

И.Л. Каширина¹, М.А. Фирюлина¹, Е.Я. Гафанович²
**АНАЛИЗ ЗНАЧИМОСТИ ПРЕДИКТОРОВ ВЫЖИВАЕМОСТИ
ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА
КАПЛАНА-МЕЙЕРА**

¹Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

²Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

В данной статье анализируется характер влияния некоторых факторов на выживаемость пациентов после перенесённого инфаркта миокарда (ИМ). Данное исследование необходимо для последующей разработки алгоритмов прогнозирования риска смертности от инфаркта миокарда, а также планирования лечебных и профилактических мероприятий. Сердечно-сосудистые заболевания вносят наибольший вклад в смертность населения, они являются причиной около 33% от общего количества смертей. Проанализировав характер влияния некоторых факторов, можно сделать выводы, способствующие снижению данных показателей смертности. Анализ проводился методом Каплана-Мейера с помощью программного пакета STATISTICA 12, модуль "Анализ выживаемости". Для анализа использовалась деперсонифицированная выборка пациентов, поступивших в 2015-2017 годы в больницы Воронежской области с диагнозом ИМ, дополненная информацией о зарегистрированных смертельных случаях после выписки пациентов. Исследование показало, что наибольший риск летальных исходов в первые пять дней после наступления инфаркта миокарда. При этом 20-дневная выживаемость наблюдается у 86% пациентов, перенесших ИМ. Анализ показал, что наличие в анамнезе заболевания артериальная гипертензия не влияет на смертность при ИМ. Пол пациента также оказался не важен. Влияние тромболитической терапии является противоречивым (не влияет, либо ухудшает прогноз выживаемости).

Ключевые слова: метод Каплана-Мейера, статистика, анализ выживаемости.

1. Введение

Одним из наиболее тяжелых осложнений ишемической болезни сердца является инфаркт миокарда (ИМ). Именно случаи, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, характеризуются высоким уровнем смертности. Наибольшая часть пациентов умирает в острой стадии заболевания, то есть в первые недели заболевания, однако и в более поздние сроки риск сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь смерти, у таких больных остается достаточно высоким [1].

Оценке прогноза жизни больных, перенесших ИМ, и влияющих на него факторов было посвящено большое число исследований. Можно отметить, что их результаты нередко разнятся. Причиной тому могут быть различие внешних факторов в регионах, а также оснащенность

медицинских учреждений достаточным комплексом регистрации пациентов и их состояния.

Медицинские работники и исследователи испытывают трудности с определением того, какие пациенты представляют наибольший риск осложнений после ИМ. Предыдущие случаи ИМ, поливаскулярные заболевания и сахарный диабет были идентифицированы во многих статьях зарубежных исследователей, как значимые предикторы смертности после ИМ, но их сравнительный вклад в будущий риск остается неясным. Чтобы спрогнозировать риск смертности от ИМ у амбулаторных пациентов в литературе используются различные клинические показатели [2-3].

В данной статье представлено исследование, оценивающее влияние различных факторов на показатели смертности населения от инфаркта миокарда. Анализ проведен на основе данных о зафиксированных случаях инфаркта миокарда по Воронежской области за 2015-2017 годы. Выводы сделаны на основе результатов за каждый год и на основе общей статистики за три года. Целью данного исследования является выявление наиболее значимых предикторов смертности после ИМ для дальнейшего прогнозирования исхода после ИМ и разработки стратегий снижения общих показателей смертности населения.

2. Материалы и методы

Для анализа использовались деперсонифицированные данные пациентов, поступивших за 2015-2017 годы в больницы Воронежской области с диагнозом ИМ (взяты из областного регистра ИМ). Также для получения наиболее достоверных результатов исходная выборка была дополнена информацией о зарегистрированных смертельных случаях после выписки пациентов с ИМ на основе данных, предоставленных Воронежской областной клинической больницей №1 по всем смертельным случаям за три исследуемых года. Случаи летального исхода через несколько дней после выписки важны для анализа [4-5].

Всего в исследовании было рассмотрено 11326 случая инфаркта миокарда, из них 1947 со смертельным исходом (17.2%). Более наглядно данные отображены в табл. 1, с разбивкой по каждому исследуемому году.

Таблица 1. Общая статистика смертности от ИМ

Год	Всего	Умерших	Выживших
2015	3810	684 17.95%	3126 82.05%
2016	3837	657 17.12%	3180 82.88%
2017	3679	606 16.47%	3073 83.53%

Анализ проводился по следующим факторам: пол, возрастная группа, является ли инфаркт миокарда повторным (ИМ), тяжесть по

KILLIP, проводилась ли пациенту тромболитическая терапия (ТЛТ) или чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), локализация; наличие в анамнезе заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), фибрилляция предсердий (ФП), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (ХСН). В табл. 2 представлены исходные предикторы и процентное соотношение их значений.

