

УДК 616.248-085:612.017.11:612.216.2: 615.83

© Коллектив авторов, 2012.

ИММУННАЯ СИСТЕМА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛЕЧЕБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

В.Г. Рева, В.М. Савченко, С.И. Ковальчук, А.А. Шатров

Крымское республиканское учреждение «НИИ физических методов лечения и медицинской климатологии имени И.М.Сеченова» МЗ АР Крым, г. Ялта.

IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA ON APPLICATION OF THE THERAPEUTIC PHYSICAL FACTORS AT THE MEDICAL REHABILITATION STAGE

V.G. Reva, V.M. Savchenko, S.I. Kovalchuk, A.A. Shatrov

SUMMARY

The influence of the therapeutic physical factors on the immune system at the resort stage of the medical rehabilitation has been studied in 310 patients with bronchial asthma (BA). It has been established that the standard medical and resort treatment do not remove the discovered violations of the systemic immunity (a decrease in the content of CD3+, CD4+ and CD8+, an increase in the content of CD20+, a decrease in the content of IgA and IgM, IgG, and an increase in the levels of circulating immune complexes). In all the cases of individual use of hypoxic-hypercapnic stimulation (HHS), ampipulse therapy (APT), decimeter wave therapy (DMWT), electrical stimulation of breathing (ESB), internal laser irradiation of blood (ILIB) disimmunoglobulinemia decreased more expressively on application of HHS. On combined application of physiotherapeutic factors and HHS in patients with asthma, along with a decrease of disimmunoglobulinemia, in all the cases a decrease of the activity of B-link immunity (HHS+DMWT, HHS+ESB, HHS+ILIB and HHS), a decrease of T-cellular immunodeficiency and an increase of the controlled role of CD8+ (HHS+DMWT and HHS+ILIB) has been established. The most significant favourable changes of most of the immunity parameters in patients with asthma have been achieved on combined application of HHS+DMWT and HHS+ILIB.

ИМУНОЛОГІЧНА СИСТЕМА У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ЛІКУВАЛЬНИХ ФІЗИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ЕТАПІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

В.Г. Рева, В.М. Савченко, С.И. Ковальчук, О.А. Шатров

РЕЗЮМЕ

У 310 хворих на бронхіальну астму (БА) вивчено вплив на імунітет лікувальних фізичних факторів на курортному етапі медичної реабілітації. Встановлено, що стандартне лікарське і курортне лікування не усуває виявлені порушення системного імунітету (зниження загального вмісту Т-лімфоцитів, Т-хелперів і цитотоксичних Т-лімфоцитів, підвищення вмісту В-лімфоцитів, зниження рівнів IgA та IgM, підвищення рівнів IgG і циркулюючих імунних комплексів). У всіх випадках окремого використання гіпоксично-гіперкапічної стимуляції (ГГС), ампліпульстерапії (АПТ), дециметровхвильової терапії (ДМХТ), електростимуляції дихання (ЕСД), внутрішньовенного лазерного опромінення крові (ВЛОК) настало зменшення дисімуноглобулінемії, більш виражене при використанні ГГС. При комбінованому застосуванні фізіотерапевтичних чинників з ГГС у хворих на БА крім зменшення у всіх випадках дисімуноглобулінемії виявилось зниження активності В-ланки імунітету (ГГС+ДМХТ, ГГС+ЕСД і ГГС+ВЛОК), зменшення загального Т-клітинного імунодефіциту та підвищення контролюючої ролі цитотоксичних Т-лімфоцитів (ГГС+ДМХТ і ГГС+ВЛОК). Найбільш істотні сприятливі зрушення по більшості показників імунітету у хворих на БА були досягнуті при комбінованому застосуванні ГГС+ДМХТ і ГГС+ВЛОК.

Ключевые слова: бронхиальная астма, иммунитет, лечебные физические факторы, медицинская реабилитация, курорт.

