

ПЕДИАТРИЯ

УДК 616-092

**Комплексная модель оценки риска
неблагоприятного течения
бинодальной патологии у детей***Е. С. Васичкина¹, Т. М. Первунина¹, Т. К. Кручина^{1,2},
Д. Ф. Егоров³, Д. С. Лебедев¹*

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова,
Российская Федерация, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Российская Федерация, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика
И. П. Павлова, Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Для цитирования: *Васичкина Е. С., Первунина Т. М., Кручина Т. К., Егоров Д. Ф., Лебедев Д. С.* Комплексная модель оценки риска неблагоприятного течения бинодальной патологии у детей // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. Т. 13. Вып. 2. С. 164–173. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.204>

В статье представлена модель оценки риска неблагоприятного течения бинодальной патологии у детей. При анализе жалоб, клинической картины и данных электрокардиографических и электрофизиологических параметров установлены факторы, которые оказывали влияние на течение заболевания. Факторами риска явились: мужской пол, возраст манифестации заболевания старше 14,5 лет, минимальная частота сердечных сокращений менее 52 уд./мин до проведения медикаментозной пробы, время восстановления функции синусового узла более 1510 мс (до проведения пробы с атропином), минимальная частота сердечных сокращений после введения атропина менее 96 уд./мин. Суммарный балл риска рассчитывался как сумма значений этих 5 факторов риска (от 0 до 5). Выделено три уровня значения суммарного балла: низкая вероятность отрицательной динамики, незначительная вероятность отрицательной динамики и значительный риск отрицательной динамики.

Ключевые слова: бинодальная болезнь, дети, электрофизиологическое исследование, факторы риска, неблагоприятный прогноз.

Введение

Бинодальная патология (БП) остается одной из малоизученных областей кардиологии [1; 2], несмотря на то что основы изучения этого вопроса были заложены еще в 1967 году Б. Лоуном, который впервые предложил использовать термин «синдром слабости синусового узла» [3]. А уже в 1973 году Б. М. Каплан и соавторы предложили термин «бинодальная болезнь» — сочетание синдрома слабости синусового узла (СУ) и дисфункции атриовентрикулярного (АВ) соединения [4].

Наш коллектив давно занимается изучением вопроса сочетанного поражения синусового узла и АВ-соединения с целью установления этиологии, определения критериев диагностики, поиска прогностического значения вовлечения в патологический процесс нескольких уровней повреждения проводящей системы сердца и определения прогноза заболевания [5]. О результатах изучения бинодальной дисфункции у детей мы неоднократно сообщали в научных публикациях, где приводился подробный анализ течения бинодальной патологии в группе из 506 пациентов детского возраста, у которых сочетанная патология носила как вегетативный (вегетативная бинодальная дисфункция), так и органический характер (бинодальная болезнь). Нами было установлено, что наличие диагноза «бинодальная болезнь» не всегда ассоциируется с неблагоприятным, прогрессирующим течением, а вегетативные нарушения — с благоприятным прогнозом [5–8]. Так, в процессе наблюдения за пациентами как с вегетативным, так и с органическим генезом патологии может проявляться нормализация измененных ранее параметров синусового и АВ-соединения, определяя благоприятный прогноз заболевания; может отмечаться нормализация либо СУ, либо АВ-соединения; может быть дальнейшее прогрессирование бинодальной патологии в виде нарастания брадикардии и степени АВ-блокады с дальнейшим снижением точки Венкебаха, которые могут сочетаться с ухудшением клинической картины заболевания, появлением синкопальных состояний, ухудшением показателей эхокардиографии сердца (ЭХОКГ) [5–8].

Это позволило предположить, что не характер заболевания, а иные параметры определяют вариант течения и прогноз заболевания.

Целью данного исследования был поиск факторов риска неблагоприятного течения бинодальной патологии и создание комплексной модели оценки риска неблагоприятного течения данного заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследование проводилось на отделении педиатрии НМИЦ им. В. А. Алмазова и на отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» в период с 1998 по 2015 год. Комплексное клиничко-инструментальное обследование включало в себя: изучение жалоб, сбор анамнеза, ЭКГ, суточное ЭКГ-мониторирование (СМЭКГ), пробу с дозированной физической нагрузкой (ВЭМ или тредмил-тест), ЭХОКГ, чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЧПЭФИ).

