

Применение междисциплинарного подхода к раннему выявлению бессимптомной артериальной гипертензии

Т.Ю.Лещук[✉], И.С.Гельберг, А.В.Копыцкий

УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Максима Горького, д. 80

[✉]tleshhuk@yandex.ru

Скрытая форма – бессимптомная форма артериальной гипертензии (АГ) – встречается в общей популяции у 15–24% лиц. Она чаще ассоциирована с мужским полом, увеличением индекса массы тела, курением, стрессом, повышенным систолическим артериальным давлением (АД), гипертрофией и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и считается наиболее опасной формой заболевания, которое может закончиться внезапной остановкой сердца. Раннее выявление факторов риска АГ имеет большое профилактическое и экономическое значение. Цель исследования – разработать способ раннего выявления высокого риска развития бессимптомной АГ при профилактических цифровых рентгенофлюорографических исследованиях и междисциплинарном подходе. На основании проведенного обследования 1411 работников разработан способ раннего выявления факторов высокого риска развития бессимптомной АГ по статистическим значимым факторам риска. Исследования проводились у работников на рабочем месте 6 городских предприятий с выявлением увеличенного ЛЖ (УЛЖ) при скрининг-обследованиях подлежащего контингента и измерении уровней АД. Выявлены 604 (42,8%) работника с повышенным уровнем АД, с УЛЖ – 236 (16,7%). Сочетание повышенного уровня АД и УЛЖ встречалось достоверно чаще (160/67,8%), чем с нормальным уровнем АД (76/32,2%). На основании статистического анализа построена модель логистической регрессии с высоким остаточным девиансом (около 84%), дающая удовлетворительные прогнозы. Диагностический тест модели, при пороге отсечения равный $p_o=0,397$, соответствует чувствительности 75,5%, специфичности 64,4%, точности 69,2%. Таким образом, использование способа скрининг-диагностики при выявлении УЛЖ в сочетании с возрастом у мужчин от 28 лет или у женщин от 39 лет выявляет высокий риск развития бессимптомной формы АГ. Данные пациенты берутся на контроль и направляются к врачу-терапевту для дообследования.

Ключевые слова: бессимптомная артериальная гипертензия, цифровая рентгенофлюорография, увеличение левого желудочка, логистическая модель.

Для цитирования: Лещук Т.Ю., Гельберг И.С., Копыцкий А.В. Применение междисциплинарного подхода к раннему выявлению бессимптомной артериальной гипертензии. CardioСоматика. 2018; 9 (4): 26–30.

DOI: 10.26442/22217185.2018.4.000015

Possibilities of interdisciplinary approach to early detection of asymptomatic arterial hypertension

T.Yu.Leshchuk[✉], I.S.Gelberg, A.V.Kopuckij

Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, ul. Maksima Gor'kogo, d. 80

[✉]tleshhuk@yandex.ru

Abstract

The latent form – asymptomatic form of arterial hypertension occurs in the general population in 15% to 24% of individuals, is more often associated with men, increased body mass index, smoking, stress, increased systolic blood pressure (BP), hypertrophy and diastolic dysfunction of the left ventricle and is considered the most dangerous a form of the disease that can result in sudden cardiac arrest. Early detection of risk factors for hypertension is of great preventive and economic importance. Objective – to develop a method for early detection of a high risk of developing asymptomatic hypertension with preventive digital X-ray fluorography studies and an interdisciplinary approach. Based on the screening survey conducted in 1411 workers, a method for early detection of high risk factors for asymptomatic hypertension was developed based on statistical significant risk factors. Research was conducted among workers at the workplace of 6 urban enterprises, with the detection of an enlarged left ventricle (ELV) in screening of the subject contingent and measuring BP levels. With elevated BP, 604 (42.8%) workers were identified, and with ELV – 236 (16.7%) cases. The combination of elevated BP and ELV was significantly more frequent (160, 67.8%) than with normal BP (76, 32.2%). Based on the statistical analysis, a logistic regression model with a high residual deviance (about 84%) is constructed, which gives satisfactory forecasts. The diagnostic test of the model, with cutoff threshold equal to $p_o=0.397$, corresponds to: sensitivity – 75.5%, specificity – 64.4%, accuracy – 69.2%. Thus, the use of the screening diagnostic method in the detection of ELV in combination with age in men of 28 years or in women from 39 years of age reveals a high risk of developing asymptomatic forms of hypertension. These patients are taken to the control and sent to the physician by the therapist to perform the pre-examination.