В настоящее время целью лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение контролируемого течения, т.е. отсутствия обострений на протяжении длительного периода, что возможно при постоянном применении ингаляционных глюкокортикостероидов и бронходилататоров длительного действия [1-4]. На развитие и течение БА оказывают воздействия многочисленные патогенные факторы, вызывающие и поддерживающие нарушения не только в бронхиальном дереве, но и во многих органах и системах, в т.ч. иммунитета [1].

Нарушения иммунитета являются основной па-

тогенеза БА. Они достаточно хорошо описаны в научной литературе и в целом сводятся к снижению числа и функционального состояния Т-лимфоцитов (ослабление чувствительности к глюкокортикоидам, изменение соотношения субпопуляций хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов), дисфункции В-лимфоцитов (повышение числа В-клеток, дисиммуноглобулинемия, увеличение циркулирующих иммунных комплексов, снижение естественных антител) и др. [5-7]. В современных стандартах лечения БА не уделяется должного внимания устранению расстройств иммунитета [4]. Для этого могут использо-

ваться лекарственные препараты и лечебные физические факторы. К лечебным физическим средствам, способным оказать действие на иммунитет, относятся гипоксически-гиперкапническая стимуляция (ГГС), амплипульстерапия (АПТ) – воздействие синусоидальными модулированными токами, электростимуляция дыхания (ЭСД), дециметроволновая электротерапия (ДМВТ), внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК).

Цель работы – изучить влияние лечебных физических факторов на иммунитет больных БА на курортном этапе медицинской реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 310 больных БА. Возраст обследуемых варьировал от 18 до 75 лет и в среднем ($M \pm \sigma$) составил $47,6 \pm 14,1$ лет. Мужчин было 110 (35,5%), женщин — 200 (64,5%) человек. При поступлении интермитирующее течение заболевания было установлено у 10 (3,2%), персистирующее легкой степени – у 32 (10,3%), средней степени – у 230 (74,2%), и тяжелой степени – у 38 (12,3%) больных. Средняя продолжительность заболевания составила $17,4 \pm 13,6$ лет.

Больные были распределены на 10 групп: контрольную ($n=32$), лечебный комплекс которой составили стандартное лекарственное и курортное лечение, и группы с использованием в лечебном комплексе дополнительно ГГС ($n=32$), АПТ ($n=31$), ДМВТ ($n=29$), ЭСД ($n=32$), ВЛОК ($n=30$), комбинаций ГГС+АПТ ($n=32$), ГГС+ДМВТ ($n=31$), ГГС+ЭСД ($n=30$) и ГГС+ВЛОК ($n=31$). Группы были сопоставимы по основным конституциональным (возраст, пол) и общеклиническим параметрам (тяжесть течения заболевания, осложнения).

Оценка иммунного статуса проводилась общепринятыми методиками. Относительное количество Т-лимфоцитов (Т-л), их хелперной (Т-х) и цитотоксической (Т-цт) субпопуляций, В-лимфоцитов (В-л) в сыворотке крови устанавливали моноклональными антителами типа CD-3 (против Т-л), CD-4 (против Т-х), CD-8 (против Т-цт) и CD-20 (против В-л) производства фирмы «Orto Diagnostic Systems Inc.» (США) [8, 9]. Концентрацию основных классов сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G измеряли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini et al. [10]. Выявление циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови осуществляли реакцией дифференциальной преципитации с использованием полиэтиленгликоля-6000 по Haskova (1979) [11]. Значения иммунологических показателей у практически здоровых лиц ($n=35$) были следующими: Т-л – $64,11 \pm 0,60\%$, Т-х – $48,57 \pm 0,76\%$, Т-цт – $15,78 \pm 0,52\%$, В-л – $24,35 \pm 0,36\%$, IgA – $1,72 \pm 0,01$ г/л, IgM – $0,98 \pm 0,01$ г/л, IgG – $9,97 \pm 0,09$ г/л и ЦИК – $149,4 \pm 5,16$ усл.ед.