Подробный протокол ЧПЭФИ и критерии оценки результатов данного исследования представлены в наших предыдущих работах [5; 6].

С целью поиска факторов риска неблагоприятного течения была сформирована группа из 177 детей с бинодальной патологией (146 мальчиков (82,5%) и 31 де-

вочка (17,5 %): у 121 ребенка при проведении первого комплексного обследования характер нарушения ритма и проводимости сердца был расценен как вегетативный (вегетативная бинодальная дисфункция), у 56 — как органический (бинодальная болезнь).

Критериями включения в обследуемую группу были: наличие патологии СУ и АВ-соединения независимо от характера; длительность наблюдения — не менее 1 года (в среднем $32,24 \pm 12,01$ мес.); как минимум 2 комплексных обследования; данные о динамике заболевания, оценка которой осуществлялась при сопоставлении результатов обследований при первом и последнем визите пациента.

На момент последнего комплексного обследования полная нормализация функции обоих узлов и исчезновение клинических проявлений (положительная динамика заболевания) наблюдалась у 77 детей (43,5%), составивших группу 1; частично положительная динамика (нормализация параметров одного из двух уровней поражения: либо синусового узла, либо АВ-соединения) — у 66 человек (37,3%), вошедших в группу 2; отрицательная динамика (ухудшения показателей и СУ, и АВ-соединения) — у 34 детей (19,2%) из группы 3.

Исходно в группе 1 у 65 человек (84,42%) генез патологии расценивался как вегетативный; у 12 (15,58%) — как органический; в группе 2 — у 45 (68,18%) и у 21 (31,82%); в группе 3 — у 11 (32,35%) и 23 (67,65%) соответственно.

Полученные в процессе исследования результаты обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 9).

Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера.

Сравнение количественных параметров в группах осуществлялось с использованием критериев Манна — Уитни, медианного хи-квадрата и модуля ANOVA [9; 10].

Результаты

С целью анализа причин разнообразного течения бинодальной патологии и выявления факторов риска неблагоприятного течения было проведено сравнение трех групп между собой.

Средний возраст на момент установления диагноза был статистически значимо меньше ($p = 0,001$) в группе 1 ($12,8 \pm 3,14$ года), чем в сопоставимых между собой группах 2 ($14,33 \pm 2,59$ года) и 3 ($14,9 \pm 1,83$ года).

На момент первичного обследования достоверных различий между группами в частоте жалоб на утомляемость, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, головные боли и головокружения не было.

По результатам обследований было проведено сравнение основных электрокардиографических и электрофизиологических показателей у детей трех групп. До проведения пробы с атропином были получены статистически значимые различия при сравнении группы 3 с сопоставимыми между собой группами 1 и 2 в средней, минимальной и максимальной частоте сердечных сокращений (ЧСС), времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) и значении точки Венкебаха. Не отмечено достоверной разницы при сравнении длительности интервалов PQ

Таблица 1. Электрокардиографические и электрофизиологические показатели у пациентов с бинодальной патологией (n = 177)

Параметр	Группа 1 (n = 77)	Группа 2 (n = 66)	Группа 3 (n = 34)	p
ЧСС ср., уд./мин	79,61±20,54 (34–150)	71,19±17,6 (45–109)	58,8±12,5 (41–100)	0,001
ЧСС мин., уд./мин	63,13±16,42 (31–111)	60,52±17,39 (35–102)	46,6±7,53 (35–62)	0,001
ЧСС макс., уд./мин	88,29±19,32 (37–130)	82,03±18,04 (52–123)	71,64±10,19 (46–89)	0,001
ВВФСУ, мс	1148,27±296,45 (500–1996)	1294,73±276,14 (792–2067)	1482,29±251,52 (900–1933)	0,001
Точка Венкебаха, имп./мин	159,38±32,84 (75–230)	127,31±26,74 (70–180)	111,0±25,66 (65–180)	0,001
<i>Показатели на фоне медикаментозной пробы (атропин)</i>				
ЧСС ср., уд./мин.	123,77±21,84 (54–143)	110,52±18,91 (70–142)	101,95±10,35 (71–116)	=0,012
ЧСС мин., уд./мин	113,77±20,75 (50–147)	110,52±16,31 (47–136)	94,1±10,47 (68–109)	0,001
ЧСС макс., уд./мин	124,88±48,82 (54–163)	118,96±17,27 (77–152)	103,32±13,58 (78–140)	0,001
PQ, мс	132±25,78 (83–212)	145,38±36,89 (105–268)	148,7±38,03 (100–263)	0,041
Точка Венкебаха, имп./мин	208,63±32,38 (145–250)	210,01±20,57 (180–260)	186,18±27,52 (140–230)	0,001

и QT, комплекса QRS, а также скорректированного времени восстановления функции синусового узла (КВВФСУ). После проведения медикаментозной пробы отмечены статистически значимые различия при сравнении группы 3 с сопоставимыми между собой группами 1 и 2 в средней, минимальной и максимальной ЧСС, ВВФСУ и значении точки Венкебаха АВ соединения (табл. 1).

