



Доказательная сестринская практика.

Исследования по изучению влияния вредных факторов на здоровье человека.

Часть 2

Торчинский Н.В., к.м.н., Бражников А.Ю., к.м.н.

Московская медицинская академия им. И.М Сеченова

Основы статистического анализа результатов когортных и исследований случай-контроль

В статье рассматриваются особенности статистической оценки выраженности причинно-следственной связи между изучаемыми факторами риска и болезнью (выраженность причинной ассоциации).

Ключевые слова: доказательная сестринская практика, когортные исследования, исследования типа случай-контроль, относительный риск, отношение шансов, доверительные интервалы, t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 .

Когортные исследования и исследования типа случай-контроль являются основными инструментами аналитического эпидемиологического исследования. При поиске ответа на вопрос о возможной ассоциации между предполагаемым этиологическим фактором и заболеванием важно выбрать правильную стратегию исследования.

Первыми исследованиями для подтверждения нового медицинского заключения обычно являются исследования типа случай-контроль. Исследования типа случай-контроль - это ретроспективные исследования на основе архивных документов или данных опроса, в которых пациенты, уже имеющие определенное состояние, сравниваются с пациентами, не имеющими его, на предмет наличия у них в прошлом изучаемого фактора риска заболевания. Часто такие исследования проводятся с целью проверки гипотезы, предложенной на основе описания серии слу-

чаев. Если возможно, исследователи стремятся подтвердить результаты также при помощи рандомизированных контролируемых исследований или когортных исследований. Когортное исследование — это исследование, в котором выделенную группу людей (когарту) изучают в течение некоторого времени

Для проведения статистического анализа аналитических исследований часто используют так называемую таблицу «два на два» (четырёхпольная таблица) (табл.1).

Таблица 1 - Принципиальная форма таблицы «два на два» для большинства вариантов аналитических исследований

	Признак есть (+)	Признака нет (-)	
Основная группа (+)	a (+ +)	b (+ -)	a+b
Контрольная группа (-)	c (- +)	d (- -)	c+d
	a+c	b+d	N = a+b+c+d

Рассмотрим соответствующие клетки таблицы:

1) основная группа (признак есть), которая в зависимости от типа аналитического исследования может быть представлена различными лицами:

- в когортных исследованиях – здоровыми, но экспонированными, т.е. подвергшимися воздействию какого-либо фактора риска;
- в исследованиях «случай-контроль» – больными изучаемой болезнью, т.е. лицами, также подвергшимися воздействию какого-либо фактора риска;

2) контрольная группа (признака нет) представляет следующих лиц:

- в когортных исследованиях – здоровых, но не экспонированных;
- в исследованиях случай-контроль – здоровых или больных, но не изучаемой болезнью;

3) признак есть (+) и признака нет (-) – это выявленные (+) и не выявленные (-) признаки, предусмотренные исследованием.

Ими могут быть:

- в когортных исследованиях – различные исходы воздействия фактора риска, лечебного или профилактического средства, как-то: болезнь, выздоровление, смерть и т.д.;
- в исследованиях случай-контроль – изучаемые факторы риска.

Статистический анализ данных когортного исследования

Статистический анализ данных когортного исследования *основан* на способах выявления различий *показателей абсолютного риска* в группах сравнения (опытной и контрольной группе). Результат *абсолютного сравнения* (разницы показателей) дает величину, которую называют по-разному, что осложняют чтение публикаций:

- атрибутивный (добавочный, избыточный) риск (attributable risk, AR);
- разница рисков (risk difference, RD);

Все эти названия обозначают одно и то же - *на сколько* заболеваемость в группе экспонированных лиц больше, чем в группе неэкспонированных.

Результат *относительного сравнения* (отношения показателей) также называется по-разному:

- относительный риск (OR) - (relative risk, RR);
- реже – отношение рисков - (risk ratio, RR).

Независимо от названия полученная величина показывает, *во сколько раз* заболеваемость в опытной группе отличается от заболеваемости в контрольной группе.

