

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Попов Г.А.², Дедов А.В.¹, Панов А.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: dedov1965.d@yandex.ru;

² ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет», Астрахань

Первая группа больных состояла из 165 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени – ХДЗП, с оценкой по 135 параметрам. Вторая - 136 лиц с острым коронарным синдромом - ОКС, состояние оценивалось по 106 показателям. В каждой из групп, помимо общепринятых, определялись 24 вирусно-бактериальных маркера. Использование программы Econometric Views 6.0. (IHS Global Inc., USA) позволило сформировать 160 моделей - уравнений регрессии, из которых была выделена совокупность из 33 моделей, имеющих максимальную степень достоверности для ХДЗП. Для ОКС было составлено 269 уравнений регрессии, в том числе 14 высоко достоверных. При анализе итоговых совокупностей моделей и при создании уравнений регрессии для ХДЗП были выделены маркеры, достоверно ($p < 0,05$) влиявшие на течение ХДЗП: антитела к *Strept. spp.*, к *E. coli* и *Mycoplasma pneum.* класса IgG. При моделировании исхода ОКС в инфаркт миокарда ни один из маркеров не имел диагностического значения (во всех случаях $p > 0,05$).

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз, диагноз, острый коронарный синдром, вирусные и бактериальные маркеры, математическое моделирование, модель множественной регрессии.

THE USE OF REGRESSION ANALYSIS FOR THE PRELIMINARY EVALUATION OF THE CLINICAL AND DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF VIRAL AND BACTERIAL MARKERS IN CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES AND THE ACUTE CORONARY SYNDROME

Popov G.A.², Dedov A.V.¹, Panov A.A.¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: dedov1965.d@yandex.ru;

² Astrakhan State Technical University, Astrakhan

The first group of patients was made up of 165 patients with chronic diffuse liver diseases (CDLD) with estimated for 135 parametres. The second group had 136 persons with the acute coronary syndrome (ACS), and was esesed according 106 indicators. In each groups, besides the standard ones, 24 viral and bacterial markers were defined. The use of the Econometric Views 6.0. (IHS Global Inc., USA) allowed to create a set of 160 regression models with 33 models having the maximum degree of reliability for CDLD, and in ACS patients 269 regression equations were calculated, including 14 highly-authentic. The analysis of all the sets of models and an attempt for the creation of the generalised regression equations for CDLD have been detected the viral and bacterial markers, influencing significantly ($p < 0,05$) for the current CDLD, i.e. antibodies to *Strept. spp.*, to *E. coli* and *Mycoplasma pneum.* Class IgG. The modelling of the outcome of ACS into the myocardial infarction no one of the studied markers had statistically significant diagnostic value (in all cases $p > 0,05$).

Keywords: chronic hepatitis, liver cirrhosis, diagnosis, acute coronary syndrome, viral and bacterial markers, mathematical modelling, model of multiple regression.

Социальная значимость хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) и болезней сердечно-сосудистой системы исключительно высока. В России ХДЗП вирусной, алкогольной, аутоиммунной и иной этиологии занимают 5 место по инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста [1]. Распространённость острых форм ИБС в Астраханской области - 246,3 на 100 тысяч населения, острого инфаркта миокарда - 148,4 на 100 тысяч населения, что обеспечивает им 1 место среди причин смертности [4]. Изучение

разных аспектов ХДЗП и ОКС как социально значимых заболеваний является чрезвычайно важным [3]. С практической точки зрения интерес представляют взаимосвязи ХДЗП и ОКС с вирусно-бактериальными инфекционными маркерами, в частности с антителами к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барр, вирусу простого герпеса, иных вирусов, а также к сапрофитной и условно-патогенной микрофлоре при хроническом гепатите (ХГ) и циррозе печени (ЦП) [5]. Микроорганизмы и их маркеры могут влиять на болезнь разными способами [6]. Выявление таких взаимосвязей позволяет выбирать более эффективные методы лечения, улучшать диагностический процесс [2].