При анализе жалоб, клинической картины и данных электрокардиографических и электрофизиологических параметров были выявлены принципиально важные факторы, которые оказывали достоверное влияние на течение бинодальной патологии. Была определена прогностическая значимость данных факторов риска.

Факторами риска явились:

- 1) мужской пол,
- 2) возраст манифестации заболевания,
- 3) минимальная частота сердечных сокращений на исходной ЭКГ покоя,
- 4) время восстановления функции синусового узла исходно (до проведения медикаментозной пробы с атропином),
- 5) минимальная ЧСС на фоне медикаментозной пробы с атропином.

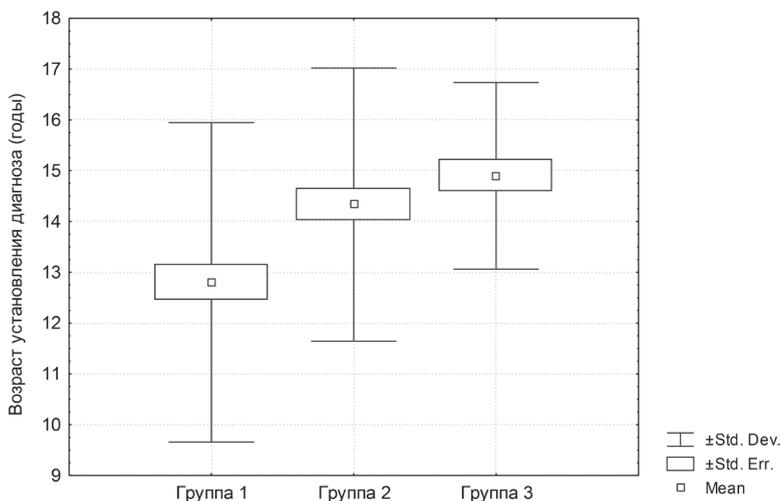


Рис. 1. Возраст манифестации бинодальной патологии у пациентов с разными вариантами течения заболевания

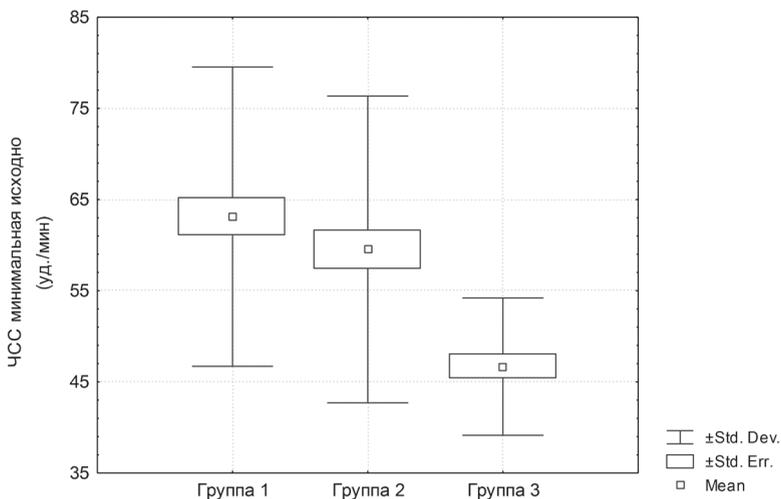


Рис. 2. Минимальная частота сердечных сокращений у пациентов с разными вариантами течения заболевания

При сопоставлении числовых выражений данных параметров были установлены пороговые значения этих показателей, ассоциированные с неблагоприятным течением: возраст установления диагноза заболевания старше 14,5 лет (рис. 1), минимальная ЧСС меньше 52 уд./мин (по данным поверхностной ЭКГ) до проведения медикаментозной пробы (рис. 2), значение ВВФСУ более 1510 мс (до проведения пробы с атропином) (рис. 3), минимальная ЧСС после введения атропина меньше 96 уд./мин (рис. 4).