Key words: asymptomatic arterial hypertension, digital fluorography, left ventricular enlargement, logit model.

For citation: Leshchuk T.Yu., Gelberg I.S., Kopuckij A.V. Possibilities of interdisciplinary approach to early detection of asymptomatic arterial hypertension. Cardiosomatics. 2018; 9 (4): 26–30. DOI: 10.26442/22217185.2018.4.000015

Введение

Артериальной гипертензией (АГ) в мире страдают до 20–30% взрослого населения, с каждым годом наблюдается рост распространенности этого заболевания [1]. Скрытая форма – бессимптомная форма АГ –

встречается в общей популяции у 15–24% лиц. Она чаще ассоциирована с мужским полом, увеличением индекса массы тела, курением, стрессом, повышенным систолическим артериальным давлением (АД), гипертрофией и диастолической дисфункцией лево-

го желудка (ЛЖ) и считается наиболее опасной формой заболевания, которое может закончиться внезапной остановкой сердца [2]. Многими авторами изучены причинный характер и зависимость факторов риска в развитии АГ. Раннее выявление факторов риска АГ имеет большое профилактическое и экономическое значение [3, 4].

В здравоохранении Республики Беларусь сохранена и действует стройная система профилактических обследований, направленных на раннее выявление туберкулеза и других заболеваний органов дыхания [5]. Ежегодно в Гродненской области выполняется свыше 700 тыс. профилактических рентгенофлюорографических обследований. Так, в 2015 г. по месту работы и в поликлиниках обследованы 742,9 тыс. человек, в 2014 г. – 747,1 тыс. человек, что составило 99,0% подлежащего контингента. Профилактические обследования выполняются на отечественных цифровых рентгеновских аппаратах, позволяющих выполнить диагностику патологии органов грудной клетки: легких, средостения, сердечно-сосудистой системы, в частности увеличенного ЛЖ (УЛЖ) [6].

При АГ формируются структурные изменения сердечно-сосудистой системы, что выражается в развитии гипертрофии ЛЖ и изменении его формы (ремоделирование). Гипертрофия ЛЖ как органа-мишени может быть следствием скрытой АГ у людей, субъективно не ощущающих данную патологию [7, 8], а также следствием и других заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемической болезни сердца, пороков сердца, гипертрофической кардиомиопатии и др.). При цифровой профилактической рентгенофлюорографии диагностика туберкулеза органов дыхания в настоящее время занимает не первое место, однако выявляется до 75–80% заболеваний туберкулеза и удельный вес его в последние годы сохраняется.

В настоящее время в связи с внедрением цифровых технологий при выполнении массовых ежегодных скрининг-обследований населения расширились возможности проведения скрининг-диагностики сердечно-сосудистой системы, в частности ЛЖ сердца. Однако врачи-рентгенологи редко отмечают в протоколах скрининг-исследований патологические изменения сердечно-сосудистой системы. Пациенты с возможным заболеванием не направляются на дообследование (измерение офисного АД, электрокардиографию, ультразвуковое исследование и др.) для выявления патологических изменений. На амбулаторно-поликлиническом этапе пациенты с доклиническими признаками АГ самостоятельно не приходят к врачу для измерения офисного АД, теряются и попадают на прием уже с осложненными формами заболевания.

Предлагается использовать междисциплинарный подход для выявления бессимптомной АГ на основе разработанного способа раннего выявления высокого риска развития бессимптомной АГ при скрининг-диагностике [9].

Цель исследования – разработать способ раннего выявления высокого риска развития бессимптомной АГ при профилактических цифровых рентгенофлюорографических исследованиях и междисциплинарном подходе.

Материалы и методы

Для изучения возможностей способа использовались данные скрининг-обследования 1411 работников предприятий и учреждений г. Гродно, Республика

Беларусь. Профилактические цифровые рентгенофлюорографические исследования выполнялись у подлежащего контингента на рабочем месте, на 6 городских предприятиях: ОАО «Гродненский завод автомобильных агрегатов», ОАО «Белкард», ОАО «Гроднооблавоотранс», филиал «ГАП-1», ОАО «Гронитекс», «Учреждение государственного управления», ОАО «Стеклозавод “Неман”». Обследования проводились на цифровом передвижном рентгеновском аппарате «Пульмоэксpress-760» (Белоруссия, год выпуска 2004) на основании приказа Минздрава Республики Беларусь от 23.05.2012 №622 «Об утверждении “Клинического руководства по организации и проведению противотуберкулезных мероприятий в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения” и ежегодного плана профилактических обследований данных учреждений [5].