Лечение больных БА осуществлялась на курорте. Срок лечения составлял около 20 дней. Базовое

медикаментозное лечение всех больных проводилось согласно приказу МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. [4]. Базовое курортное лечение включало сезонные климатические процедуры и методы лечебной физкультуры: курсы классического лечебного массажа на грудную клетку (10 процедур) и лечебной гимнастики (14-15 процедур) [12].

ГГС осуществлялась в виде специальных тренировок. Для проведения гипоксически-гиперкапнических тренировок использовали спирограф ПТ-400 (Венгрия). Общий объем закрытой системы, включая воздухопроводные трубки, составлял 12 литров. Пациент через загубник и трубку дышал в спирограф с выключенным поглотителем углекислого газа. В процессе дыхания постоянно выделяющийся углекислый газ накапливался и приводил к постепенному увеличению дыхательной активности, вплоть до максимальной возможной, после чего пациент прекращал дышать в спирограф. Тренировки проводились ежедневно, средняя продолжительность одной процедуры составляла от 5 до 15 минут, курс тренировок состоял из 10 процедур [13].

АПТ проводилась аппаратом «Амплипульс-5». Воздействовали на два поля: межлопаточная область и зона проекции надпочечников. Электроды площадью 150 см^2 вначале располагали паравертебрально в межлопаточной области. Режим переменный, род работы III и IV, по 5 минут каждый, глубина модуляций 50-75-100%, частота импульсов 80-100 Гц, длительность полупериодов 2:3 сек. Затем по такой же методике воздействовали на второе поле: паравертебрально на уровне нижних грудных и верхних поясничных позвонков. На курс – 10 ежедневных процедур [14].

ДМВТ проводилась аппаратом «Волна-2» (частота генератора 460 МГц, длина волны 65 см). Продолговатый излучатель размером $35 \times 16 \text{ см}$ с зазором 3-5 см располагали со стороны спины (поперечно позвоночнику) на уровне Th4-Th8 позвонков. Входная мощность излучателя 20-30 Вт. Время воздействия – 10 мин. На курс – 10 ежедневных процедур [14].

ЭСД проводилась аппаратом «ЭСД-2П» в виде чрескожной электростимуляции диафрагмы. Параметры воздействия подбирались врачом индивидуально при первых процедурах. Длительность импульсов 0,2-1,0 мс, амплитуда напряжения 20-50 В; частота следования пачек импульсов устанавливалась в соответствии с частотой дыхания пациента. Процедуры длительностью от 20-30 мин до 40 мин проводились ежедневно. На курс – 10 процедур [14].

ВЛОК осуществлялась аппаратом «АЛОУ-2», генерирующим монохроматическое красное когерентное излучение (длина волны 0,63 мкм), мощностью 2 мВт. Световод вводился в кубитальную вену на глубину 4-6 см. Продолжительность сеанса ВЛОК – 30-40 мин; сеансы проводились ежедневно. На курс – 10 ежедневных процедур [14].

Статистическое описание выборкам давалось методами стандартной вариационной статистики с определением среднего арифметического (M) и его стандартного отклонения (y). Значимость различий между выборками определялась при помощи непараметрических методов для зависимых выборок (Т-критерий Вилкоксона). Обработка данных исследования выполнялась при помощи программного продукта STATISTICA 6.0 (фирма StatSoft, США) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты влияния курортного лечения на иммунную систему больных БА представлены в табл. 1.

Исходно нарушенные и изменённые показатели Т-звена (сниженное содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цт) и В-звена (повышенное содержание В-лимфоцитов, сниженные уровни IgA и IgM, повышенные уровни IgG и ЦИК) иммунитета при стандартном лекарственном и курортном лечении в контроле остались без существенной динамики.