Суммарный балл риска (СБР) рассчитывался как сумма значений прогностически значимых показателей (пять факторов риска) и мог принимать значения от

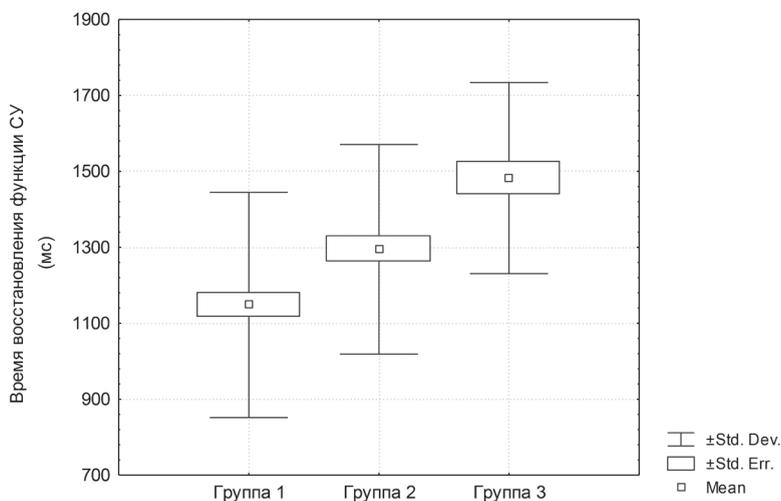


Рис. 3. Время восстановления функции синусового узла у детей с разными вариантами течения заболевания

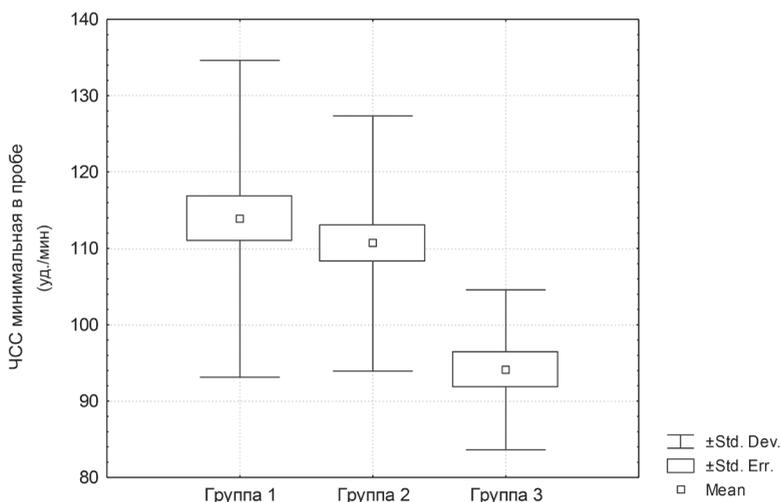


Рис. 4. Минимальная частота сердечных сокращений после введения атропина у пациентов с разными вариантами течения заболевания

0 до 5 баллов. Полные сведения о всех пяти факторах риска имелись у 115 пациентов.

С помощью метода построения классификационных деревьев выявлены пороговые значения для СБР, являющиеся принципиально значимыми. Выделено три уровня значения СБР:

- 0 баллов — низкая вероятность отрицательной динамики ($n = 47$, группа 1),
- 1–3 балла — незначительная вероятность отрицательной динамики ($n = 48$, группа 2),
- 4–5 баллов — значительный риск отрицательной динамики ($n = 20$, группа 3).