Цель исследования: создание формализованной процедуры предварительной оценки влияния, или «вклада», вирусно-бактериальных маркеров на течение хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) и острого коронарного синдрома (ОКС) с использованием множественного регрессионного анализа.

Материалы и методы исследования. За период 2000-2014 гг. были обследована группа из 165 пациентов с ХДЗП, в том числе 96 больных циррозом печени (ЦП) и 69 с хроническим гепатитом (ХГ), в возрасте от 19 до 76 лет, в среднем – $48,8 \pm 1,7$ года. Вторую группу составили 136 пациентов с ОКС в возрасте от 35 до 84 лет, в среднем $58,47 \pm 0,93$ года. Контрольная группа состояла из 42 здоровых добровольцев (25 мужчин и 17 женщин в возрасте от 25 до 52 лет, в среднем $38 \pm 2,1$ года). Все больные ХДЗП и ОКС были обследованы согласно Национальным стандартам Российской Федерации. Критериями включения в исследование было наличие установленного диагноза ХГ или ЦП, ОКС на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований, входящих в соответствующие Российский национальный стандарт по гастроэнтерологии (2006 г.) и Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.), отсутствие летальных исходов при нахождении в стационаре. Критерии исключения – наличие тяжёлых сопутствующих, конкурирующих заболеваний или фоновой патологии в стадии обострения или декомпенсации.

У всех обследованных лиц качественным, полуколичественным или количественным методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) были определены сывороточные маркеры: Ch. pneum., Muc. pneum., H. pylori, вируса простого герпеса (HSV-1), вируса Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV), вируса гепатита А (HAV), антитела к сапрофитной и условно-патогенной микрофлоре, а именно к E. coli, Proteus spp., Candida albicans, Strept. spp., Bacteroides, Klebs. pneum. классов IgG, IgM, IgA или антиэндотоксиновые антитела. Учет результатов проводился с помощью фотометрирующего устройства при длине волны 492 нм.

Были созданы две базы данных, включающие формализованные результаты физикальных, лабораторных, инструментальных методов исследования, а также результаты определения вирусно-бактериальных маркеров. Всего в базе данных у каждого больного ХДЗП учитывалось 135 параметров, а у больного ОКС - 106 изучаемых параметров. Применялся линейный регрессионный анализ, позволяющий устанавливать линейные зависимости между группами объясняемых и объясняющих переменных с использованием программы Econometric Views 6.0.

Алгоритм построения регрессионных моделей с применением среды EViews 6.0 (Econometrica)

1. Вычисление коэффициентов парной корреляции (r) между всеми изучавшимися параметрами, в базе исходных данных. При этом в первую очередь определяют коэффициенты корреляции между тем или иным диагнозом с одной стороны и остальными показателями с другой.

2. Области всех возможных значений абсолютной величины коэффициента корреляции (отрезка $[0; 1]$) разбивают на следующие 7 зон:

- 1) $[0-0,01[$ - исключая правую границу. Коррелирующие параметры фактически *независимы*;
- 2) $[0,01-0,1[$ - исключая правую границу. Зона – *очень слабой зависимости* параметров, но при большом количестве переменных, но коррелирующих, пусть и слабо, с диагнозом, по этим переменным можно построить достаточно качественную модель (уравнение) регрессии;
- 3) $[0,1-0,3[$ - исключая правую границу. Зона *слабой зависимости*, параметры которой обычно становятся основой при формировании регрессионных моделей;
- 4) $[0,3-0,7[$ - исключая правую границу. Зона *средней зависимости*. Показателей, попавших в данную зону, как правило, очень мало, они сильно связаны с диагнозом, но такая зависимость может быть обусловлена малым объемом анализируемых данных, что сильно снижает «качество» уравнений регрессии;
- 5) $[0,7-0,9[$ - исключая правую границу. Зона *повышенной зависимости* (редкость);
- 6) $[0,9-0,95[$ - исключая правую границу. Зона *сильной зависимости*, при которой коррелирующие величины практически линейно зависимы;
- 7) $[0,95-1,0[$ - исключая правую границу. Зона *очень сильной (линейной) зависимости*.