Во время выполнения скрининг-обследований работникам проведено измерение уровней АД, мужчин обследовано 801 (56,7%), женщин – 610 (43,2%). Средний возраст обследованных работников составил $49,5 \pm 0,5$ года, по возрасту у мужчин ($49,0 \pm 0,7$ года) и женщин ($48,5 \pm 0,8$ года) статистических достоверных различий не выявлено ($U=242\ 900$, $p=0,853$). На момент проведения медицинского обследования все работники были трудоспособного возраста, жалоб не предъявляли, считали себя практически здоровыми и находились на своем рабочем месте.

Измерение уровней АД проводилось в медицинском кабинете каждого предприятия в утреннее время, в положении сидя механическим сфигмоманометром на правой руке двукратно после 10-минутного отдыха с точностью до 2 мм рт. ст. Учитывали среднее значение АД из двух измерений. Значение уровней АД оценивалось в соответствии с категориями АД на основании Национальных рекомендаций «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии» 2010 г. (Минск) [1]. Повышение АД принято с уровня свыше 140/90 мм рт. ст.

Для определения размеров ЛЖ сердца при скрининг-диагностике применялась методика рентгенокардиографии – определение границ тени сердца по анатомическому расположению. В норме самая выступающая точка ЛЖ располагается на 1,0–1,5 см внутрь от среднеключичной линии или на ее уровне [6].

В ходе исследования изучено влияние показателей (пол, возраст, наличие УЛЖ, одномоментное сочетание повышенного АД и УЛЖ) на вероятность раннего выявления бессимптомной формы АГ.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью свободного специализированного языка программирования «R» версии 3.2.4 [10], в качестве интегрированной среды разработки использовалась среда RStudio версии 0.99.896 [11]. Применялись методы непараметрической статистики: критерий Манна–Уитни; биномиальный критерий, критерий сравнения долей [12]. Построение обобщенных линейных моделей [13] выполнялось с помощью пакета «stats» [14], ROC-анализ выполнялся с помощью пакета «pROC» [15], кросс-валидация для оценки точности предсказательной способности модели выполнялась методом скользящего контроля с помощью пакета «boot» [16, 17]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

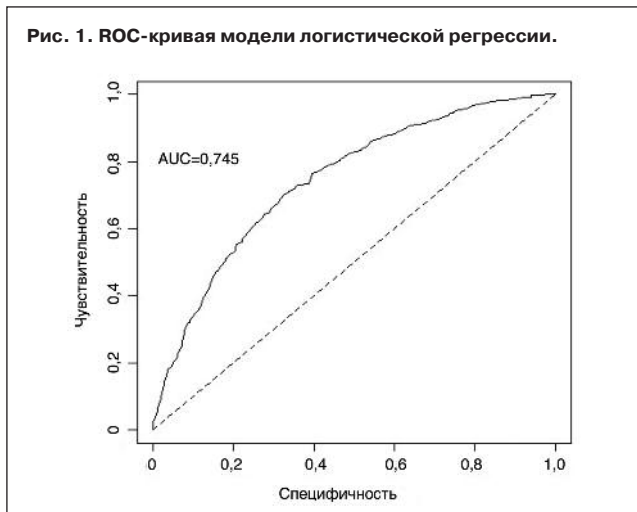
Результаты и обсуждение

На основе статистической обработки результатов 1411 скрининг-обследований работников разработан способ раннего выявления высокого риска раз-

Таблица 1. Параметры оценок коэффициентов логистической регрессии

Коэффициент	Оценка коэффициента	Стандартная ошибка	Значение z	Значение p
Свободный член	-3,12	0,344	-9,060	<0,001
Пол мужской	0,77	0,122	6,310	<0,001
Возраст	0,07	0,006	11,486	<0,001
УЛЖ нет	-1,10	0,163	-9,738	<0,001

Рис. 1. ROC-кривая модели логистической регрессии.



вития бессимптомной АГ при скрининг-диагностике. Разработанный способ подтверждается обследованием 801 (56,7%) мужчины и 610 (43,2%) женщин.

При измерении АД нормальный уровень (807/57,2%) статистически достоверно превышал долю (604/42,8%) с повышенным уровнем давления [согласно биномиальному тесту ($p < 0,001$), данные доли значимо отличны от 0,5].