Таблица 2. Характеристики исходных данных

	2015	2016	2017	Обще е		2015	2016	2017	Обще е
Возраст	66 ± 12	66 ± 12	66 ± 12	66 ± 12	Возраст	66 ± 12	66 ± 12	66 ± 12	66 ± 12
Пол(%)					ТЛТ(%)				
М	61.51	62.34	62.44	62.03	Стрептокиназа	2.2	1.41	1.55	1.73
Ж	38.49	37.66	37.56	37.97	Активизация	6.11	4.67	3.02	4.57
					Пуrolаза	4.38	4.85	7.75	5.59
					Не проводилось	86.5	87.33	86.38	86.83
Артериальная гипертензия(%)					ЧКВ(%)				
Да	79.55	80.97	82.69	81.18	ЧКВ стент с покрытием	1.67	1.54	1.09	1.41
Нет	20.45	19.03	17.31	18.82	ЧКВ голаметаллич. стент	3.77	3.67	2.75	3.34
ИМ(повторный)(%)					БАП				
Да	13.86	14.41	15.25	14.67	Не проводилось	1.9	2.66	3.53	2.66
Нет	86.14	85.59	84.75	85.33		92.64	92.1	92.63	92.57
Фибрилляция предсердий(%)					Сахарный диабет(%)				
Да	10.29	9.62	10.38	10.25	Инсулинозависимый	2.12	1.87	1.63	1.86
Нет	89.71	90.38	89.62	89.75	I и II типа	11.69	12.04	12.15	12.09
					II-типа	86.19	86.08	86.22	86.05
					Нет				
ОНМК(%)					Локализация (%)				
Да	6	5.45	5.71	5.75	Передней стенки	44.71	47.2	48.27	46.71
Нет	94	94.55	94.29	94.25	Нижней стенки	29.37	28.49	31.99	29.88
ХОБЛ(%)					Боковой стенки				
Да	7.73	8.55	6.66	7.7	Заднебазальный	4.18	4.82	4.81	4.6
Нет	92.27	91.45	93.34	92.3	Переднебоковой	13.14	10.11	10.66	11.31
KILLIP(%)					Хроническая серд-сосуд. недостаточность(%)				
I	45.36	52.91	55.67	51.15	Н I	10.52	12.48	11.06	11.28
II	30.96	26.4	26.61	28.14	Н IIА	40.2	40.73	44.33	41.97
III	12.58	9.77	9.98	10.86	Н IIБ	3.96	3.02	3.45	3.51
VI	7.67	5.73	7.07	6.74	Нет	44.97	43.26	40.85	42.85

Значения признаков с процентным соотношением в выборке менее 1% не учитывались. Например, такие виды тромболитической терапии, как

фортелизин и металлизе были исключены в виду недостаточности данных для обобщенных выводов.

Анализ влияния перечисленных факторов на выживаемость после ИМ проводился методом Каплана-Мейера. Период наблюдений был выбран 20 дней, так как количества пациентов в выборке, у которых количество дней от момента наступления инфаркта миокарда до летального случая или выписки составляет более 20 дней, было недостаточно для анализа.

Метод множительных оценок Каплана-Мейера производит оценку функции выживаемости, основываясь на времени выживания для полных и цензурированных данных.

Данные называются цензурированными, если пациент выбыл из наблюдения до окончания периода наблюдения. Метод Каплана-Мейера имеет преимущество над другими методами анализа выживаемости тем, что позволяет использовать такие данные. В предлагаемом исследовании данные по тем пациентам, которые выписались, считаются цензурированными, а которые умерли в течение периода наблюдения – полные. Для полных данных – время жизни пациента – это число дней от наступления ИМ до смерти, для цензурированных – это число дней от ИМ до выписки.

При анализе выживаемости, как и при других методах статистического анализа, вся информация о выборке содержится в соответствующей ей функции распределения вероятности времен жизни, но используется она в виде функции выживаемости. Кумулятивная функция распределения $F(t)$ времен жизни отражает вероятность того, что время жизни окажется меньше t . Функция выживаемости $S(t) = 1 - F(t)$ равна вероятности того, время жизни будет не меньше, чем t .

Оценка функции выживаемости (survival function) Каплана-Мейера вычисляется по формуле:

$$S(t) = \prod_{j=1}^t [(n-j)/(n-j+1)]^{\delta_j}$$

В этом выражении, $S(t)$ - оценка функции выживаемости, n - общее число наблюдений, знак \prod означает произведение по всем наблюдениям, завершившимся к моменту t ; δ_j равно 1, если j -ое наблюдение полное, и равно 0, если это наблюдение цензурированное, причем j – это номер наблюдения, после упорядочивания пациентов по возрастанию количества проведенных под наблюдением дней. Преимущество метода Каплана-Мейера также состоит в том, что оценки выживаемости не зависят от разбиения времени наблюдения на интервалы, т.е. от группировки.

Так как целью исследования является выявление значимости рассматриваемых факторов, для каждого признака определялся показатель P – уровень значимости предиктора. Для оценки различия в

рассматриваемых группах использовался критерий Гехана-Вилкоксона. Сравнение выживаемости в группах проводится при уровне значимости критерия $p = 0.05$. Если $p < 0.05$, то верна гипотеза о различии выживаемости в группах, если $p > 0.05$, то верна альтернативная гипотеза – нет существенной разницы в выживаемости больных в группах [6].