3. Из столбца, в котором записан диагноз, выбираются те строки, в которых коэффициент корреляции r находится в зоне 4, 5, 6 или 7, то есть средней и выше средней зависимостей. Факторы - показатели, относящиеся к этим строчкам, принимаются в качестве объясняющих параметров регрессионной модели. При этом можно назвать выделенную совокупность параметров базовой.

4. Оцениваются коэффициенты корреляции между разными парами изучавшихся параметров-факторов. Если выявляются пары с сильной или очень сильной зависимостью, то один из этих показателей выводится из числа базового набора факторов.

5. На основе программной среды EViews 6.0 (Econometrica) производится построение уравнения - модели множественной регрессии для различных сочетаний этих факторов. При этом одновременно для каждой модели отмечаются следующие параметры: объем выборки, использовавшейся при построении уравнения - модели (берутся лишь те показатели из изначального набора данных, в которых все поля для всех анализируемых факторов заполнены (не пусты)); на основе распределения Стьюдента вычисляется коэффициент значимости модели t (уровень доверия к модели).



6. Из полученного набора уравнений - моделей выделяются те, которые являются наиболее эффективными в зависимости от величины коэффициента детерминации R^2 : чем он ближе к единице, тем с меньшей ошибкой построенная модель множественной регрессии описывает диагноз. Типичными пороговыми значениями для R^2 являются 0,95, реже – 0,9. Однако значения R^2 , полученные при расчётах, могут оказаться невысокими. Поэтому для сравнения моделей предложен критерий, основанный на показателе t (уровень доверия к модели, смотри выражение (1)).



7. Из всей совокупности построенных и отобранных на первом этапе моделей производится повторный выбор на основе величин t , то есть вероятностей на основе критерия Фишера, описывающих уровень доверия к модели, иными словами, насколько полученные характеристики модели могут быть объяснены случайным сочетанием значений факторов, входящих в соответствующее уравнение. Типовые пороговые значения в абсолютном числе случаев принимаются равными 0,05, реже – 0,1. Выделенный в результате «двух отборов» набор моделей и является искомым.



8. Выписываются уравнения для всех полученных моделей множественной регрессии в порядке возрастания критерия R^2 , используемого для сравнения моделей. Каждое из этих уравнений может быть использовано для постановки диагноза, имеющего два варианта (либо заболевание 1, либо заболевание 2), причём получаемые в каждом конкретном случае значения «диагностического» уравнения заменяются на ближайшее из чисел – 0 или 1. Значение «0» соответствует первому заболеванию, а значение «1» – второму.



9. В результате проведения процедуры, описанной выше в пункте 8, в части моделей результат может оказаться равным 0, а для другой части – 1. В этом случае для получения окончательного диагноза используется одна из следующих процедур.

Пусть n – окончательное число моделей; y_i – значение диагноза в i -й модели; p_i – коэффициент значимости модели. В качестве результирующего значения Y берем среднее значение всех y_i , с весами,

$$\text{пропорциональными «коэффициентам доверия» } q_i = 1 - p_i, \text{ т.е. } Y = \frac{\sum_{i=1}^n q_i y_i}{\sum_{i=1}^n q_i} \quad (1)$$

После этого значение Y округляется до 0 либо до 1 и определяет окончательный диагноз. Если все y_i равны 0 или 1, то Y равно 0 или 1, соответственно, диагноз ясен. Если часть y_i равны 0, а часть – 1, то назначается дополнительное обследование пациента для уточнения значений факторов, входящих в выбранные модели.

Результаты исследования и их обсуждение. В отношении ХДЗП имеет значение установления диагноза ХГ либо ЦП у конкретного пациента. На рисунке 1 приведены коэффициенты корреляции и их частоты в процентах для множества факторов, использованных в базе данных по ХДЗП.