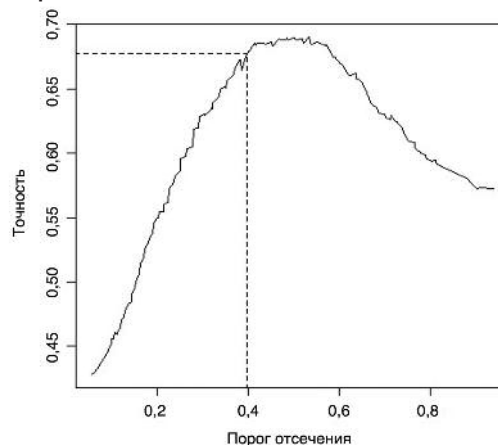
В ходе исследования изучена взаимосвязь повышенного уровня АД и рентгенологического признака УЛЖ как фактора риска бессимптомной формы АГ. При скрининг-обследовании признак УЛЖ выявлен у 236 (16,7% из 1411) работников. Сочетание повышенного уровня АД и УЛЖ встречалось достоверно чаще (160/67,8%), чем с нормальным уровнем АД (76/32,2%; $p < 0,001$ по биномиальному тесту), и достоверно чаще, чем уровень повышенного АД (160/67,8%) и без УЛЖ – 444 (37,8%; $z = 8,355$, $p < 0,001$). Впервые выявленных работников наблюдалось 79 (49,4%).

При обследовании 801 мужчины выявлен 391 (48,8%) с повышенным АД, с нормальным АД – 410 (51,2%); $z = 0,672$, $p = 0,502$. Признак УЛЖ выявлен у 110 (13,7%) мужчин, без УЛЖ – 691 (48,8%). Наиболее часто УЛЖ наблюдался у 81 (73,6%) мужчины с АД > 140/90 мм рт. ст., чем с нормальным уровнем АД – 29 (26,4%); $p < 0,01$ по биномиальному тесту.

Обследованы 610 женщин, с повышенным АД выявлено 213 (34,9%), с нормальным – 397 (65,1%); $z = 7,814$, $p < 0,001$. Признак УЛЖ выявлен у 126 (20,6%) женщин, без УЛЖ – 484 (79,3%). Достоверно чаще УЛЖ наблюдался у 79 (62,7%) женщин с АД > 140/90 мм рт. ст., чем с нормальным давлением – 47 (37,3%); $p < 0,001$ по биномиальному тесту.

Таким образом, на основе статистической обработки результатов скрининг-обследований 1411 работников разработан способ раннего выявления высокого риска развития бессимптомной АГ. В рамках обобщенной линейной модели построена логистическая модель наличия АГ (с бинарным откликом и логит-функцией связи) со следующими предикторами:

Рис. 2. Зависимость точности классификации модели от порога отсечения.



Примечание. Штриховая линия – достигаемая точность классификации (69,2%) при пороге отсечения $p_0 = 0,397$.

пол, возраст, УЛЖ. Вычислены параметры оценок коэффициентов логистической регрессии (табл. 1).

Как видно из табл. 1, все оценки коэффициентов логистической регрессии и свободный член являются статистически значимыми. Параметры модели составляют: девианс модели – 1660,4; девианс нуль-модели (модели, не включающей ни одного предиктора) – 1926,8; значение информационного критерия Акаике составляет 1668,4, для нуль-модели – 1928,8. Сравнение девиансов модели и нуль-модели указывает на статистическую значимость построенной модели: $\chi^2 = 266,38$, $df = 3$, $p < 0,001$. Так как доли лиц с АГ (42,8%) и без (57,2%) различны ($p < 0,001$ по биномиальному тесту), то для выбора оптимального порога отсечения p_0 (вероятности, начиная с которой испытуемого пациента можно отнести к классу больных) проведены ROC-анализ и анализ точности классификации модели. На рис. 1 представлена ROC-кривая модели.

Как видно на рис. 1, площадь под ROC-кривой равна $AUC = 0,746$. Данный параметр соответствует интервалу 0,7–0,8 экспертной шкалы для значений AUC, что соответствует хорошему качеству модели [17]. Для баланса между чувствительностью, специфичностью и точностью классификации определен порог отсечения, равный $p_0 = 0,397$. При данном пороге отсечения чувствительность равна 75,5%, специфичность – 64,4%. Отметим, что при данной специфичности риск для здоровья пациента и экономические затраты при принятии ложноположительного результата при скрининг-диагностике будут незначительными по сравнению с рисками пропуска бессимптомной формы АГ. Ниже приведена зависимость точности классификации модели от порога отсечения (рис. 2).