Относительный риск не несет информации ни о величинах сравниваемых показателей заболеваемости (величинах абсолютного риска), ни, соответственно, о величине атрибутивного риска. Даже при высоких значениях относительного риска, если заболевание редкое, значения сравниваемых абсолютных рисков может быть совсем небольшим. Относительный риск используется для ориентировочной и наглядной оценки силы связи между воздействием и заболеванием.

Для более полной оценки различий показателей используют дополнительную величину, называемую *этиологическая доля* (etiologial fraction – EF), *атри-*

бутивная фракция (доля, пропорция) - (attributable proportion), реже приписываемая пропорция. Величину EF в экспериментальных исследованиях нередко называют снижением относительного риска (COP).

Все термины отражают удельный вес (долю) тех случаев болезни, которые могли бы быть предотвращены при отсутствии влияния фактора риска. Другими словами, это доля тех случаев в группе риска (но не во всем населении), которые связывают (приписывают) с непосредственным влиянием фактора риска.

Рассмотрим использование четырехпольной таблицы «два на два» для анализа когортных исследований (табл. 2).

Таблица 2 - Принципиальная форма таблицы «два на два» для когортных аналитических исследований

Группы	Случаи болезни		Всего
	есть	нет	
Основная группа (экспонированные)	a	b	a + b
Контрольная группа (неэкспонированные)	c	d	c + d
Всего	a + c	b + d	a + b + c + d = N

Такая таблица заполняется абсолютными величинами, что позволяет рассчитать следующие показатели:

1. а) абсолютный риск для основной группы R_{F+} (risk in the group with the factor)

$$R_{F+} = \frac{a}{a+b} \times 10^n \text{ (в этих и других формулах } 10^n \text{ – размерность показателя)}$$

б) абсолютный риск для контрольной группы R_{F-} (risk in the group without the factor):

$$R_{F-} = \frac{c}{c+d} \times 10^n$$

2. атрибутивный (добавочный) риск AR (attributable risk)

$$AR = \left(\frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} \right) \times 10^n, \quad \text{или} \quad AR = R_{F+} - R_{F-}$$

3. относительный риск RR (relative risk):

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}, \quad \text{или} \quad RR = \frac{R_{F+}}{R_{F-}}$$

Значение *относительного риска* (RR) используется для ориентировочной оценки *причинно-следственной связи* между фактором риска и возникновением болезни. При этом:

- значение RR, равное 1, рассматривается как отсутствие связи между фактором и болезнью;
- если величина RR больше 1, считается, что, чем больше RR, тем выше риск заболеть тех лиц, которые подвергались воздействию фактора, т.е. изучаемый фактор является фактором риска;
- если величина RR меньше 1, значит, риск заболеть экспонированных лиц ниже, чем у тех на кого изучаемый фактор не воздействовал и, следовательно, данный фактор, вероятно, оказывает благоприятное воздействие на здоровье.

Достоверность показателя относительного риска можно оценивать с помощью доверительных интервалов RRCI (relative risk confidential intervals).

Их можно рассчитать по формуле:

$$RRCI = \exp \left[\ln(RR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1 - [a/(a+b)]}{a} + \frac{1 - [c/(c+d)]}{c}} \right]$$

где a , b , c , d соответствуют значениям таблице «два на два».

Не смотря на громоздкость данной формулы, рассчитать интервалы несложно. При расчетах следует, прежде всего, рассчитать натуральный логарифм относительного риска (RR), затем рассчитать верхнюю и нижнюю границу и вычислить с полученными значениями функцию, обратную нахождению натурального логарифма - экспонирование. Для вычислений можно воспользоваться обычным калькулятором. Кроме того, расчеты можно проводить с помощью специализированного программного обеспечения. Например, с помощью бесплатных программ Statcalc и Epi-Info.

Если нижняя граница доверительных интервалов меньше единицы, то значение RR не достоверно.

4. этиологическую долю (EF), или снижение относительного риска (COR), можно рассчитать по любой из представленных формул:

$$1) EF(COP) = \frac{\text{атрибутивный риск (AR)}}{\text{Риск в основной группе}(R_{F^+})} \times 100$$

$$2) EF(COP) = \left(1 - \frac{\text{абсолютный риск в контрольной группе}(R_{F^-})}{\text{Риск в основной группе}R_{F^+}}\right) \times 100$$

$$3) EF(COP) = \frac{RR - 1}{RR} \times 100 \text{ где:}$$

- группа F^+ - группа населения, подверженная влиянию фактора риска - основная группа;
- группа F^- - группа населения неподверженная влиянию фактора риска - контрольная группа;
- EF (COP) чаще всего выражается в процентах.