3. Результаты и их обсуждение

Для анализа использовался программный пакет STATISTICA 12, модуль “Анализ выживаемости”. Исходный файл содержал дополненные данные наблюдений на интервале времени от 0 до 20 дней после инфаркта. Для начала был построен график оценочной функции выживаемости. На графике, представленном на Рисунке 1, каждому значению t соответствует интервал значений $S(t)$.

Верхняя граница интервала — это вероятность выживания, вычисленная в момент начала дня, а нижняя — в момент окончания соответствующего дня. Так, например, по графику можно определить, что непосредственно в день развития ИМ умирает примерно 2% пациентов. Из графика также видно, что значение функции выживания резко падает в первые пять дней от ИМ. Это свидетельствует о том, что эти дни наиболее критичны. 20-дневная выживаемость после ИМ составляет примерно 86%.

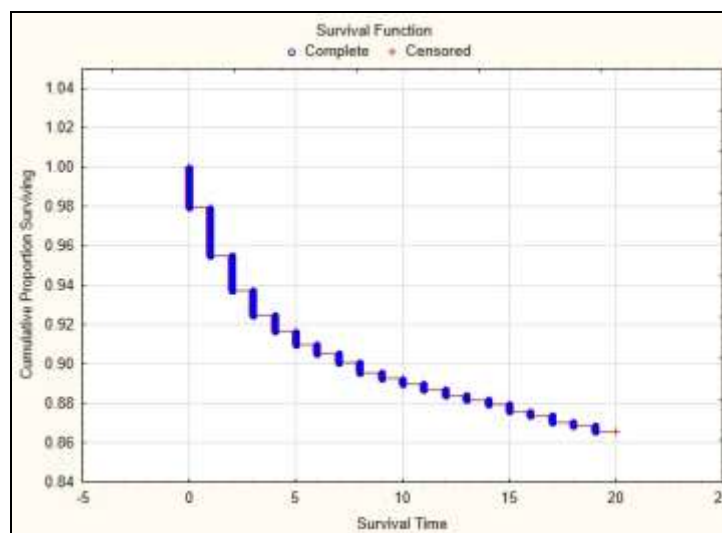


Рисунок 1 - График функции выживания

Для отыскания значимых предикторов смертности после ИМ, был проведен анализ некоторых факторов влияния. Ниже представлены графики выживаемости по каждому предиктору, построенные с помощью метода Каплана-Мейера на основе данных за 2015-2017 годы.

1. *Пол.* Первоначальный анализ показал, что в течении трех лет наблюдений уровень выживаемости женщин был ниже, чем у мужчин

($p=0$). Однако было замечено, что средний возраст развития ИМ у женщин 72.4 года, а у мужчин всего 62.6 лет. Это связано с тем, что женщины, в среднем, живут дольше мужчин, и женщин старшего возраста (>75 лет) в выборке значительно больше, чем мужчин. Для исключения влияния возраста были сформированы выборки мужчин и женщин с одинаковыми числовыми характеристиками (средний возраст 63 года, СКО -11 лет). Повторный анализ показал (Рисунок 2), что в условиях равных возрастных групп влияние пола незначимо ($p=0.4$).

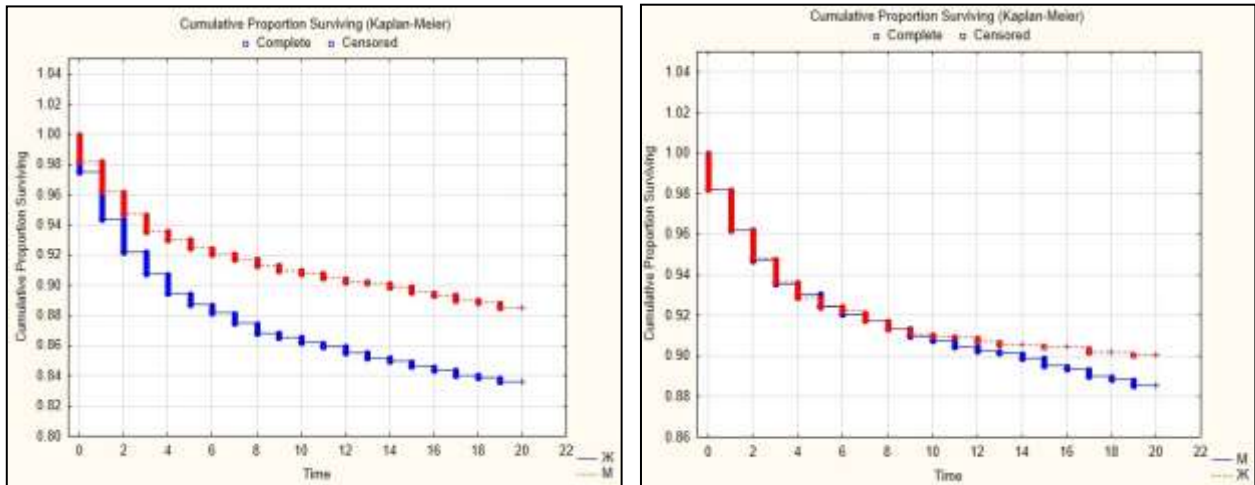


Рисунок 2 - Метод Каплана-Мейера: Пол без учета возраста (слева) и с учетом возраста (справа)