Как видно из рис. 2, при пороге отсечения $p_0 = 0,397$ достигаемая точность классификации составляет 69,2% ($\approx 70\%$). Для оценки качества подгонки модели

Таблица 2. Критические значения возрастов мужчин и женщин при выявлении факторов риска наличия бессимптомной АГ

Пол	Возраст пациентов, лет	
	УЛЖ	без УЛЖ
Мужчины	28	44
Женщины	39	55

дополнительно использовалась кросс-валидация методом скользящего контроля с точностью классификации в качестве функции цены. Средняя точность классификации при этом составила 67,8% (при пороге отсечения $p_0=0,397$). Таким образом, построенная модель дает вполне удовлетворительные прогнозы, учитывая высокую остаточный девианс модели (около 84%).

Обобщая изложенное, можно считать, что построенная логистическая модель классификации является адекватной.

Согласно методу скрининг-диагностики классификация обследуемых пациентов производится следующим образом:

1. Находим значение логита $\text{logit}(y)$ конкретного пациента по формуле:

$$\text{logit}(y) = -3,12 + 0,07 \times \text{Возраст} \cdot \begin{cases} 0,77, & \text{Пол} = \text{«М»} \\ 0,00, & \text{Пол} = \text{«Ж»} \end{cases} + \begin{cases} 0,00, & \text{УЛЖ} = \text{«Да»} \\ -1,10, & \text{УЛЖ} = \text{«Нет»} \end{cases}$$

где $-3,12$ – свободный член уравнения регрессии, «возраст» – возраст пациента (полных лет), «пол» – пол пациента; УЛЖ – с принятием значения «да»/«нет».

2. Находим вероятность p принадлежности пациента к одному из двух классов логит-преобразованием:

$$p = \exp[\text{logit}(y)] / (1 + \exp[\text{logit}(y)]),$$

где $\exp[\text{logit}(y)]$ – экспоненциальная функция аргумента $\text{logit}(y)$.

3. Принимаем решение, к какой группе относить обследуемого пациента:

$$y = \begin{cases} \text{«есть АГ»}, & p \geq 0,397 \\ \text{«нет АГ»}, & p < 0,397 \end{cases}$$

где «есть АГ» – решение об отнесении пациента к группе с наличием АГ; «нет АГ» – решение об отнесении пациента к группе здоровых людей.

Для упрощения классификации пациентов разработана таблица критических возрастов пациентов обоих полов при наличии/отсутствии УЛЖ (табл. 2).

Как видно из табл. 2, выявление фактора риска – УЛЖ у обследуемых пациентов при превышении критических возрастов (у мужчин свыше 28 лет, женщин – свыше 39 лет) – при скрининг-диагностике дает основания подозревать наличие бессимптомной формы АГ. Данных пациентов необходимо в обязательном порядке брать на контроль и направлять в смотровой кабинет (или к участковому терапевту) для выполнения дообследований (мониторинг уровней офисного АД, электрокардиография, суточное мониторирование АД, ультразвуковое исследование и др.).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте наличия АГ среди лиц трудоспособного возраста (604 – 42,8% из 1411), работающих на различных предприятиях города. Среди мужчин повышенное АД встречалось чаще, чем среди женщин – соответственно 48,8 и 34,9%. Несмотря на существующие методы профилактического измерения офисного АД при посещении поликлиник, при применении междисциплинарного подхода и способа скрининг-диагностики выявлено с УЛЖ и повышен-

ным уровнем АД 160 (67,8%) пациентов. Впервые выявленных работников, которые не знали о наличии у них АГ, выявлено 79 (49,4%). Эти данные свидетельствуют о высокой актуальности проблемы своевременного выявления бессимптомной АГ. Если экстраполировать эти данные на все трудоспособное население города, получится весьма значительная цифра.

Таким образом, предлагаемый способ обретает практическое значение. Преимуществом способа скрининг-диагностики, основанного на использовании модели логистической регрессии, являются: удовлетворительная точность ($\approx 70\%$) прогноза риска наличия АГ; ежегодный охват широких слоев населения (по области свыше 700 тыс. в год), возможность активно выявлять лиц, особенно трудоспособного возраста, без клинических проявлений заболевания АГ. Использование данного способа скрининг-диагностики не требует применения дорогостоящих, сложных инвазивных методов исследования. Экономическая эффективность состоит в отсутствии затрат на техническое обеспечение (цифровые рентгенофлюорографические аппараты, смотровые кабинеты, тонометр для измерения АД) и максимально эффективном использовании цифрового оборудования.