5. Статистические критерии

Критерий Стьюдента был разработан английским химиком У. Госсетом, когда он работал на пивоваренном заводе Гиннеса и по условиям контракта не имел права открытой публикации своих исследований. Поэтому публикации своих статей по t-критерию У. Госсет поместил в 1908 г. в журнале "Биометрика" под псевдонимом "Student", что в переводе означает "Студент". В отечественной же литературе принято писать "Стьюдент".

В когортных исследованиях можно использовать двусторонний t-критерий для независимых выборок при использовании показателя «человек-время»:

$$t = \frac{PtR_{F^+} - PtR_{F^-}}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \text{ где } m_1 = \frac{PtR_{F^+}}{\sqrt{N_1}} \quad m_2 = \frac{PtR_{F^-}}{\sqrt{N_2}}$$

Здесь PtR_{F^+} - абсолютный риск в показателях человек-время в основной группе, PtR_{F^-} - абсолютный риск в показателях человек-время в контрольной группе, N_1, N_2 - размеры выборок.

m_1 и m_2 - ошибки средних:

$$t = \frac{PtR_{F^+} - PtR_{F^-}}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \text{ где } m_1 = \frac{PtR_{F^+}}{\sqrt{N_1}} \quad m_2 = \frac{PtR_{F^-}}{\sqrt{N_2}}$$

Количество степеней свободы рассчитывается как: $N_1 + N_2 - 2$.

Критерий χ^2 (хи-квадрат), (критерий Пирсона, критерий согласия, соответствия), необходимый для статистической оценки гипотезы причинно-следственной связи.

Критерий χ^2 (хи-квадрат), так же как и другие статистические методы оценки различия переменных, позволяет принять, или отвергнуть нулевую гипотезу, которая в данном случае утверждает, что выявленные различия в частоте заболеваний в сравниваемых группах определяются исключительно случайной ошибкой. Величина критерия χ^2 позволяет:

- оценить достоверность различий заболеваемости в опытной и контрольной группе;
- высказать гипотезу о наличии связи между заболеваемостью и изучаемым фактором.

Формула расчета χ^2 :

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \times N}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)},$$

Эта формула применяется, если N больше 40. Однако при этом, если одно из значений (a, b, c или d) в таблице «два на два» будет меньше 5, но больше 0, следует использовать другую формулу (с поправкой Йетса):

$$\chi^2 = \frac{\langle (ad - bc) - 0,5N \rangle^2 \times N}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

Если одно из значений равно 0, то вместо критерия χ^2 рекомендуется использовать точный критерий Фишера

Уровень ошибки и, соответственно, уровень достоверности различий заболеваемости в сравниваемых группах, а, следовательно, и уровень достоверности суждения о *наличии* связи между фактором и заболеваемостью зависит от значения χ^2 и определяется по таблице χ^2 -распределения (она есть в любом статистическом справочнике). Для таблицы «два на два»:

$$\chi^2 = 3,841 \text{ соответствует уровню ошибки } p=0,05$$

$$\chi^2 = 6,635 \text{ соответствует уровню ошибки } p=0,01$$

Таким образом, значение χ^2 , позволяющее отвергнуть нулевую гипотезу, должно быть (для таблицы «два на два») *не менее 3,841*.

6. Добавочный популяционный риск ARP .

Его можно рассчитать, если дополнительно (к данным таблицы) известна для всей популяции *доля лиц, подверженных воздействию фактора риска*.

Формула расчета: $ARP=AR \times P$, где:

AR – добавочный (атрибутивный) риск

P – распространенность фактора риска в популяции, выраженная в долях единицы (а не в процентах).

