы ($61,5 \pm 10,7$ года) значимо не отличается от среднего возраста всех пациентов с острой церебральной ишемией и достоверно превышает возраст пациентов, не имеющих, согласно Регистру, ни одного фактора риска ($p < 0,01$). Повторные ОНМК в этой группе отмечены у 21 пациента (26 %), что не отличается значимо от частоты повторных ишемических инсультов в целом и в группе без факторов риска. Отдельно оценивалась группа пациентов с ишемическими инсультами, опрошенных в отношении употребления алкоголя. Этот фактор риска учитывался в Регистре только с 2009 г. Было опрошено 86,9 % пациентов из числа зарегистрированных в 2009 г. Средний возраст пациентов, употребляющих алкоголь, составил $63,7 \pm 11,9$ года и не отличается значимо от пациентов, его не употребляющих. Среди опрошенных пациентов, как и среди всех пациентов, перенесших ишемический инсульт, преобладают женщины (их 1050 (54 %) человек). Однако среди пациентов, употреблявших алкоголь, наблюдается достоверное преобладание мужчин (67 из 88 — 76,1 %). Число пациентов с повторными инсультами составляет 17,5 % от всего числа пациентов, употреблявших алкоголь, что также значимо не отличается от пациентов, не употреблявших алкоголь.

Пациенты с ишемическим инсультом были разделены нами на 3 возрастные группы. В первую вошли пациенты, возраст которых составляет менее 40 лет (средний возраст пациентов этой группы $35,2 \pm 5$ лет). Во вторую — те, возраст которых составил более 40, но менее 60 лет (средний возраст составил $53,3 \pm 4,8$ года). В третью — пациенты обоих полов с возрастом более 60 лет (здесь средний возраст составляет $72,4 \pm 7$ лет). В ходе анализа было выявлено, что в первой группе наблюдается преобладание мужчин ($p < 0,001$). При анализе факторов риска в этой группе выявлено, что на первом месте находится артериальная гипертензия (у 73,3 % пациентов), на втором — курение (60 % пациентов), на третьем — дислипидемия, выявленная у 20 % пациентов. Различия по частоте инсульта в зависимости от времени года не достоверны, однако выявлено, что в январе зарегистрировано достоверно большее число пациентов, чем

в июле и в ноябре. Во второй возрастной группе также наблюдается статистически значимое преобладание мужчин, более того, распределение влияния факторов риска точно такое же, как и в первой возрастной группе, хотя процент курящих снижается, а число больных с дислипидемией возрастает; на первом месте также артериальная гипертензия (88,1 %), на втором — курение (46,3 %), на третьем — дислипидемия (31,6 %). Во второй возрастной группе ($p = 0,04$) выявлены различия по временам года: так, весной в Регистр было внесено достоверно больше пациентов, чем зимой. Однако при анализе по месяцам видно, что наибольшее количество пациентов было отмечено в октябре, а наименьшее — в декабре ($p < 0,001$). В третьей возрастной группе выявлено достоверное преобладание женщин (62 % от всей группы). При анализе факторов риска на первом месте регистрируется артериальная гипертензия, число больных, имеющих этот фактор риска, продолжает возрастать (94,4 %); на второе место выходят заболевания сердечно-сосудистой системы (47,3 %), на третье — дислипидемия (33,5 %). В этой возрастной группе различий по временам года не выявлено, однако отмечено, что в январе было зарегистрировано наибольшее число пациентов (9,6 % от всех, внесенных в Регистр) и значительно больше, чем в октябре. При анализе факторов риска во всех трех возрастных группах было выявлено, что артериальная гипертензия как фактор риска встречается тем чаще, чем больше возраст пациента ($p < 0,001$). То же самое можно сказать о сердечно-сосудистых заболеваниях ($p < 0,09$), аритмиях ($p < 0,09$) и сахарном диабете ($p < 0,09$). Курение, напротив, чаще встречается среди пациентов первой возрастной группы, реже среди пациентов второй и совсем редко среди пациентов третьей возрастной группы ($p < 0,02$). Отмечено также, что у пациентов старше 60 лет чаще, чем в двух первых возрастных группах, в качестве фактора риска встречается инфаркт миокарда и стресс ($p < 0,07$). Дислипидемия до 40 лет встречается достоверно реже, чем у лиц старше 40 ($p = 0,03$).

Отдельно нами была рассмотрена группа пожилых пациентов с ишемическим инсультом (60 лет и старше). Исследование выявило, что в этой группе, как и среди всех пациентов с ишемическими ОНМК, преобладают пациенты женского пола ($p < 0,001$). При анализе факторов риска обнаружено, что на первом месте находится артериальная гипертензия, встречающаяся у 94,1 % обследованных. У 46,5 % пациентов отмечены сердечно-сосудистые заболевания, занимающие второе место по частоте встречаемости. И, наконец, на третьем месте дислипидемия: она отмечена у 33,7 % пожилых пациентов. При оценке сезонности заболевания в данной группе было обнаружено, что различия числа пациентов в зависимости от сезона статистически не значимы (максимальное количество зарегистрировано весной — 591 (25,4 %) человек, а минимальное — осенью — 572 (24,65 %) человека). В то же время различия по месяцам значимы: в январе зарегистрировано достоверно больше пожилых пациентов с ишемическим инсультом, чем, к примеру, в июне ($p < 0,01$).

Выводы

Таким образом, проведенный нами анализ показал, что среди пациентов с ОНМК ишемического типа преобладают женщины ($p < 0,01$), и они достоверно старше ($p < 0,001$). Среди случаев, внесенных в Регистр, существенно преобладают первичные (77,8 %). Нейровизуализация выполнялась только в 21,6 % случаев острой церебральной ишемии. Умершие пациенты были почти на 7 лет старше выживших. Ишемические инсульты чаще регистрировались весной. На первом месте среди факторов риска у пациентов находится артериальная гипертензия, и пациенты с артериальной гипертензией значительно старше пациентов без указаний на повышение артериального давления, а повторные ОНМК встречаются у них не чаще, чем у остальных пациентов с инсультом. Пациенты с сопутствующей кардиологической патологией также старше, чем пациенты без нее, а частота повторных ОНМК у них значимо выше. Курящие пациенты с инсультом значительно моложе некурящих. Пациенты с аритмией достоверно старше остальных, и повторные ОНМК регистрируются у них существенно чаще, как и у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Больные сахарным диабетом старше остальных пациентов. Пациенты с несколькими факторами риска значимо старше лиц, не имеющих факторов риска по данным регистра, а частота повторных ОНМК в этих группах различается незначительно.

Литература

1. Яхно Н.Н., Виленский Б.С. Инсульт как медико-социальная проблема // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 12. — С. 807–815.
2. Bogousslavsky J. The global stroke initiative, setting the context with the International Stroke Society // J. Neurol. Sciences. — 2005. — Vol. 238, Suppl. 1. — P. IS. 166.
3. Захаров В.В. Лечение ишемического инсульта // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 4. — С. 705–706.
4. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 288 с.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
6. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации / Под ред. В.И. Скворцовой. — М.: Литтерра, 2008. — 192 с.
7. Грибанов А. В., Данилова Р. И. Общая характеристика климато-географических условий Русского Севера и адаптивных реакций человека в холодной климатической зоне (обзор) // Сб. науч. тр. Помор. Междунар. пед. ун-т. — 1994. — № 1. — С. 4–27.
8. Иванова Т.Н., Юрьева Г.Д., Пашенко Г.С. и др. Профилактика метеотропных реакций у больных цереброкордиальной патологией на Европейском Севере // Экология человека. — 1997. — № 1. — С. 35–37.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.