

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / INTERNAL DISEASES

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.149.20>

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕДЛОЖЕННОЙ ТЕРАПИИ

Научная статья

Соцкая Я.А.^{1,*}, Ермоленко А.В.², Саламех К.А.³

¹ ORCID : 0000-0003-1729-8352;

² ORCID : 0009-0002-1542-9478;

³ ORCID : 0000-0002-0831-1554;

^{1,2,3} Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (sotckaya[at]mail.ru)

Аннотация

Цель: изучить влияние комбинации препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХ) и эзомепразола на функциональное состояние макрофагальной фагоцитарной системы (МФС) у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материалы и методы исследования. Обследовано 79 больных в возрасте от 21 до 60 лет с диагнозом ГЭРБ на фоне ХОБЛ. Основная группа – 40 человек, группа сопоставления – 39 пациентов. Лечение и обследование всех пациентов осуществлялось согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации. Наряду с общеклиническим обследованием у всех пациентов были изучены показатели, которые отражают состояние МФС чашечковым методом. В качестве тест-объекта фагоцитоза использовали живую однодневную культуру *Staph. aureus* (штамм 505). Были изучены следующие показатели – фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс аттракции (ИА) и индекс переваривания (ИП). Пациенты основной группы, в комплексе лечения получали комбинацию препаратов УДХ и эзомепразола. Больные из группы сопоставления получали только общепринятое лечение ГЭРБ и ХОБЛ.

Результаты и их обсуждение. До начала лечения у всех обследованных нами пациентов отмечалось снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ), а именно ФИ, ФЧ, ИА и ИП.

После окончания лечения у пациентов основной группы отмечалась практически полная нормализация показателей, характеризующих состояние МФС, тогда как в группе сопоставления показатели ФАМ оставались достоверно ниже нормальных значений.

Выводы. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать включение комбинации препаратов УДХ и эзомепразола в комплекс лечебных средств для лечения больных ГЭРБ на фоне ХОБЛ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, макрофагальная фагоцитарная система, урсодезоксихолевая кислота, эзомепразол.

EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF MACROPHAGE PHAGOCYtic SYSTEM IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE UNDER THE INFLUENCE OF THE PROPOSED THERAPY

Research article

Sotckaya Y.A.^{1,*}, Yermolenko A.V.², Salamekh K.A.³

¹ ORCID : 0000-0003-1729-8352;

² ORCID : 0009-0002-1542-9478;

³ ORCID : 0000-0002-0831-1554;

^{1,2,3} Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russian Federation

* Corresponding author (sotckaya[at]mail.ru)

Abstract

Objective: to study the effect of the combination of ursodeoxycholic acid (UDX) and esomeprazole on the functional state of macrophage phagocytic system (MPS) in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) against the background of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and research methods. 79 patients aged from 21 to 60 years with the diagnosis of GERD on the background of COPD were examined. The main group consisted of 40 patients, the comparison group – 39 patients. Treatment and examination of all patients were carried out according to the clinical recommendations of the Russian Federation. Along with general clinical examination in all patients, the indices reflecting the state of MPS by calyx method were studied. A live one-day culture of *Staph. aureus* (strain 505) was used as a phagocytosis test object. The following indices were studied – phagocytic number (PN), phagocytic index (PI), attraction index (AI) and digestion index (DI). Patients of the main group received a combination of UDX and esomeprazole in the treatment complex. Patients from the comparison group received only conventional treatment of GERD and COPD.

Results and their discussion. Before the beginning of treatment in all patients examined by us there was a decrease in indices of phagocytic activity of monocytes (PAM), namely PI, PN, AI and DI.

After the end of treatment, the patients of the main group showed almost complete normalization of the indices characterizing the state of MFS, whereas in the comparison group the MPS indices remained significantly below the normal values.

Conclusions. The obtained results allow us to recommend inclusion of the combination of UDX and esomeprazole in the complex of therapeutic agents for treatment of GERD patients with COPD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, chronic obstructive pulmonary disease, macrophage phagocytic system, ursodeoxycholic acid, esomeprazole.