В *проспективных когортных* исследованиях, чаще всего постепенно уменьшается число лиц, первоначально принявших участие в исследовании. Выбывание из состава сравниваемых групп происходит по разным причинам – заболевание, смерть, отказ по личным мотивам и др. В связи с этим время риска каждого лица, участвующего в исследовании оказывается неодинаковым, что может сместить результаты исследования. В таких случаях, чтобы уменьшить риск ошибочных выводов при обработке результатов, используют *показатель инцидентности (заболеваемости) «человек-время», или плотность инцидентности (person-time incidence rate)*.

В когортных исследованиях за первоначально здоровыми людьми, составляющими группу риска, устанавливается длительное (как правило, несколько лет) наблюдение для своевременного выявления заболевших. Определённое число лиц остаются здоровыми весь период наблюдения, а часть выбывает через различные промежутки времени от начала исследования по причине болезни или другим обстоятельствам. Таким образом, для отдельных лиц из группы риска, время, в течение которого они подвергались риску заболеть, оказывается разным. Для учета этого времени именуемая "числом человеко-лет наблюдения- ЧЧЛ".

Показатель рассчитывается по формуле:

$$PtR = \frac{\text{число новых случаев болезни в группе риска за период наблюдения}}{\text{число человеко - лет наблюдения (ЧЧЛ)}} \times 10^n$$

Где - ЧЧЛ - знаменатель показателя человек-время суммируется из времени риска каждого отдельного члена группы риска с учётом времени (дат) выбывания отдельных лиц из исследования по поводу изучаемой болезни или по иным причинам. Время выражается чаще всего в годах, реже в месяцах, или в днях, хотя принципиального значения интервал времени не имеет.

Таблица 3. Макет таблицы «два на два» для статистической обработки результатов проспективных когортных исследований с использованием показателя «человек-время».

Группы	Случаи болезни	Число человеко-лет
Основная группа (экспонированные)	a	b
Контрольная группа (неэкспонированные)	c	d

где:

a – число заболевших в основной группе;

c – число заболевших в контрольной группе;

b – число человеко-лет наблюдения (ЧЧЛ) в основной группе;

d – число человеко-лет наблюдения (ЧЧЛ) в контрольной группе.

По данным таблицы рассчитываются:

1. абсолютный риск в показателях человек время для основной (PtR_{F+}) и контрольной (PtR_{F-}) группы:

$$PtR_{F+} = \frac{a}{a+b} \times 100; \quad PtR_{F-} = \frac{c}{c+d} \times 100;$$

2. атрибутивный (добавочный) риск :

$$AR = \left(\frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} \right) \times 100, \quad \text{или} \quad AR = PtR_{F+} - PtR_{F-}$$

3. относительный риск:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}, \quad \text{или} \quad RR = \frac{PtR_{F+}}{PtR_{F-}}$$

Формула расчета доверительных интервалов относительного риска принимает вид:

$$RRCI = \exp \left[\ln(RR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c}} \right]$$

Рассмотрим пример. Результаты проспективного когортного исследования по выявлению причинной связи между курением и смертностью британских врачей мужчин в возрасте 35-44 лет от ишемической болезни сердца. (Doll, Hill, 1966)

Таблица 4. Число случаев смертей от ишемической болезни сердца и число человеко-лет в сравниваемых группах

Группы	Случаи ишемической болезни сердца	Число человеко-лет наблюдения
Основная группа (F+) курят сигареты	32	52407
Контрольная группа (F-) не курят сигареты	2	18790
Всего	234	34322

1. Абсолютный риск смерти от ИБС в группе лиц курящих сигареты

$$PtR_{F+} = \frac{32}{52407} \times 10000 = 6,1 \text{ на } 10000 \text{ курящих сигареты в год}$$

Абсолютный риск смерти от ИБС в контрольной группе

$$PtR_{F-} = \frac{2}{18790} \times 10000 = 1,1 \text{ на } 10000 \text{ курящих сигареты в год}$$

2. Атрибутивный риск смерти от ИБС, связанный с курением сигарет, составляет: $AR=6,1 - 1,1= 5,0$ на 10000 человек в год. Эта величина соответствует добавочной частоте смертей от ИБС, связанной с курением сигарет.