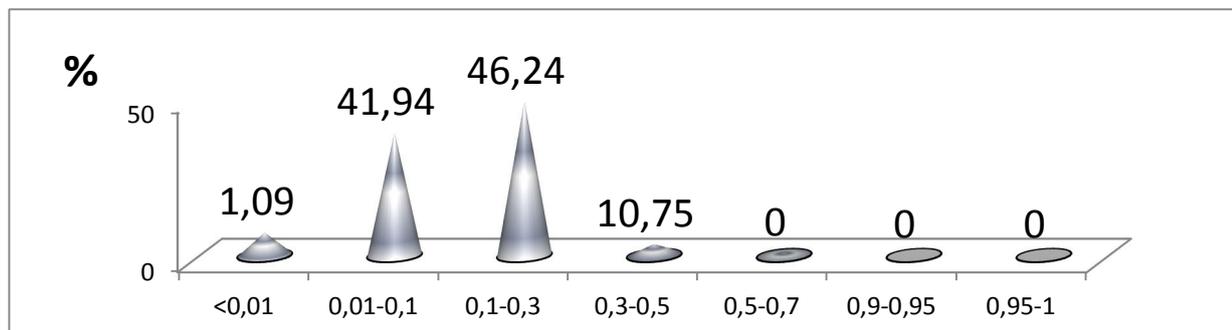


Рис. 1. Выраженность коэффициентов корреляции (R) между различными признаками и основным диагнозом при ХДЗП (%)

Были перебраны различные сочетания исходных факторов, и для каждого из сочетаний построена соответствующая модель множественной регрессии, а также вычислены её необходимые характеристики. В результате было построено 160 моделей, охватывающих различные наборы объясняющих показателей, в том числе 33 содержательные модели, с максимальной степенью достоверности описывающие взаимосвязи между диагнозом и параметрами, включенными в базу данных, представленные ниже.

$$\begin{aligned}
 Y_1 &= 1.058166 - 0.0706689 * X_6 - 0.035434 * X_8; & Y_2 &= 1.2023595 - 0.096309 * X_{10} - 0.1527785 * X_{12}; \\
 Y_3 &= 0.174071 + 0.053162 * X_{13} + 0.0566166 * X_{14}; & Y_4 &= 0.849098 - 0.199748 * X_6 + 0.0282086 * X_{13}; \\
 Y_5 &= 0.298331 - 0.1196413 * X_{12} + 0.0654025 * X_{13}; & Y_6 &= 2.139796 - 3.3002726e^{-05} * X_1 - 0.0130112 * X_2 - \\
 & & & 0.2155362 * X_{12}; & Y_7 &= 1.62181395 + 0.0006942 * X_1 + 0.0113873 * X_2; & Y_8 &= 1.5387898 - 0.00671 * X_2 - \\
 & & & 0.159943 * X_6; & Y_9 &= 1.649793 - 0.012511 * X_2 + 0.0097706 * X_{14}; & Y_{10} &= 1.822947 - 0.0015925 * X_1 - \\
 & & & 0.0137674 * X_2 + 0.00232584 * X_{14}; & Y_{11} &= 1.774153 - 0.000595 * X_1 - 0.0092609 * X_2 - 0.149971 * X_6; \\
 Y_{12} &= 0.5809357 - 0.04445769 * X_8 + 0.0006769 * X_9 + 0.04855374 * X_{13}; & Y_{13} &= 1.91199 - 0.0104713 * X_2 - \\
 & & & 0.0496821 * X_8; & Y_{14} &= 1.25867 + 0.04021 * X_8 + 0.00501 * X_9 + 0.039098 * X_{10}; & Y_{15} &= 0.754644 - 0.006869 * X_2 + \\
 & & & 0.0546615 * X_{13}; & Y_{16} &= 1.556862 - 0.010096 * X_2 - 0.011519 * X_9; & Y_{17} &= 0.9081192 - 0.001943 * X_1 - \\
 & & & 0.0080846 * X_2 + 0.05704076 * X_{13}; & Y_{18} &= 2.2120124 - 0.0039093 * X_1 - 0.01723441 * X_2 - 0.0081546 * X_9; \\
 Y_{19} &= 1.5102694 - 0.0172802 * X_8 - 0.0064798 * X_9 + 0.0405966 * X_{10} - 0.31259288 * X_{12}; & Y_{20} &= 1.551698 - \\
 & & & 0.021570 * X_5 - 0.164021 * X_6 + 0.006236 * X_{13}; & Y_{21} &= 1.43797 - 0.0072025 * X_9 + 0.058794 * X_{10} - \\
 & & & 0.380429 * X_{12}; & Y_{22} &= 1.7628953 - 0.0003828 * X_1 - 0.01020314 * X_2 - 0.0081207 * X_5; & Y_{23} &= 1.722952 - \\
 & & & 0.009771 * X_2 - 0.008398 * X_5; & Y_{24} &= 1.007728 + 0.0058747 * X_5 - 0.0530127 * X_6 - 0.0395576 * X_8; \\
 Y_{25} &= 1.19648 - 0.035669 * X_8 - 0.0042184 * X_9 - 0.01349284 * X_{10} + 0.0626685 * X_{14}; & Y_{26} &= 1.0502288 - \\
 & & & 0.031063 * X_8 + 0.0023437 * X_9 - 0.1962754 * X_{10} + 0.0102363 * X_{13}; & Y_{27} &= 0.8114445 + 0.0014443 * X_9 - \\
 & & & 0.194041 * X_{10} + 0.00062513 * X_{13}; & Y_{28} &= 2.329123 + 0.318824 * X_3 - 0.0930737 * X_9; & Y_{29} &= 1.5339 -
 \end{aligned}$$