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии является изучение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В последние годы было отмечено значительное увеличение заболеваемости и распространенности этой патологии [1]. Сопутствующим заболеванием, которое может значительно повлиять на течение и прогрессирование ГЭРБ, является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Согласно литературным данным, у 60-80% пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ обнаруживают ГЭРБ [2]. Частая комбинация ХОБЛ и ГЭРБ объясняется образованием следующего патогенетического круга: ГЭРБ из-за прямого эффекта соляной кислоты, пепсина и других ингредиентов желудочного сока и инициации эзофаго-бронхиального рефлекса пищевода [3], способствует развитию бронхоспазма и воспалительного процесса в бронхах, а препараты, которые применяются при ХОБЛ, индуцируют прогрессирование ГЭРБ (содействие расслаблению нижнего сфинктера пищевода). В литературе ведется активное обсуждение, что первично и что вторично, но все патогенетические механизмы, которые вызывают прогрессирование ГЭРБ на фоне ХОБЛ, еще не были изучены [4].

Многочисленные данные указывают на то, что как при ХОБЛ, так и при ГЭРБ наблюдаются как количественные, так и функциональные иммунологические расстройства [5], [6]. Поэтому наше внимание привлекло изучение состояния макрофагальной фагоцитарной системы (МФС) у пациентов с ГЭРБ на фоне ХОБЛ и возможности ее коррекции с помощью комбинации современных препаратов урсодезоксихолиевой кислоты (УДХ) и эзомепразола [7], [8].

Целью работы было изучение влияния комбинации препаратов УДХ и эзомепразола на функциональное состояние макрофагальной фагоцитарной системы у больных ГЭРБ на фоне ХОБЛ.

Методы и принципы исследования

Под наблюдением находилось 79 больных в возрасте от 21 до 60 лет. Среди обследованных пациентов было 34 мужчины (43,1%) и 45 женщин (56,9%). Диагноз ГЭРБ был поставлен на основании жалоб пациентов, данных анкетирования и верхней эндоскопии. В исследование не включали пациентов с неопластическими повреждениями пищеварительного канала, пищеводом Барретта, активной язвой желудка или двенадцатиперстной кишки и пациентов, которые перенесли операцию на пищеварительном канале. Лечение обследованных пациентов проводилось в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и включало в себя диету, антациды, антисекреторные препараты, прокинетики, симптоматическую терапию [9].

Диагноз ХОБЛ был установлен на основе анамнестических, клинических и рентгенологических данных и результатов спирографии. Лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Российской Федерации и включало бронхолитики короткого и пролонгированного действия, системные и ингаляционные глюкокортикостероиды, антибактериальные, противовоспалительные препараты, муколитики [10].

Все пациенты были разделены на две группы. Основная группа включала 40 пациентов, группа сопоставления – 39 пациентов. Пациенты обеих групп получали общепринятое лечение ГЭРБ и ХОБЛ. Пациенты основной группы также дополнительно получали УДХ внутрь 500 мг (1 капсула) 2 раза в день в течение 10-14 дней и эзомепразол 20 мг в день в течение 4 недель подряд.

Наряду с общеклиническим обследованием в обеих группах пациентов были изучены показатели, которые отражают состояние МФС, активность фагоцитоза моноцитов/макрофагов периферической крови. Для этого была проанализирована фагоцитарная активность моноцитов (ФАМ) периферической крови, которую изучали чашечковым методом [11]. В качестве тест-объекта фагоцитоза использовали живую однодневную культуру *Staph. aureus* (штамм 505). Были изучены следующие показатели – фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс аттракции (ИА) и индекс переваривания (ИП).

Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли на персональном компьютере IntelPentium D 2,8 GHz с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2010, Microsoft ExcelStadia 6.1 / prof и Statistica [12].

Основные результаты

При проведении иммунологического обследования было установлено, что показатели ФАМ до начала лечения как в основной группе больных ГЭРБ на фоне ХОБЛ, так и в группе сопоставления имели существенные отличия относительно нормы, что отражено в таблице 1.