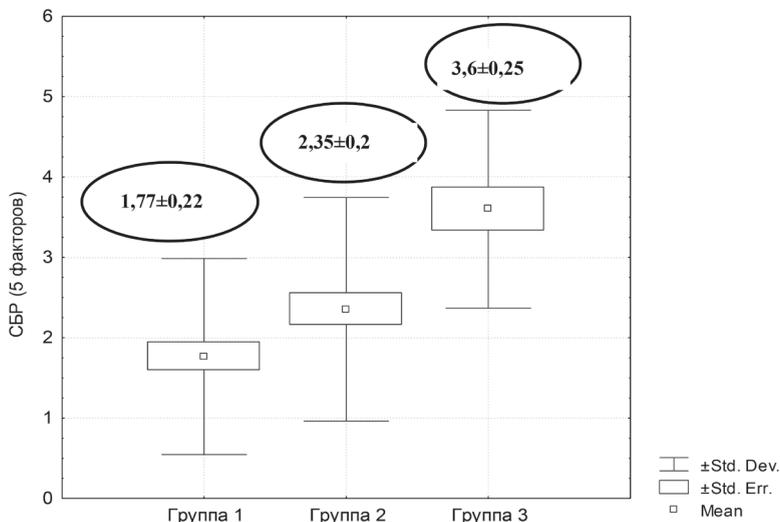


Рис. 5. Сумма баллов риска у пациентов с разными вариантами течения заболевания

Таблица 2. Оценка вероятности отрицательной динамики течения бинаодальной патологии в зависимости от суммы баллов ($n = 115$)

Количество баллов	Вероятность отрицательной динамики течения бинаодальной патологии	p	OR
0	Низкая ($n = 47$)	$> 0,05$	1,45
1–3	Незначительная ($n = 48$)	$< 0,001$	2,71
4–5	Значительная ($n = 20$)	$< 0,001$	28,11

Средние значения СБР составили: в группе 1 — $1,77 \pm 0,22$ балла (от 1 до 2), в группе 2 — $2,35 \pm 0,2$ балла (от 1 до 3,5) и в группе 3 — $3,6 \pm 0,25$ балла (от 3 до 5 баллов) ($p < 0,01$) (рис. 5).

Получены статистически значимые ($p < 0,01$) различия частот отрицательной динамики течения бинаодальной патологии при разных уровнях СБР, причем согласованность между переходом с одного уровня на другой была высокая, а следовательно, и увеличивалась частота отрицательной динамики ($Rg = +0,6$).

Отношение рисков при переходе с уровня низкой вероятности на уровень незначительной вероятности составляет 1,45 ($OR = 1,45$), с уровня незначительной вероятности на уровень значительного риска — 2,71 ($OR = 2,71$), а с уровня низкой вероятности на уровень значительной вероятности — 28,11 ($OR = 28,11$) (табл. 2).

Обсуждение

Отдельная группа заболеваний, объединяющих поражение двух уровней проводящей системы сердца (ПСС), так называемая бинаодальная патология, остается не до конца изученной. До сих пор нет общепринятого понимания того, влияет ли

уровень поражения ПСС на естественное течение заболевания, можно ли прогнозировать при изолированной патологии синусового узла или АВ-соединения вовлечение в единый патологический процесс второго уровня поражения, на каких сроках заболевания произойдет генерализация процесса, существуют ли методы профилактики прогрессирования патологии.

В своем исследовании мы попытались проанализировать различные варианты течения и исходы заболевания, получив при этом три варианта развития заболевания при среднем сроке наблюдения около 32 месяцев. В большинстве случаев у 43,5% детей наблюдались положительная динамика заболевания, сопровождавшаяся исчезновением жалоб, клинических проявлений брадикардии и нормализацией измененных ранее параметров синусового и АВ-соединения (нормализация ВВФСУ, КВВФСУ и точки Венкебаха). У 37,3% пациентов отмечалась частично положительная динамика, вариант которой констатировался при улучшении клинической картины заболевания с нормализацией функции либо СУ, либо АВ-соединения и/или исчезновением АВ-блокад. У 19,2% наблюдалась отрицательная динамика в виде усугубления клинических проявлений (появление и/или нарастание количества жалоб), и/или развития синкопальных состояний, и/или нарастания степени выраженности брадикардии, сочетающихся с ухудшением показателей и СУ, и АВ-соединения.

Сравнение основных клинических, электрокардиографических и электрофизиологических параметров в этих группах между собой позволило установить факторы риска неблагоприятного течения заболевания (мужской пол, возраст манифестации заболевания старше 14,5 лет, минимальная частота сердечных сокращений менее 52 уд./мин, значение времени восстановления функции синусового узла — более 1510 мс до проведения пробы с атропином, частота сердечных сокращений после проведения медикаментозной пробы с атропином — менее 96 уд./мин). На основании этого была предложена модель расчета риска отрицательной динамики сочетанной патологии синусового узла и АВ-соединения. Модель строится на суммировании выделенных показателей и получении суммарного балла риска. Для оценки прогнозирования отрицательной динамики выделено три уровня СБР: 0 баллов — низкая вероятность отрицательной динамики; 1–3 балла — незначительная вероятность отрицательной динамики; 4–5 баллов — значительный риск отрицательной динамики течения бинодальной патологии.