3. Относительный риск смерти от ИБС, связанный с курением сигарет равен:

$$RR = \frac{6,1}{1,1} = 5,7$$

Доверительные интервалы к RR рассчитываются по представленной выше формуле следующим образом:

$$\text{Натуральный логарифм } RR = \ln(5,7) = 1,747$$

Значение выражения под корнем равно:

$$\sqrt{\frac{1}{32} + \frac{1}{2}} = 0,729$$

Для получения 95% доверительного интервала это значение умножается на 1,96, что составляет - 1,429. Таким образом, натуральный логарифм доверительных интервалов равен $1,747 \pm 1,429$ или $\ln(RRCI) = 3,18 - 0,32$.

Экспоненты этих значений и составляют доверительные интервалы к относительному риску: $RRCI=23,9-1,4$

Таким образом, курение сигарет достоверно ($1,4 > 1$) увеличивает риск смерти от ИБС мужчин в возрасте 35-44 лет.

4. Этиологическая доля (снижение относительного риска – COP):

$$EF(COP) = \frac{5,7-1}{5,7} \times 100 = 82,6\%$$

Такова доля смертей от ИБС в группе курильщиков сигарет (от общей суммы ИБС в этой группе), которые могли быть предотвращены, если бы лица, входящие в эту группу не курили.

5. Распространенность курения в 50-60-ые годы прошлого века среди британских врачей мужчин составляла примерно 65%. Отсюда дополнительный популяционный риск для этой категории населения составил:

$$ARP = 5 \times 0,65 = 3,25 \text{ случая смерти от ИБС на 10000 врачей в год.}$$

Статистический анализ данных исследований по типу случай-контроль

В исследованиях случай–контроль, в отличие от когортных исследований, нельзя рассчитать показатели абсолютного риска (показатели инцидентности) для групп сравнения. Это связано с тем, что неизвестна численность населения, в котором были выявлены изучаемые случаи болезни. Отсутствие величин абсолютного риска не позволяет оценить ни атрибутивный, ни относительный риск возникновения заболевания, ни этиологическую долю случаев связанных с предполагаемым фактором риска.

Так же как и в когортных исследованиях, для оценки результатов исследования случай-контроль можно применить таблицу «два на два».

Таблица 5. Макет таблицы «два на два» для статистического анализа данных исследований случай-контроль

Группы	Фактор риска в анамнезе		Всего
	есть	нет	
Больные изучаемой болезнью (основная группа - случаи)	a	b	a+b
Здоровые или больные, но другой болезнью (контрольная группа)	c	d	c+d
Всего	a+c	b+d	a+b+c+d= N

Поскольку в исследованиях случай-контроль невозможно рассчитать показатели абсолютного риска в сравниваемых группах, выраженность причинной ассоциации в исследованиях случай – контроль определяется различиями частоты воздействия (частоты встречаемости) факторов риска в группах сравнения, а не различиями в частоте заболеваний в сравниваемых группах.

Частоту воздействия (встречаемости) факторов риска в этих группах рассчитывают по той же формуле, что и абсолютный риск в когортных исследованиях, т.е. $a/(a+b)$ для основной группы (случаи), и $c/(c+d)$ для контрольной группы. Однако, хотя формулы состоят из одинаковых букв, смысл клеток обозначенных одинаковыми буквами в таблице «два на два» для исследований случай – контроль, существенно отличается от смысла клеток в такой же таблице, но предназначенной для когортных исследований. Рассчитанная частота воздействия отражает значение вероятности воздействия изучаемого фактора в сравниваемых группах.

Значения вероятностей воздействия фактора риска в группах сравнения позволяет рассчитать величины называемые шансами (odds) воздействия изучаемого фактора в основной и контрольной группах. Шансы – в общем случае, это отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. При расчетах шансов вероятность лучше всего выражать в долях единицы:

$$\text{шансы} = \frac{\text{вероятность}}{1 - \text{вероятность}}$$

Шансы и вероятности содержат одну и ту же информацию, но по-разному, выражают ее.

Часто шансы чего-либо, например наличия воздействия фактора риска в основной группе, выражают как соотношение шансов к 1, в данном примере, как 2:1.

Зная величину шансов при необходимости легко рассчитать вероятность:

$$\text{вероятность} = \frac{\text{шансы}}{1 + \text{шансы}}$$

В некоторых случаях удобнее использовать шансы, чем вероятности.