Таблица 1 - Состояние ФАМ у больных ГЭРБ на фоне ХОБЛ до начала лечения

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.149.20.1>

Показатели ФАМ	Норма, М±m	Группы больных		Р
		основная (n=40),	сопоставления	

		M±m	(n=39), M±m	
ФИ, %	28,7±0,7	18,1±0,7*	18,6±0,6*	<0,05
ФЧ	4,1±0,15	2,1±0,14*	2,2±0,14*	<0,05
ИА, %	16,8±0,7	11,1±0,24*	11,5±0,3*	<0,05
ИП, %	26,4±0,8	12,6±0,25*	12,5±0,14*	<0,05

Примечание: P - достоверность между показателями у больных основной группы и группы сопоставления; достоверность разницы относительно нормы * - при P<0,05

После завершения лечения у пациентов основной группы, дополнительно получавших комбинацию препаратов УДХ и эзомерпазола, была выявлена четко выраженная положительная динамика показателей МФС, тогда как в группе сопоставления изученные показатели, несмотря на некоторое улучшение, оставались ниже нормы (таблица 2).

Таблица 2 - Показатели ФАМ у больных ГЭРБ на фоне ХОБЛ после завершения лечения

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.149.20.2>

Показатели ФАМ	Норма, M±m	Группы больных		P
		основная (n=40), M±m	сопоставления (n=39), M±m	
ФИ, %	28,7±0,7	27,4±0,6	23,1±0,8*	<0,05
ФЧ	4,1±0,15	3,6±0,24	3,1±0,16*	<0,05
ИА, %	16,8±0,7	16,1±0,4	14,2±0,4*	<0,05
ИП, %	26,4±0,8	25,4±0,25	21,4±0,26*	<0,05

Примечание: P - достоверность между показателями у больных основной группы и группы сопоставления; достоверность разницы относительно нормы * - при P<0,05

Обсуждение

До начала лечения у всех обследованных нами пациентов отмечалось снижение показателей ФАМ. Так, ФИ в основной группе больных ГЭРБ на фоне ХОБЛ был снижен в среднем в 1,6 раза относительно нормы (P<0,05) и составлял 18,1±0,7%, ФЧ в этот период исследование было снижено в 2,0 раза и составляло 2,1±0,14 (P<0,05). Показатель ИА в основной группе больных был в среднем в 1,5 раза ниже нормы (P<0,05) и достигал значения 11,1±0,24, ИП составлял 2,6±0,25%, что было ниже нормы в 2,1 раза.

В группе сопоставления к началу терапевтических мероприятий показатель ФИ составлял 18,6±0,6%, что было ниже нормы в 1,54 раза (P<0,05), ФЧ снизилось до 2,2±0,14, и было в 1,86 раза (P<0,05) ниже по отношению к норме. Показатель ИА в группе сопоставления составлял 11,5±0,3%, что было в 1,46 раза ниже нормы (P<0,05). ИП также был ниже нормы в 2,1 раза и составлял 12,5±0,14% (P<0,05).

После окончания лечения у пациентов основной группы отмечалась практически полная нормализация показателей, характеризующих состояние МФС. Так, ФИ вырос по отношению к исходному уровню в 1,51 раза и составлял 27,4±0,6%, ФЧ составляло 3,6±0,24, что практически соответствовало нижнему пределу нормы. Аналогичная тенденция отмечена и в отношении ИА и ИП, которые на момент завершения лечения составляли 16,1±0,4% и 25,4±0,25% соответственно.

Относительно пациентов группы сопоставления, получавших только общепринятую терапию, ФИ повысился до 23,1±0,8%, однако был ниже нормы в среднем в 1,2 раза (P<0,05); ФЧ у этих больных выросло по отношению к исходному его значению в 1,4 раза и составило 3,1±0,16, что было в среднем в 1,3 раза меньше нормы (P<0,05). ИА повысился до 14,2±0,4%, что было ниже нормы в среднем в 1,2 раза (P<0,05). ИП составлял 21,4±0,26% и оставался ниже нормы в 1,2 раза (P<0,05).