В существующей практике нет общепринятых рекомендаций по обследованию, срокам наблюдения и лечению детей с бинодальной патологией. Мы надеемся, что предложенная модель оценки риска найдет свое применение в практике врачей педиатров и детских кардиологов, которые смогут не только прогнозировать течение заболевания, но и осуществлять персонифицированный подход к ведению пациентов детского возраста с сочетанным поражением СУ и АВ-соединения. В индивидуальный план наблюдения этой группы пациентов должны быть включены обязательное динамическое наблюдение с проведением стандартных и специальных кардиологических методов исследования, выбор оптимального медикаментозного лечения, определение показаний или противопоказаний для занятий профессиональным спортом, общеукрепляющие процедуры, санаторно-курортное лечение, диспансерное наблюдения врачами-специалистами, что позволит улучшить прогноз заболевания.

Литература

1. *James T.N.* Structure and function of the sinus node, AV node and his bundle of the human heart: Part I — Structure // *Progr. Cardiovasc. Dis.* 2002. Vol. 45. P. 235–267.
2. *Jongbloed M.R., Mahtab E. A., Blom N. A., Schalij M. J., Gittenberger-de Groot A. C.* Development of the cardiac conduction system and the possible relation to predilection sites of arrhythmogenesis // *Sci. World J.* 2008. Vol. 8. P. 239–269.
3. *Lown B.* Electrical reversion of cardiac arrhythmias // *Brit. Heart J.* 1967. Vol. 29. P. 469.
4. *Kaplan B. M., Langendorf R., Lev M., Pick A.* Tachycardia-bradycardia syndrome (“so-called sick sinus syndrome”) // *Am. J. Cardiol.* 1973. Vol. 31. P. 497–508.
5. *Васичкина Е. С., Кручина Т. К., Первунина Т. М., Егоров Д. Ф., Эрман М. В.* Сочетанное поражение синусового узла и атриоventрикулярного соединения у детей. Клиническая и электрофизиологическая характеристики и течение бинодальной патологии // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. Медицина.* 2012. Вып. 2. С. 58–67.
6. *Васичкина Е. С., Кручина Т. К., Лебедев Д. С., Егоров Д. Ф.* Вегетативная бинодальная дисфункция у детей. Особенности естественного течения // *Казанский медицинский журнал.* 2015. Т. 96, вып. 4. С. 609–615.
7. *Васичкина Е. С., Кручина Т. К., Первунина Т. М., Егоров Д. Ф., Лебедев Д. С.* Клинико-электрофизиологическое течение бинодальной болезни у детей с имплантированными электрокардиостимуляторами // *Практическая медицина.* 2017. № 2 (103). С. 78–81.
8. *Васичкина Е. С.* Совершенствование подходов к диагностике и лечению жизнеопасных нарушений ритма и проводимости сердца у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2016. 36 с.
9. *Реброва О. В.* Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». М.: Медиа Сфера, 2002. 380 с.
10. *Юнкеров В. И., Григорьев С. Г.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов. СПб., 2005. 266 с.

Статья поступила в редакцию 14 ноября 2017 г.

Статья рекомендована в печать 5 марта 2018 г.

Контактная информация:

Васичкина Елена Сергеевна — д-р мед. наук; vasichkinaelena@mail.ru

Первунина Татьяна Михайловна — канд. мед. наук; ptm.pervunina@yandex.ru

Кручина Татьяна Кимовна — д-р мед. наук; tkruchina@gmail.com

Егоров Дмитрий Федорович — д-р мед. наук; профессор, egorovdf@mail.ru

Лебедев Дмитрий Сергеевич — д-р мед. наук; профессор РАН, lebedevdmityr@mail.ru

Integrated model for the risk assessment of the unfavourable course of binodal pathology in children

E. S. Vasichkina¹, T. M. Pervunina¹, T. K. Kruchina^{1,2}, D. F. Egorov³, D. S. Lebedev¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, 2, ul. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya ul., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

³ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, ul. L'va Tolstogo, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

For citation: Vasichkina E.S., Pervunina T.M., Kruchina T.K., Egorov D.F., Lebedev D.S. Integrated model for the risk assessment of the unfavourable course of binodal pathology in children. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 2, pp. 164–173. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.204>