$0.4968819 * X_3 - 0.0777961 * X_8$; $Y_{30} = 0.375 - 0.75 * X_3 + 0.125 * X_{12}$; $Y_{31} = 0.6 - 0.6 * X_3$; $Y_{32} = 0.6 - 0.6 * X_3 + 0.000001 * X_6$; $Y_{33} = 0.965996 - 0.005607 * X_1 - 0.827512 * X_3$.

В отношении ХДЗП удалось создать уравнение регрессии, в котором учитывается роль изучаемых маркеров: Y - диагноз, причем при $Y < 0,5$ - хронический гепатит, при $Y > 0,5$ - цирроз печени. $Y = 1,238901 - 0,000216 * X_1 - 0,00599761 * X_2 - 0,01641 * X_3 - 0,00191 * X_4 - 0,00559 * X_5 - 0,03127 * X_6 + 0,021711 * X_7 + 0,004318 * X_8$. В качестве переменных уравнения было принято, что X_1 - «Общий билирубин при поступлении (мкмоль/л)», X_2 - «Протромбиновый индекс (%)», X_3 - «Состояние желудка по данным ФГС (шкала: 0 - норма, 1 - гастрит, 2 - гастродуоденит, 3 - эрозии в желудке или 12-перстной кишке, 4 - язва в желудке или 12-перстной кишке)», X_4 - «Антитела к Strept. spp. (мкг/мл)», X_5 - «Антитела к M. pneum. класса IgG (0 - нет, 1 - низкий титр, 2 - высокий титр)», X_6 - «Активность воспаления (1-2-3 степень)», X_7 - «Диаметр селезеночной вены по УЗИ (мм)», X_8 - «Конкременты в желчном пузыре по данным УЗИ брюшной полости (шкала: 0 - камни отсутствуют, 1 - осадок, 2 - камни без осложнений, 3 - осложненная желчнокаменная болезнь)». Полученные результаты могут быть использованы для предварительного выявления маркеров, в максимальной степени влияющих на диагноз при ХДЗП.

Для клиники ОКС наибольшее значение имеет исход в ИМ или развитие того или иного варианта стенокардии, что определяет лечебную тактику.