Заключение

Таким образом, включение в лечебный комплекс больным с ГЭРБ на фоне ХОБЛ комбинации препаратов УДХ и эзомерпазола способствовало повышению всех изученных показателей до границ нормы, тогда как у пациентов группы сопоставления, несмотря на положительную динамику, показатели ФАМ оставались ниже нормальных значений, что позволяет рекомендовать включение предложенной комбинации в комплекс лечебных средств для лечения больных ГЭРБ на фоне ХОБЛ.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Антипов М.О. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы / М.О. Антипов, А.Я. Миндлина // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2019. — №18 (1). — с. 55–66. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66.
2. Анаев Э.Х. Хроническая обструктивная болезнь легких и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Э.Х. Анаев, Э.П. Яковенко // Практическая пульмонология. — 2020. — № 3. — с. 32–39.
3. Skajaa N. Comorbidities and mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease / N. Skajaa, K. Laugesen, E. Horváth-Puhó, H.T. Sørensen // BMJ Open Respir Res. — 2023. — №10 (1). — p. e001798. DOI: 10.1136/bmjresp-2023-001798.
4. Насыров Р.А. Дуоденогастральный рефлюкс и желчнокаменная болезнь: патогенетические и клинико-морфологические взаимосвязи / Р.А. Насыров, Ю.А. Фоминых, О.А. Кизимова, А.Б. Белевитин // University Therapeutic Journal. — 2023. — Т. 5. № 1. — с. 36–52. DOI: 10.56871/UTJ.2023.51.60.002.
5. Дагбашян С.С. Изменение основных показателей клеточного иммунитета при ХОБЛ до и после различных методов лечения / С.С. Дагбашян, Э.Е. Назаретян, Л.Х. Хачатрян, Л.Г. Симонян // European Journal of Technical and Natural Sciences. — 2022. — №6. — с. 76–80. DOI: 10.29013/EJTNS-22-6-76-80.
6. Шатохина Я.П. Показатели клеточного звена иммунитета у иностранных студентов с гастроэзофагальной рефлюксной болезни, сочетанной хроническим некалькулезным холециститом / Я.П. Шатохина, И.А. Шаповалова // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. — 2022. — Т. 20, № 3. — с. 69–73.
7. Махов В.М. Полинозологический эффект урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Опыт применения / В.М. Махов, Т.В. Володина, А.С. Панферов, Т.В. Турко // Медицинский совет. — 2016. — № 14. — с. 62–67. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-14-62-67.
8. Косман В.М. Изучение безопасности и токсикокинетики препарата эзомепразол в доклинических исследованиях / В.М. Косман, М.В. Карлина, Е.В. Мазукина, А.А. Глобенко, Е.А. Джайн, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров // Безопасность и риск фармакотерапии. — 2023. — Т. 11, № 2. — с. 176–190. DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-2-342.
9. Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Т.Л. Лапина, О.А. Сторонова, О.В. Зайратьянц, О.Б. Дронова, Ю.А. Кучерявый, С.С. Пирогов, Р.Г. Сайфутдинов, Ю.П. Успенский, А.А. Шептулин, Д.Н. Андрее, Д.Е. Румянцева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2020. — №30 (4). — с. 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
10. Авдеев С.Н. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы / С.Н. Авдеев, И.В. Лещенко, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов, А.С. Белевский, А.В. Емельянов, А.И. Синопальников, Е.И. Шмелев, А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. — 2024. — №96 (3). — с. 292–297. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202646.
11. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Я. Пшеничный // Лабораторное дело. — 1990. — №9. — с. 27–29.
12. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич — Киев: Морин, 2002. — 160 с.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Antipov M.O. Bolezni organov pischevarenija infeksionnoj i neinfeksionnoj prirody [Infectious and Non-infectious Diseases of the Digestive System] / M.O. Antipov, A.Ja. Mindlina // Epidemiology and Vaccinal Prevention. — 2019. — №18 (1). — p. 55–66. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66. [in Russian]
2. Anaev E.H. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkih i gastroezofageal'naja refljuksnaja bolezn' [Chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease] / E.H. Anaev, E.P. Jakovenko // Practical Pulmonology. — 2020. — № 3. — p. 32–39. [in Russian]
3. Skajaa N. Comorbidities and mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease / N. Skajaa, K. Laugesen, E. Horváth-Puhó, H.T. Sørensen // BMJ Open Respir Res. — 2023. — №10 (1). — p. e001798. DOI: 10.1136/bmjresp-2023-001798.
4. Nasyrov R.A. Duodenogastral'nyj refljuks i zhelchnokamennaja bolezn': patogeneticheskie i kliniko-morfologicheskie vzaimosvjazi [Duodenogastric reflux and cholelithiasis: pathogenetic and clinical-morphological relationships] / R.A. Nasyrov, Ju.A. Fominyh, O.A. Kizimova, A.B. Belevitin // University Therapeutic Journal. — 2023. — Т. 5. № 1. — p. 36–52. DOI: 10.56871/UTJ.2023.51.60.002. [in Russian]
5. Dagbashjan S.S. Izmenenie osnovnyh pokazatelej kletochного immuniteta pri HOBL do i posle razlichnyh metodov lechenija [Changes in the main indicators of cellular immunity in COPD before and after various methods of treatment] / S.S. Dagbashjan, E.E. Nazaretjan, L.H. Hachatrjan, L.G. Simonjan // European Journal of Technical and Natural Sciences. — 2022. — №6. — p. 76–80. DOI: 10.29013/EJTNS-22-6-76-80. [in Russian]