2. *Возрастная группа.* Данные были сгруппированы в возрастные группы по 10 лет. Всего было выделено 6 групп: до 40 лет, 40–50 лет, 50–60 лет, 60–70 лет, 70–80 лет и более 80 лет. Возраст оказался значимым показателем, так как уровень значимости $p = 0$. Чем старше возрастная группа, тем меньше процент выживаемости. В возрасте до 40 лет 20-дневная выживаемость составила 97%, тогда как в возрастной группе старше 80 лет, выживших к окончанию периода наблюдений всего 75%.

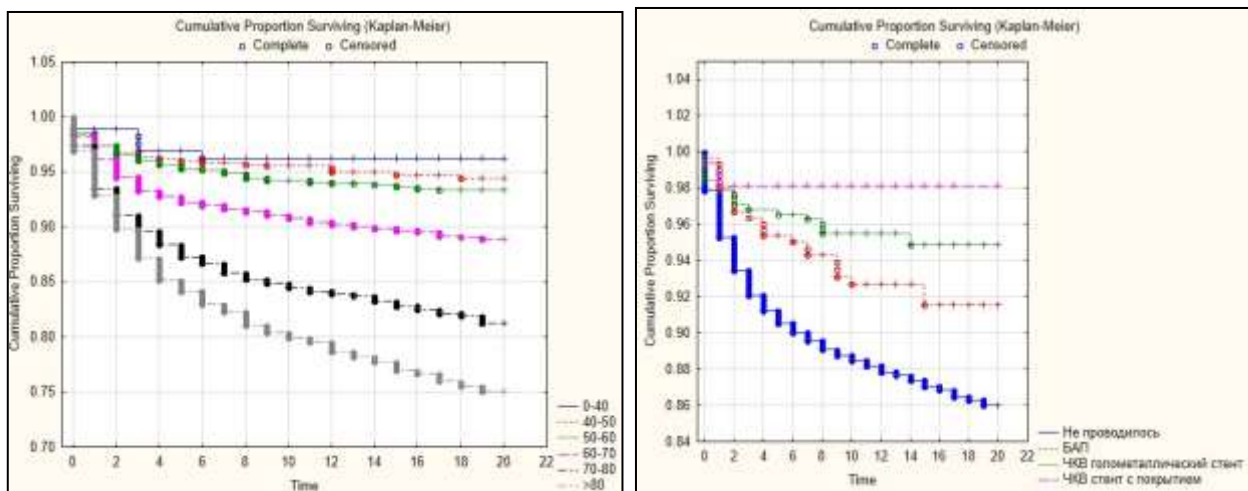


Рисунок 3. Метод Каплана-Мейера: Возраст (слева) и ЧКВ (справа)

3. *Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ)*. Доля выживших пациентов, которым сделано ЧКВ, значимо выше. ($p=0$). Так, например, 20-дневная выживаемость пациентов, которым делали стент с покрытием составила 98%. Тенденция прослеживается и для других видов ЧКВ, что можно наблюдать на Рисунке 3. Дополнительно было проверено влияние ЧКВ в различных возрастных группах. Оказалось, что ЧКВ значимо во всех возрастных группах, кроме младшей. В старших группах (старше 70 лет) незначимым является ЧКВ БАП (баллонная ангиопластика).

4. *Артериальная гипертензия (АГ)*. Уровень значимости критерия $p = 0.69$, больше, чем 0.05, что говорит о том, что показатель наличия в анамнезе артериальной гипертензии не значим. По графику на Рисунке 4 видно, что кривые выживаемости для больных АГ и тех, у кого это заболевание отсутствует, похожи.

5. *Повторный инфаркт миокарда (ИМ)*. Предиктор, отвечающий за наличие в анамнезе пациента ранее перенесенного инфаркта миокарда, оказался значим во все три года наблюдений ($p=0$), и пациенты у которых инфаркт случился впервые, выживают лучше (Рисунок 4).