Применение ГГС позволило статистически значимо повысить в плазме крови уровни IgA с $1,65 \pm 0,34$ до $1,82 \pm 0,28$ г/л ($p < 0,05$), IgM с $0,88 \pm 0,28$ до $1,01 \pm 0,17$ г/л ($p < 0,05$) и снизить уровень ЦИК с $227,1 \pm 101,5$ до $176,3 \pm 95,4$ усл.ед. ($p < 0,05$). Использование АПТ привело к росту содержания в крови IgM с $0,82 \pm 0,19$ до $0,92 \pm 0,17$ г/л ($p < 0,05$), ДМВТ – к снижению уровня ЦИК в крови с $231,2 \pm 115,4$ до $172,5 \pm 89,5$ г/л ($p < 0,05$), ЭСД – к росту содержания в крови IgA с $1,55 \pm 0,40$ до $1,71 \pm 0,17$ г/л ($p < 0,05$) и ВЛОК – к снижению уровня IgM в крови с $0,80 \pm 0,16$ до $0,92 \pm 0,11$ г/л ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствовали о частичном благоприятном влиянии изученных лечебных факторов при их отдельном применении на В-звено иммунитета больных БА за счёт уменьшения дисиммуноглобулинемии, более выраженном при использовании ГГС.

В свою очередь, после комбинированного применения ГГС+АПТ в плазме крови существенно повысились уровни IgA с $1,60 \pm 0,25$ до $1,72 \pm 0,17$ г/л ($p < 0,05$), IgM с $0,87 \pm 0,23$ до $1,00 \pm 0,11$ г/л ($p < 0,01$), снизился уровень IgG с $10,50 \pm 1,24$ до $9,80 \pm 1,02$ г/л ($p < 0,05$) и ЦИК – с $221,6 \pm 97,2$ до $170,1 \pm 91,8$ усл. ед. ($p < 0,05$).

Комбинированное применение ГГС+ДМВТ позволило существенно повысить в плазме крови содержание Т-лимфоцитов с $61,75 \pm 5,85$ до $65,24 \pm 4,18\%$ ($p < 0,05$), Т-цитотоксических лимфоцитов – с $12,96 \pm 4,68$ до $16,12 \pm 3,79\%$ ($p < 0,01$), снизить количество В-лимфоцитов с $26,84 \pm 5,12$ до $23,95 \pm 5,01\%$ ($p < 0,05$), повысить уровни IgA с $1,51 \pm 0,22$ до $1,71 \pm 0,22$ г/л ($p < 0,01$), IgM с $0,80 \pm 0,22$ до $1,01 \pm 0,17$ г/л ($p < 0,001$), снизить уровни IgG с $10,53 \pm 1,11$ до $9,95 \pm 0,89$ г/л ($p < 0,05$) и ЦИК – с $216,5 \pm 110,4$ до $156,40 \pm 97,2$ усл.ед. ($p < 0,05$).

Использование ГГС+ЭСД привело к снижению в плазме крови количества В-лимфоцитов с $26,85 \pm 4,77$ до $24,52 \pm 3,94\%$ ($p < 0,05$), повышению уровня IgA с $1,63 \pm 0,22$ до $1,76 \pm 0,16$ г/л ($p < 0,05$), снижению уров-

ней IgG с $10,33 \pm 1,15$ до $9,74 \pm 0,99$ г/л ($p < 0,05$) и ЦИК – с $222,3 \pm 110,3$ до $165,5 \pm 95,7$ усл.ед. ($p < 0,05$).

Наконец, после комбинированного применения ГГС+ВЛОК в плазме крови существенно повысилось содержание Т-цитотоксических лимфоцитов с $13,25 \pm 5,20$ до $15,86 \pm 4,58\%$ ($p < 0,05$), снизилось количество В-лимфоцитов с $26,73 \pm 4,86$ до $24,05 \pm 4,07\%$ ($p < 0,05$), повысились уровни IgA с $1,55 \pm 0,23$ до $1,73 \pm 0,23$ г/л ($p < 0,01$), IgM с $0,81 \pm 0,23$ до $0,92 \pm 0,17$ г/л ($p < 0,05$), снизились уровни IgG с $10,40 \pm 1,13$ до $9,70 \pm 1,07$ г/л ($p < 0,05$) и ЦИК – с $196,8 \pm 108,9$ до $142,6 \pm 100,3$ усл.ед. ($p < 0,05$).