6. Shatohina Ja.P. Pokazateli kletocznego zvena immuniteta u inostrannyh studentov s gastroezofagal'noj refljuksnoj boleznj, sochetannoj hronicheskim nekal'kuleznym holetsistitom [Indicators of the cellular link of immunity in foreign students with gastroesophageal reflux disease combined with chronic non-calculous cholecystitis] / Ja.P. Shatohina, I.A. Shapovalova // Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov. — 2022. — Vol. 20, № 3. — p. 69–73. [in Russian]
7. Mahov V.M. Polinozologicheskij effekt ursodezoksiholevoj kisloty (UDHK). Opyt primeneniya [Polynosological effect of ursodeoxycholic acid (UDCA). Experience of use] / V.M. Mahov, T.V. Volodina, A.S. Panferov, T.V. Turko // Medical Council. — 2016. — № 14. — p. 62–67. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-14-62-67. [in Russian]
8. Kosman V.M. Izuchenie bezopasnosti i toksikokinetiki preparata ezomeprazol v doklinicheskikh issledovanijah [Study of safety and toxicokinetics of the drug esomeprazole in preclinical studies] / V.M. Kosman, M.V. Karlina, E.V. Mazukina, A.A. Globenko, E.A. Dzhajn, M.N. Makarova, V.G. Makarov // Safety and Risk of Pharmacotherapy. — 2023. — Vol. 11, № 2. — p. 176–190. DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-2-342. [in Russian]
9. Ivashkin V.T. Rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniju gastroezofageal'noj refljuksnoj boleznj [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease] / V.T. Ivashkin, I.V. Maev, A.S. Truhmanov, T.L. Lapina, O.A. Storonova, O.V. Zajrat'jants, O.B. Dronova, Ju.A. Kucherjavij, S.S. Pirogov, R.G. Sajfutdinov, Ju.P. Uspenskij, A.A. Sheptulin, D.N. Andree, D.E. Rumjantseva // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology. — 2020. — №30 (4). — p. 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. [in Russian]
10. Avdeev S.N. Novye klinicheskie rekomendatsii po HOBL – smena paradigmy [New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift] / S.N. Avdeev, I.V. Leschenko, Z.R. Ajsanov, V.V. Arhipov, A.S. Belevskij, A.V. Emel'janov, A.I. Sinopal'nikov, E.I. Shmelev, A.G. Chuchalin // Therapeutic Archive. — 2024. — №96 (3). — p. 292–297. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202646. [in Russian]
11. Frolov V.M. Opredelenie fagotsitarnoj aktivnosti monotsitov perifericheskoy krovi u bol'nyh [Determination of phagocytic activity of peripheral blood monocytes in patients] / V.M. Frolov, N.A. Peresadin, I.Ja. Pshenichnyj // Laboratory Work. — 1990. — №9. — p. 27–29. [in Russian]
12. Lapach S.N. Osnovnye printsipy primeneniya statisticheskikh metodov v klinicheskikh ispytaniyah [Basic principles for the use of statistical methods in clinical trials] / S.N. Lapach, A.V. Chubenko, P.N. Babich — Kiev: Morion, 2002. — 160 p. [in Russian]