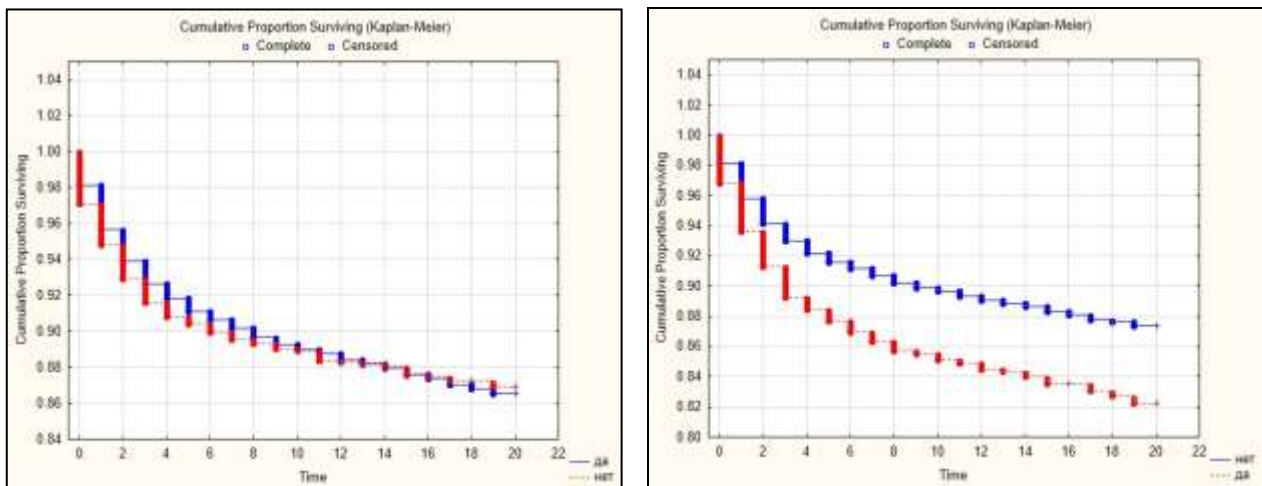


Рисунок 4. Метод Каплана-Мейера: АГ (слева) и ИМ (справа)

6. *Сахарный диабет (СД)*. Значимость имеется, $p = 0$. Наиболее критичен при ИМ имеющийся у пациента инсулинопотребный тип сахарного диабета, тогда как инсулинонезависимый тип сахарного диабета влияет на выживаемость менее существенно (Рисунок 5). 20-дневная выживаемость у пациентов с инсулинопотребным сахарным диабетом составляет всего 78%, тогда как у пациентов без диабета она 88%.

7. *Фибрилляция предсердий (ФП)*. Фибрилляция предсердий является одной из разновидностей аритмии. Процент выживших пациентов, у которых имеется данное заболевание существенно ниже. 14% пациентов с

этим заболеванием умирает в первые три дня, а 20-дневная выживаемость при ФП составляет около 78%.

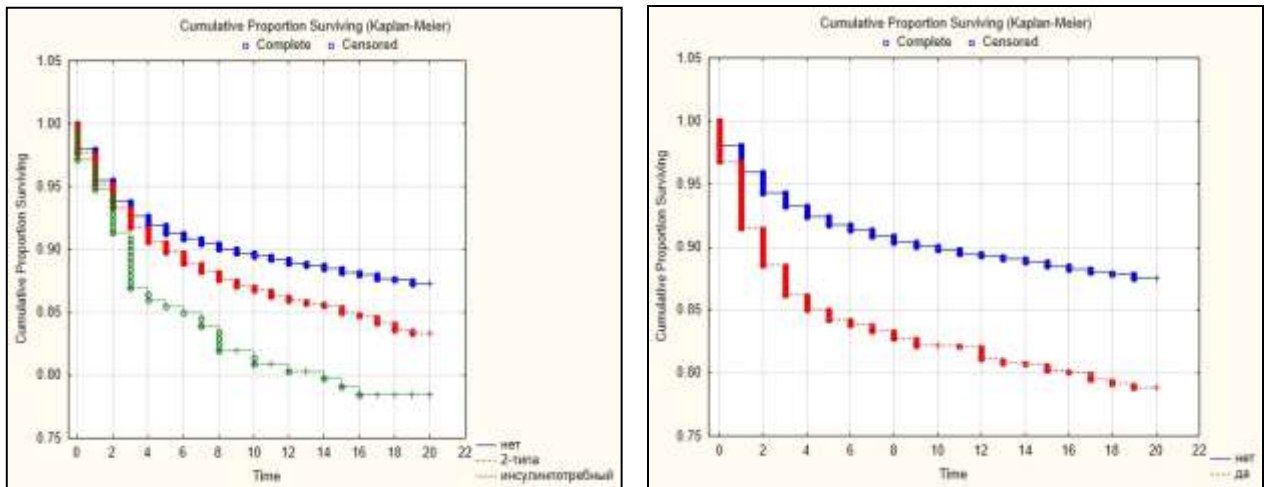


Рисунок 5. Метод Каплана-Мейера: СД (слева) и ФП (справа)

8. *Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)*. ОНМК – это предиктор, показывающий был ли в анамнезе у пациента инсульт. В 2015 году данный предиктор оказался на границе значимости, однако по графику этого года было видно, что смертность пациентов, перенесших ОНМК все-таки несколько выше. Значимость предиктора по итогам трехлетних наблюдений не вызывает сомнений ($p=0$) (Рисунок 6).

9. *Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)*. Аналогично ОНМК данный предиктор не был значим в 2015 году, но в последующие годы его значимость выявляется ($p=0$). При анализе полученных результатов, видно, что при наличии ХОБЛ существенно ниже выживаемость во 2-5 дни после инфаркта (Рисунок 6).