The article presents a model the risk assessment of the unfavorable course of binodal pathology in children. We enrolled 177 consecutive patients with binodal pathology. In the analysis of

complaints, clinical picture and data of electrocardiographic and electrophysiological parameters, factors that influenced the course of the binodal pathology were established. Risk factors were: male gender, the age of manifestation of the disease over 14.5 years, the minimum heart rate is less than 52 beats per minute (before the medication), the value of SNRT more than 1510 ms (before the test with atropine), the minimum heart rate after the administration of atropine is less than 96 bpm. The total risk score is calculated as the sum of the values of these indicators (5 risk factors) and can take values from 0 to 5 points. Three levels of total risk score are singled out: 0 points — low probability of negative dynamics; 1–3 points — an insignificant probability of negative dynamics; 4–5 points — significant risk of negative dynamics.

Keywords: binodal disease, children, electrophysiological study, risk factors, the adverse prognosis.

References

1. James T.N. Structure and function of the sinus node, AV node and his bundle of the human heart: Part I — Structure. *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 2002, vol. 45, pp. 235–267.
2. Jongbloed M.R., Mahtab E.A., Blom N.A., Schalij M.J., Gittenberger-de Groot A.C. Development of the cardiac conduction system and the possible relation to predilection sites of arrhythmogenesis. *Sci. World J.*, 2008, vol. 8, pp. 239–269.
3. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Brit. Heart J.*, 1967, vol. 29, p. 469.
4. Kaplan B.M., Langendorf R., Lev M., Pick A. Tachycardia-bradycardia syndrome (“so-called sick sinus syndrome”). *Am. J. Cardiol.*, 1973, vol. 31, pp. 497–508.
5. Vasichkina E.S., Kruchina T.K., Pervunina T.M., Egorov D.F., Erman M.V. Sochetannoe porazhenie sinusovogo uzla i atrioventrikuliarnogo soedineniia u detei. Klinicheskaia i elektrofiziologicheskaia kharakteristiki i techenie binodal’noi patologii [Combined distyrbanoe of the sino-atrial node and atrioventricular node in children. Clinical and electrophysiological characteristics of binodal pathology]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*, 2012, issue 2, pp. 58–67. (In Russian)
6. Vasichkina E.S., Kruchina T.K., Lebedev D.S., Egorov D.F. Vegetativnaia binodal’naia disfunktsiia u detei. Osobennosti estestvennogo techeniia [Hypervagatonic binodal dysfunction in children. The natural history of binodal dysfunction]. *Kazan Medical Journal. Series 11*, 2015, vol. 96, pp. 609–615. (In Russian)
7. Vasichkina E.S., Kruchina T.K., Pervunina T.M., Egorov D.F., Lebedev D.S. Kliniko-elektrofiziologicheskoe techenie binodal’noi bolezni u detei s implantirovannymi elektrokardiostimulatorami [Clinical course and electrophysiological characteristics of binodal disease at children with implanted pacemakers]. *Practical Medicine*, 2017, no. 2 (103), pp. 78–81. (In Russian)
8. Vasichkina E.S. Sovershenstvovanie podkhodov k diagnostike i lecheniiu zhizneopasnykh narushenii ritma i provodimosti serdtsa u detei: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk [Perfection of approaches to diagnostics and treatment of life-threatening rhythm disturbances and heart conduction in children. Thesis of MD Diss.]. St. Petersburg, 2016. 36 p. (In Russian)
9. Rebrova O.V. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh s pomoshch’iu paketa programm “Statistika”* [Statistical analysis of medical data using the “Statistic” software package]. Moscow, Media Sphere Pub., 2002. 380 p. (In Russian).
10. Iunkerov V.I., Grigor’ev S.G. *Matematiko-statisticheskaiia obrabotka dannykh me-ditsinskikh issledovani. Lektsii dlia ad’iunktov i aspirantov* [Mathematico-statistical processing of medical research data. Lectures for adjuncts and graduate students]. St. Petersburg, 2005. 266 p. (In Russian)

Author’s information:

Elena S. Vasichkina — MD; vasichkinalena@mail.ru

Tatyana M. Pervunina — PhD; ptm.pervunina@yandex.ru

Tatyana K. Kruchina — MD; kruchina@gmail.com

Dmitry F. Egorov — MD; professor, egorovdf@mail.ru

Dmitry S. Lebedev — MD; professor of RAS, lebedevdmitry@mail.ru