Литература/References

1. Мрочек АГ, Нечесова ТА, Коробко ИЮ. и др. Национальные рекомендации «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии» РНПЦ «Кардиология», Бел. науч. о-во кардиологов. Минск: Проф. изд., 2013; с. 50. / Mroczek AG, Nechesova TA, Korobko IYu. i dr. Natsional'nye rekomendatsii "Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii" RNPTs "Kardiologija", Bel. nauch. o-vo kardiologov. Minsk: Prof. izd., 2013; s. 50. [in Russian]
2. Чазов ЕИ, Чазова ИЕ. Руководство по артериальной гипертензии. М.: Media Medica, 2005; с. 734. / Chazov EI, Chazova IE. Rukovodstvo po arterial'noi gipertonii. M.: Media Medica, 2005; s. 734. [in Russian]
3. Оганов РГ. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. Терапевтический архив. 1997; 69 (8): 66–9. / Oganov RG. Epidemiology of arterial hypertension in Russia and the possibility of prevention. Therapeutic archive. 1997; 69 (8): 66–9. [in Russian]
4. Frankling SS, Pio JR, Wong ND et al. Predictors of New-Onset Diastolic and Systolic Hypertension. The Framingham Heart Study. Circulation 2005; 111: 1121–7.
5. Клиническое руководство по организации и проведению противотуберкулезных мероприятий в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.05.2012 №622. / Klinicheskoe rukovodstvo po organizatsii i provedeniiu protivotuberkuleznykh meropriiatii v ambulatorno-poliklinicheskikh organizatsiakh zdravookbraniia. Prikaz Ministerstva zdravookbraniia Respubliki Belarus' ot 23.05.2012 №622. [in Russian]
6. Линденбратен ЛД, Королюк И.П. Медицинская радиология и рентгенология. М.: Медицина, 1993; с. 137–88. / Lindenbraten LD, Koroliuk IP. Meditsinskaia radiologija i rentgenologija. M.: Meditsina, 1993; s. 137–88. [in Russian]
7. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Soci-

- ety of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
8. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
 9. Национальный центр интеллектуальной собственности РФ. Приоритетная справка по заявке на патент «Способ раннего выявления факторов высокого риска развития бессимптомной АГ» от 07.04.2017 №а20170041. / Nacionalniy centr intellektualnoj sobstvennosti RF. Spravka po zayavki na patent ot 07.04.2017 №а20170041. [in Russian]
 10. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2016. <https://www.r-project.org/about.html>
 11. RStudio: Integrated Development for R. 2016. <https://www.rstudio.com/products/rstudio/>
 12. Медик В.А., Токмачев М.С. Математическая статистика в медицине. М.: Финансы и статистика, 2007. / Medik V.A., Tokmachev M.S. *Matematicheskaia statistika v meditsine*. M.: Finansy i statistika, 2007. [in Russian]
 13. Мاستицкий С.Э., Шитиков В.К. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R. М.: ДМК Пресс, 2015. / Mastitskii S.E., Shitikov V.K. *Statisticheskii analiz i vizualizatsiia dannykh s pomoshch'iu R*. M.: DMK Press, 2015. [in Russian]
 14. Sing T, Sander O, Beerewinkel N, Lengauer T. ROCr: visualizing classifier performance in R. *Bioinformatics* 2005; 21 (20): 3940–1.
 15. Davison AC, Hinkley DV. *Bootstrap Methods and Their Application*. Cambridge University Press, 1997.
 16. Canty A, Ripley B. Boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions. R package version 1.3-18 (2016). <https://cran.r-project.org/web/packages/boot/index.html>
 17. Pannal P, Marshall W, Jabor A, Magid E. A strategy to promote the rational use of laboratory tests. *Clinica Chimica Acta* 1996; 244: 121–7.

Сведения об авторах

Лещук Татьяна Юрьевна – аспирант (соискатель) каф. фтизиопульмонологии УО ГрГМУ, врач-рентгенолог высшей квалификационной категории.
E-mail: tleshuk@yandex.ru

Гельберг Илья Самойлович – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиопульмонологии УО ГрГМУ

Копыцкий Андрей Витальевич – ст. преподаватель каф. медицинской и биологической физики УО ГрГМУ