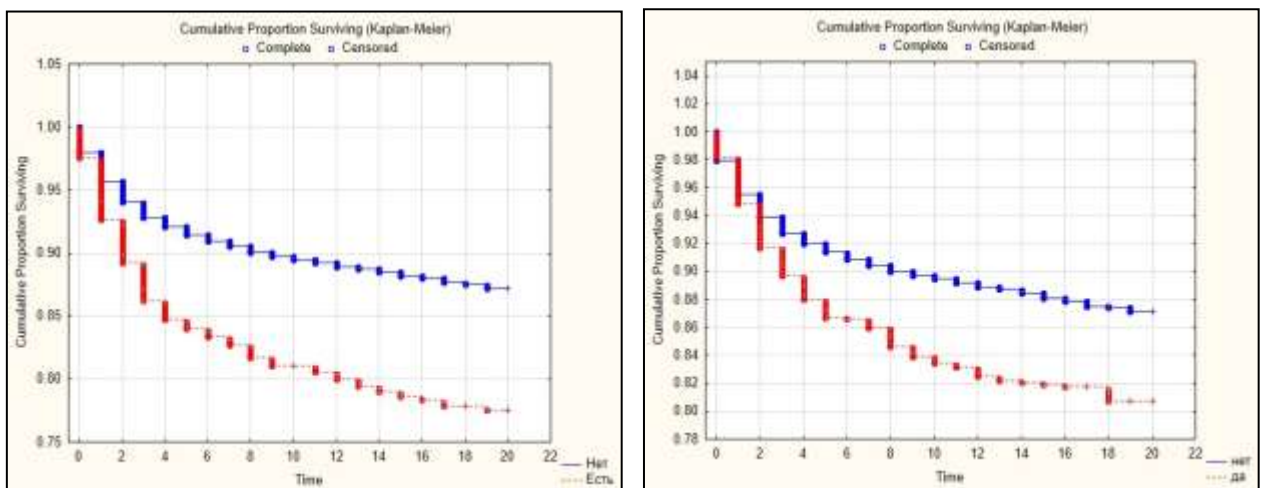


Рисунок 6 - Метод Каплана-Мейера: ОНМК (слева) и ХОБЛ (справа)

10. *Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (ХСН).* Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. По графику видно, что наименьшая выживаемость при наличии сердечно-сосудистой недостаточности класса НИБ, 20-дневная выживаемость после инфаркта пациентов с таким заболеванием составляет всего 62%. Сердечно-сосудистая недостаточность класса НИА не оказывает существенного влияния, а НИ даже улучшает прогноз выживаемости.

11. *Локализация.* Данный предиктор оказался значим. В целом различие между всеми группами выявить затруднительно, однако по графику видно, что при развитии заднебазального ИМ выживаемость лучше, а при возникновении ИМ в боковой стенке – хуже всего (Рисунок 7).

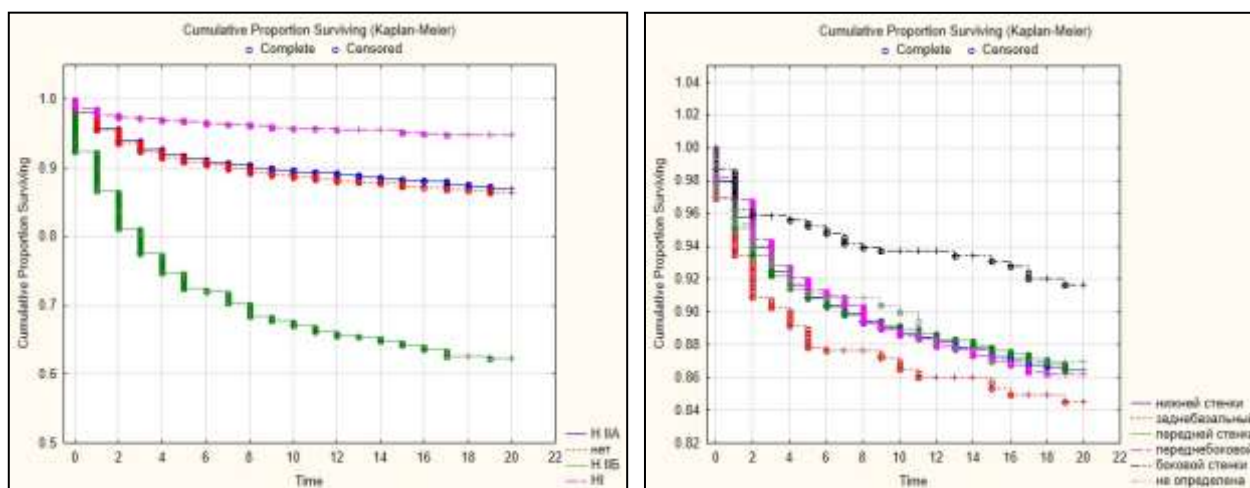


Рисунок 7- Метод Каплана-Мейера: ХСН (слева) и Локализация (справа)

12. *Тяжесть по KILLIP.* Классификация KILLIP, характеризующая выраженность сердечной недостаточности на основании данных физикального исследования, является мощным предиктором смертности у лиц с острым коронарным синдромом ИМ. Согласно медицинским справочникам, IV класс - инфаркт миокарда с кардиогенным шоком, является наиболее опасным. 20-дневная выживаемость пациентов с IV классом KILLIP составляет всего 25 %, а с III классом- 72% (Рисунок 8). Данный показатель является значимым, так как $p = 0$.