Полученные результаты указывали на благоприятные сдвиги в Т- и В-звеньях иммунитета при комбинированном с ГГС применении лечебных физических факторов. Если при отдельном использовании этих средств установлено лишь уменьшение дисиммуноглобулинемии, то при их комбинированном применении (ГГС+ДМВТ, ГГС+ЭСД и ГГС+ВЛОК) дополнительно определено снижение повышенного содержания В-лимфоцитов. Также при воздействии комбинаций ГГС+ДМВТ и ГГС+ВЛОК выявлено благоприятное влияние на Т-звено иммунитета, что выразилось уменьшением иммунодефицита и повышением контролирующей роли цитотоксических Т-лимфоцитов. Применение комбинации ГГС+АПТ привело лишь к уменьшению дисиммуноглобулинемии, но более выраженному, чем при отдельном использовании АПТ.

В табл. 2 представлены сдвиги (разница между значениями после и до лечения) показателей иммунитета у больных БА при использовании изученных лечебных физических факторов. Из этой таблицы следует, что наибольшие благоприятные сдвиги содержания в плазме крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов достигнуты при использовании ГГС+ДМВТ, а затем ГГС+ВЛОК. Наибольшие благоприятные сдвиги содержания в плазме крови В-лимфоцитов отмечены при использовании ГГС+ДМВТ, ГГС+ВЛОК и ГГС+ЭСД. Уровень IgA наиболее значимо повышался при использовании ГГС+ДМВТ, ГГС+ВЛОК и отдельно ГГС, IgM – при использовании ГГС+ДМВТ, а уровень IgG наиболее существенно снижался в случае применения ГГС+АПТ и ГГС+ВЛОК. Содержание в крови ЦИК наиболее существенно снижалось при использовании ГГС+ДМВТ и отдельно ДМВТ. Следовательно, наиболее существенные благоприятные сдвиги по большинству показателей иммунитета у больных БА были достигнуты при комбинированном применении ГГС+ДМВТ и ГГС+ВЛОК.

ВЫВОДЫ

1. У больных БА при поступлении на курортное лечение выявляются нарушения системного иммунитета в виде дефицита Т-звена (снижение содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов), повышенной активности В-звена (по-

Исследования в области иммунологии и вирусологии в Украине: состояние, проблемы и перспективы развития

Показатели	Г р у п п ы И с ы л е д о в а н и я									
	Контроль n=32)	ГС (n=32)	АПТ n=31)	ФМВТ (n=29)	ОЗД (n=32)	БЛОК (n=30)	ГС-АПТ (n=32)	ГС+ДМСТ (n=31)	ГС+ОЗД (n=30)	ГС+БЛОК (n=31)
Т-л, %	1,1	131	2,01	1,71	113	1,37	231	3,10	268	2,83
Т-х, %	1,26	148	1,92	1,51	152	1,87	223	3,01	240	2,57
Т-нп, %	1,51	137	1,91	1,07	134	1,02	208	3,16	227	2,61
Е-л, %	-1,3	-190	-1,28	-1,51	-191	-1,1	-173	2,39	-433	2,18
IgA, г/л	0,13	017	0,07	0,12	016	0,11	012	0,20	013	0,18
IgM, г/л	0,09	010	0,10	0,00	009	0,12	010	0,21	009	0,11
IgG, г/л	-0,46	-041	-0,44	-0,57	-060	-0,63	-070	0,18	-059	0,70
ЦИК, уед	-30,6	-50,8	-10,3	-51,7	-12,3	301	-51,5	601	-66,8	512

Печать и распространение осуществляется на территории Украины

вышение содержания В-лимфоцитов) и дисиммуноглобулинемии (снижение уровней IgA и IgM, повышение уровней IgG и ЦИК). При стандартном лекарственном и курортном лечении эти нарушения иммунитета не устраняются.