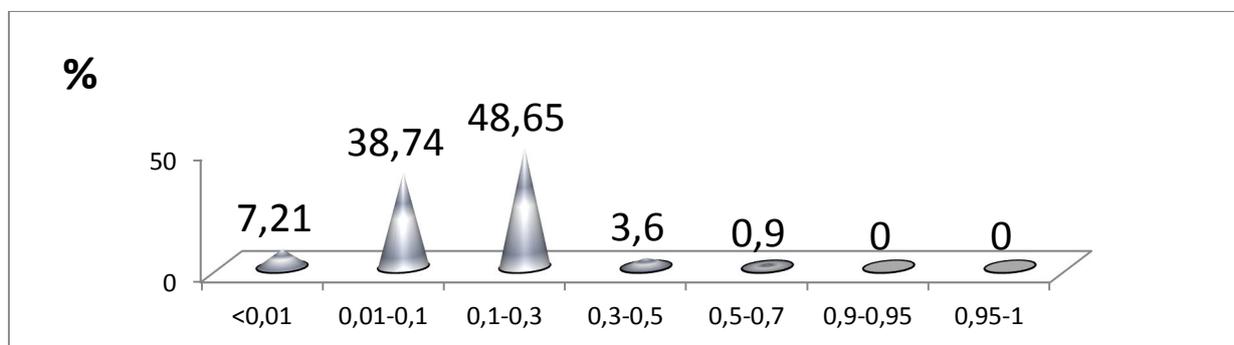


Рис. 2. Выраженность коэффициентов корреляции (R) между различными признаками и основным диагнозом при ОКС

В результате было построено 269 моделей, что обусловлено более полным и качественным составом исходных данных. Выпишем 14 наиболее эффективных моделей: $y_1 = 0.45761 + 0.38262 * x_7 + 0.24813 * x_9$; $y_2 = 0.41417 + 0.10568 * x_6 + 0.32611 * x_7 + 0.0876 * x_8 + 0.30807 * x_9$; $y_3 = 0.366597 + 0.01739 * x_4 + 0.44996 * x_7$; $y_4 = 0.54801 + 0.09076 * x_6 + 0.3043 * x_7 + 0.07379 * x_8 + 0.29078 * x_9 + 0.01964 * x_{12}$; $y_5 = 0.55606 + 0.31471 * x_7 + 0.07064 * x_8 + 0.29006 * x_9 + 0.02089 * x_{12}$; $y_6 = 0.41946 + 0.000489 * x_1 + 0.36813 * x_7$; $y_7 = 0.55172 + 0.055556 * x_6 + 0.39272 * x_7$; $y_8 = 0.55172 + 0.41256 * x_7$; $y_9 = 0.32208 + 0.02391 * x_4 + 0.40695 * x_9$; $y_{10} = 0.48492 + 0.393658 * x_9 + 0.1133 * x_{11}$; $y_{11} = 0.68817 + 0.38853 * x_7$

$+0.02098 * x_{12}; y_{12} = 0.32911 + 0.05184 * x_2 + 0.40635 * x_9; y_{13} = 0.51724 + 0.44194 * x_9; y_{14} = 0.66148 + 0.42311 * x_9 + 0.02402 * x_{12}$. При этом X_1 - креатинфосфокиназа при поступлении (ед/л), X_2 - фибриноген А при поступлении (г/л), X_3 - сегментоядерные лейкоциты (%), X_4 - лейкоциты при поступлении ($*10^{12}/л$), X_5 - антигликолипиновые антитела (мкг/мл), X_6 - изменения ЭКГ «передней» локализации (0 - нет, 1 - есть), X_7 - поражение левой коронарной артерии по данным ЭКГ (0 - нет, 1 - есть), X_8 - поражение правой коронарной артерии по данным ЭКГ (0 - нет, 1 - есть), X_9 - ОКС с подъемом сегмента БТ (0 - нет, 1 - есть), X_{10} - конечный систолический размер левого желудочка по данным эхокардиоскопии - КСР (мм), X_{11} - гипокинезия миокарда (0 - нет, 1 - есть), X_{12} - концентрация холестерина (ммоль/л).