13. *Тромболитическая терапия (ТЛТ).* Любопытное влияние выявлено при анализе предиктора ТЛТ (Рисунок 8). Видно, что люди, которым сделана ТЛТ в стационаре, умирают, наоборот, чаще (например, в первый день после ИМ доля выживших без ТЛТ 96%, а с ТЛТ всего 92%). Уровень значимости для данного предиктора составляет 0.13 в 2015 году, в то время как в 2016 и 2017 годах он значим. Лучшая выживаемость пациентов при отсутствии данной процедуры при этом сохраняется. Возможно, это

связано с тем, что ТЛТ делали наиболее тяжелым больным, однако при анализе ЧКВ подобного эффекта не наблюдалось.

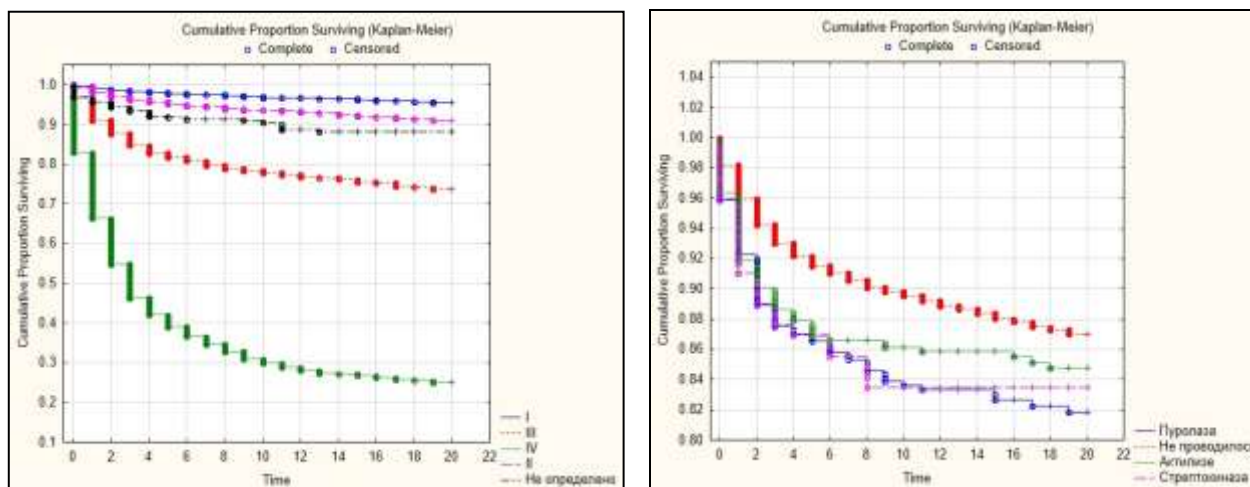


Рисунок 8 - Метод Каплана-Мейера: KILLIP (слева) и ТЛТ (справа)

В Таблице 3 отображены уровни значимости рассмотренных предикторов за каждый год и общее значение за три года.

Таблица 3. Уровни значимости предикторов.

Признак	2015		2016		2017		Общее	
	p	значи м	p	значи м	p	значи м	p	значи м
Возраст	0.000	да	0	да	0	да	0	да
Пол	0.41	нет	0.42	нет	0.39	нет	0.4	нет
Артериальная гипертензия	0.2	нет	0.49	нет	0.2158	нет	0.640	нет
ИМ(повторный)	0.01	да	0.01	да	0.0007	да	0	да
Сахарный диабет	0.000	да	0.016	да	0.0000	да	0.0001	да
Фибриляция предсердий	0.000	да	0	да	0.0001	да	0	да
ОНМК	0.051	нет	0.0323	да	0.03	да	0	да
ХОБЛ	0.056	нет	0.0000	да	0.004	да	0	да
ХСН	0	да	0	да	0	да	0	да
Локализация	0.005	да	0.0287	да	0.002	да	0.0103	да
KILLIP	0	да	0	да	0	да	0	да
ТЛТ	0.13	нет	0.04	да	0	да	0.001	да
ЧКВ	0.005	да	0.0018	да	0.0041	да	0	да

Как видно по результатам, представленным в Таблице 3, два предиктора оказались незначимыми – артериальная гипертензия и пол.

Розовым цветом отмечены те признаки, динамика которых менялась за 3 года. В 2015 года было больше незначимых показателей, однако в общей статистике их значимость подтвердилась.