2. Во всех случаях отдельного использования изученных лечебных факторов (ГГС, АПТ, ДМВТ, ЭСД, ВЛОК) отмечено благоприятное их влияние на гуморальный иммунитет больных БА за счёт уменьшения дисиммуноглобулинемии, более выраженном при использовании ГГС.

3. При комбинированном применении физиотерапевтических факторов с ГГС у больных БА кроме уменьшения во всех случаях дисиммуноглобулинемии выявляется снижение активности В-звена иммунитета (снижение повышенного содержания В-лимфоцитов) (ГГС+ДМВТ, ГГС+ЭСД и ГГС+ВЛОК), уменьшение Т-клеточного иммунодефицита и повышение контролирующей роли цитотоксических Т-лимфоцитов (повышение содержания общего количества Т-лимфоцитов цитотоксических Т-лимфоцитов) (ГГС+ДМВТ и ГГС+ВЛОК).

4. Наиболее существенные благоприятные сдвиги по большинству показателей иммунитета у больных БА были достигнуты при комбинированном применении ГГС+ДМВТ и ГГС+ВЛОК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2007. – Mode of access: <http://www.ginasthma.org> (last accessed 25 March 2008).
2. Яшина Л.А. Астма-контроль – пути достижения / Л.А. Яшина // Укр. пульмонолог. журнал. – 2003. – № 1. – С. 11-16.
3. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания / В.К. Гаврисюк, Н.Г.Горовенко, Г.Л.Гуменюк [и др.]; [ред. Ю.И.Фещенко, Л.А.Яшина]. – Киев: ТОВ «Доктор-Медиа», 2007. – 430 с.
4. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмологія» / [WWW-документ]. – Режим доступа: URL <http://www.ifp.kiev.ua>.
5. Абдусаламов А.Б. Эффективность медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой с учётом показателей липопероксидации и иммунитета / А.Б. Абдусаламов, А.М. Шафер // Пульмонология. – 1995. – № 3. – С. 54-57.
6. Чернушенко Е.Ф. Иммунология бронхиальной астмы / Е.Ф. Чернушенко // Укр. пульмон. журн. – 2000. – № 2, дополнение. – С. 19-21.
7. Юлдашева И. А. Изменение иммунного статуса и перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой / И.А. Юлдашева // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 2. – С. 107-109.
8. Чернушенко Е.Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е.Ф.Чернушенко, Л.С.Когосова. – Киев: Здоров'я, 1978. – 158 с.
9. Jondal M. Surface markers on Human B and T lymphocytes. 1. A large population of lymphocytes for heterogeneity among the T-derived lymphocytes of the mouse. I. Analysis by adult thymectomy / M. Jondal, G. Holm, H. Wigzell // J. Immunol. – 1974. – Vol. 113, № 1. – P. 87-90.
10. A single radial-diffusion method for the immunological quantitation of protein / G. Mancini, A.O. Carbonara, J.F. Heremans [et al.] // Proc. of the biological fluids / [ed. N. Peeter]. – Amsterdam; N. Y.; Z.; Elsevier, 1964. – P.370-379.
11. Simple method of circulating immune complex detection in human serum by polyethylene-glycol precipitation / Y. Haskova, J. Kaslic, I. Riha [et al.] // Z. Immunoforsch. – 1978. – Vol.154, № 4. – P.399-406.
12. Зайцев В.П., Чуча Н.И. Лечебная физическая культура при хронических неспецифических заболеваниях лёгких: Учебное пособие. – Харьков: Изд-во «Основа» при Харьковском гос. ун-те, 1992. – 180 с.
13. Нормобарические гипоксически-гиперкапнические тренировки в пульмонологической практике: методические рекомендации / [сост.: Короленко Е.С., Солдатченко С.С., Ковальчук С.И. и др.] – Ялта: НИИ имени И.М.Сеченова, 1996. – 11 с.
14. Физические методы лечения в пульмонологии / Клячкин Л.М., Малявин А.Г., Пономаренко Г.Н. [и др.]. – СПб.: СЛП, 1997. – 316 с.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.