В исследованиях случай-контроль различия в частоте встречаемости факторов риска в сравниваемых группах, определяет отношение шансов двух групп, а рассчитываемый показатель называется отношением шансов (коэффициентом асимметрии, odds ratio, OR).

По данным таблицы «два на два» можно не вычислять шансы каждой группы, а отношение шансов рассчитать как:

$$\text{OR} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Оценивается значение отношение шансов, так же как и относительный риск.

- Величина $\text{OR} \leq 1$ указывает на отсутствие причинно-следственной связи изучаемого фактора и болезни.
- Величина $\text{OR} > 1$ указывает на возможную этиологическую роль изучаемого фактора, т.е. на повышенный риск возникновения болезни из-за воздействия данного фактора.

Доверительные интервалы отношение шансов (ORCI) к отношению шансов рассчитываются по формуле

$$\text{ORCI} = \exp \left[\ln(\text{OR}) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right]$$

Таким образом, информационный смысл отношения шансов и относительного риска практически идентичен - оба показателя указывают на повышенный риск возникновения болезни в связи с воздействием фактора причинного фактора.

Видимо, поэтому, нередко результаты исследования случай- контроль *неправоммерно* выражают величиной относительного риска (RR).

Этого делать не следует, потому что, несмотря на одинаковый смысл конкретное значение OR, в отличие от величины RR не выражает определенный риск возникновения заболевания в опытной группе, по сравнению с контрольной. Например, величина OR = 3,5, не означает, что в опытной группе люди заболевают в 3,5 раза чаще, чем в контрольной.

Оценка достоверности результатов исследования случай-контроль проводится с помощью тех же критериев, что и в когортном исследовании.

Пример.

Таблица 6. Встречаемость частых ангин в анамнезе больных ревматоидным артритом и в анамнезе здоровых лиц [цит. по: Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 1988].

Группы	Частые ангины (2 и более раз в год)		Всего
	есть	нет	
Больные ревматоидным артритом (случай)	54	30	84
Здоровые (контроль)	1314	5904	7218
Всего	1368	5934	7302

1. *Отношение шансов* составляет: $OR = \frac{54 \times 30}{1314 \times 5904} = 8,2.$

Таким образом, можно выдвинуть гипотезу о существовании причинно-следственной связи частых ангин и ревматоидного артрита. Однако полученное значение OR не дает оснований считать, что риск развития ревматоидного артрита у лиц часто болеющих ангинами в 8,2 раза больше, чем у остальной популяции.

Доверительные интервалы к OR равны:

$$ORCI = 12,9-5,3$$

Это означает, что по результатам исследования отношение шансов равное 8,2 может иметь доверительные интервалы от 12,9-5,3, что свидетельствует от том

что шансы иметь в анамнезе ангины достоверно выше у больных ревматоидным артритом

2. $\chi^2 = 115,8$.

Это значение χ^2 свидетельствует об очень низкой вероятности нулевой гипотезы ($p \ll 0,01$), следовательно, с достоверностью выше 99,9%, (по данным этого исследования) можно утверждать, что частые ангины, в условиях проведенного исследования, являются причиной ревматоидного артрита.

Рассмотренные нами примеры является начальным этапом анализа взаимосвязи между предполагаемыми причинами и патологией человека. В дальнейших публикациях мы продолжим рассказывать о методах статистического и логического анализа, используемых в аналитических эпидемиологических исследованиях.

Литература

1. Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию. – Таллин, 1996
2. Бащинский С.Е. Качество российских научных публикаций, посвященных лечебным и профилактическим вмешательствам // Международный журнал медицинской практики. – 2005. – №1. – С. 32-36.
3. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. Основы эпидемиологии. – Женева, ВОЗ, 1994.
4. Власов В.В. Эпидемиология. - М.: Гэотар-Мед, 2005.
5. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям: учеб. пособие / Под ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 400с.
6. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии. - М.: РАМН. 2000.
7. Рабочая группа по доказательной медицине. Под редакцией Г. Гайятта и Д. Ренни. Принципы клинической практики, основанной на доказанном. М.: Медиа Сфера, 2003.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. - М., 2004. – 347 с.