4. Заключение

В исследовании был проведен анализ значимости предикторов выживаемости пациентов после инфаркта миокарда. Анализ показал, пол и наличие заболевания артериальная гипертензия не влияет на смертность при ИМ. Большинство предикторов имеют одинаковую значимость все три года наблюдений года, за исключением предикторов: наличие в анамнезе инсульта (ОНМК), ХОБЛ и проведение тромболитической терапии (ТЛТ). Найденные признаки могут быть использованы для последующего построения прогностической системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фирюлина М.А. Анализ показателей смертности Воронежской области в сравнении с развитыми странами// М.А. Фирюлина, И.Л. Каширина // Вестник Воронежского института высоких технологий. 2018. № 2 (25). С. 150-153.
2. D.L. Bhatt. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis/ D.L. Bhatt, K.A. Eagle, E.M. Ohman// Elsevier - Journal of Vascular Surgery. 2011. № 12. С. 1350 – 1357
3. Seretakis D. Changing seasonality of mortality from coronary heart disease / Seretakis D, Pagona L, Lipworth L. et al. // JAMA. 1997. – № 278. – pp. 1012 – 1014.
4. Каширина И.Л. Прогнозирование развития инфаркта миокарда на основании анализа метеорологических факторов и данных областного регистра/ И.Л. Каширина, Р.А. Хохлов, А.О. Казакова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Системный анализ и информационные технологии. 2016. № 3. С. 116-123.
5. Каширина И.Л. Статистический анализ влияния метеорологических и сезонных факторов на развитие инфаркта миокарда и смертность от него по данным воронежского областного регистра/ И.Л. Каширина, Р.А. Хохлов, А.О.Казакова // Врач-аспирант. 2017. Т. 85. № 6.1. С. 142-150.
6. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. – М.: ЛКИ, 2008. – 324 с.

I.L. Kashirina, M.A. Firyulina, E.Ya. Gafanovich
**ANALYSIS OF THE IMPORTANCE OF SURVIVAL PREDICTORS
AFTER MYOCARDIAL INFARCTION USING THE CAPLAN-MEIER
METHOD**

*Voronezh State University, Voronezh, Russia
Saratovsky State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov,
Russia*

This article analyzes the nature of the influence of some factors on the survival rate of patients after myocardial infarction (MI). This study is necessary for the subsequent development of algorithms for predicting the risk of mortality from myocardial infarction, as well as planning treatment and preventive measures. Cardiovascular diseases make the largest contribution to the mortality rate of the population, they account for about 33% of the total number of deaths. After analyzing the nature of the influence of some factors, it is possible to draw conclusions that contribute to the reduction of these mortality indicators. The analysis was carried out by the Kaplan-Meier method using the STATISTICA 12 software package, module "Survival Analysis". For the analysis, a non-personalized sample of patients admitted to hospitals in the Voronezh Region diagnosed with MI in 2015–2017, was supplemented with information on registered deaths after discharge of patients. The study showed that the greatest risk of death in the first five days after the onset of myocardial infarction. At the same time, 20-day survival is observed in 86% of patients undergoing MI. The analysis showed that the history of the disease arterial hypertension does not affect mortality in myocardial infarction. Gender of the patient is also not important. The effect of thrombolytic therapy is controversial (does not affect or worsens the prognosis of survival).

Keywords: Kaplan-Meier method, statistics, survival analysis.

REFERENCES

1. Firyulina M.A. Analiz pokazateley smertnosti Voronezhskoy oblasti v sravnenii s razvitymi stranami// M.A. Firyulina, I.L. Kashirina // Vestnik Voronezhskogo instituta vysokikh tekhnologiy. 2018. No. 2 (25). pp. 150-153.
2. D.L. Bhatt. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis/ D.L. Bhatt, K.A. Eagle, E.M. Ohman// Elsevier - Journal of Vascular Surgery. 2011. No. 12. pp. 1350 – 1357
3. Seretakis D. Changing seasonality of mortality from coronary heart disease / Seretakis D, Pagona L, Lipworth L. et al. // JAMA. 1997. – No. 278. – pp. 1012 – 1014.
4. Kashirina I.L. Prognozirovaniye razvitiya infarkta miokarda na osnovanii analiza meteorologicheskikh faktorov i dannykh oblastnogo registra/ I.L.

- Kashirina, R.A. Khokhlov, A.O. Kazakova // Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Sistemnyy analiz i informatsionnye tekhnologii. 2016. No. 3. pp. 116-123.
5. Kashirina I.L. Statisticheskiy analiz vliyaniya meteorologicheskikh i sezonnykh faktorov na razvitie infarkta miokarda i smertnost' ot nego po dannym voronezhskogo oblastnogo registra/ I.L. Kashirina, R.A. Khokhlov, A.O.Kazakova // Vrach-aspirant. 2017. Vol. 85. No. 6.1. pp. 142-150.
 6. Khalafyan A.A. Sovremennye statisticheskie metody meditsinskikh issledovaniy. – M.: LKI, 2008. – 324 p.