После ряда преобразований получаем: $Y = 0,0913 * y_1 + 0,0827 * y_2 + 0,0818 * y_3 + 0,0766 * y_4 + 0,0774 * y_5 + 0,0738 * y_6 + 0,0681 * y_7 + 0,0676 * y_8 + 0,0652 * y_9 + 0,0652 * y_{10} + 0,0649 * y_{11} + 0,065 * y_{12} + 0,0606 * y_{13} + 0,0597 * y_{14}$. Если $Y \geq 0.5$, то принимается диагноз, соответствующий значению 1 (развился инфаркт миокарда - ИМ); если же $Y < 0.5$, то принимается диагноз, соответствующий значению 0 (нет инфаркта миокарда – развитие стенокардии). Для ОКС включение в уравнение регрессии, описывающее диагностический процесс, какого-либо вирусно-бактериального маркера оказалось невозможным, так как влияние изучаемых антител оказалось ниже уровня статистической ошибки.

Обсуждение. В отношении ХДЗП получены следующие результаты: на основе программной среды EViews построено 160 моделей; обосновано введение нового критерия оценки качества каждой из построенных моделей - коэффициента детерминации и выделены 33 наиболее содержательные модели, которые упорядочены в порядке убывания введенного критерия; для каждой модели выписано уравнение множественной регрессии; проведен сравнительный анализ построенных моделей, по результатам которого выделены наиболее важные факторы и модели.

На основе имеющихся данных о 136 пациентах с ОКС построен набор из 269 регрессионных моделей, описывающих зависимость развития (или неразвития) инфаркта миокарда при ОКС в зависимости от значений 106 изучавшихся параметров. Из полученной совокупности моделей выбраны те, у которых коэффициент детерминации, характеризующий качество модели, не меньше 0,2 и коэффициент значимости соответствовал $p < 0,05$. В результате был получен набор из 14 моделей, в состав которых вошли 12 показателей (факторов). Выписаны уравнения регрессионной зависимости диагноза от значений факторов для указанных 14 моделей. Среди факторов выявлены пять наиболее важных, однако ни один из вирусно-бактериальных маркеров не вошел в эту группу.

Выводы. При моделировании диагностического процесса при хроническом гепатите и циррозе печени построены уравнения регрессии и выделены сывороточные вирусно-бактериальные маркеры, которые достоверно ($p < 0,05$) влияют на течение хронических

диффузных заболеваний печени: антитела к *Strept. spp.* (мкг/мл), к *E. coli* (мкг/мл) и *Mycoplasma pneumoniae* класса G. При моделировании исхода острого коронарного синдрома в инфаркт миокарда ни один из изучавшихся маркеров не имел статистически значимого диагностического значения (во всех случаях $p > 0,05$).

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Схемы лечения. Гастроэнтерология. Руководство. – М. : Литтерра, 2009. – 153 с.
2. Леонов В.П. Статистика в кардиологии. 15 лет спустя // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2014. – № 1. – С. 17-28.
3. Маммаев С.Н. Механизмы фиброгенеза при хроническом гепатите С / С.Н. Маммаев, Ш.М. Омаров, А.А. Мусхаджиев, Ш.Р. Рамазанов, З.Ш. Магомедова // Вестник Международной академии наук (Русская секция). - 2015. – № 1 (17). – С. 36-38.
4. Сердюкова Т.В. Мониторинг общей заболеваемости органов пищеварения в Астраханской области по отдельным нозологическим формам с 2006-2010 гг. / Т.В. Сердюкова, Н.Н. Курьянова, М.А. Сердюков // Астраханский медицинский журнал. - 2012. - Т. 7, № 2. - С. 116-119.
5. Berg C.P. Mycoplasma antigens as a possible trigger for the induction of antimicrobial antibodies in primary biliary cirrhosis / C.P. Berg, T.R. Kannan, R. Klein [et al.]. // Liver Int. - 2009. - V. 29, № 6. - P. 797-809.
6. Capron L. What's in a risk factor? "He who strikes the ball" // Diabetes & metabolism. – 2003. – Vol. 29, № 1. – P. 6–12.