

«Подводные камни» статистического анализа и клинической интерпретации полученных оценок на примере пациентов с хронической болезнью почек

Часть I: Оценка риска

А.Б. Зулькарнаев

Хирургическое отделение трансплантологии и диализа, ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110 Россия, Москва, ул. Щепкина, дом 61/2

Pitfalls of statistical analysis and clinical interpretation of the estimates in patients with chronic kidney disease

Part I: Risk assessment

A.B. Zulkarnaev

Surgical Department of Transplantology and dialysis, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 129110 Moscow, Russian Federation, Shchepkina str., 61/2

Ключевые слова: отношение шансов, отношение рисков, распространенность заболевания, инцидентность, плотность инцидентности, логистическая регрессия, оценка риска, статистика

Резюме

Отношение рисков (ОР) и отношение шансов (ОШ) – широко распространенные методы оценки сопряженности фактора риска и исхода. ОШ является косвенным выражением ОР и позволяет судить о полярности изменения абсолютного риска и его статистической значимости, но часто дает искаженное представление о кратности изменения риска под воздействием анализируемого фактора (как правило, ОШ "переоценивает" ОР). В случае маргинальной частоты исходов менее 10% оценка ОШ очень близка к ОР. Поэтому нередко при проведении мета-анализов, посвященных факторам риска редких заболеваний, за ОР принимают ОШ, в иных случаях оценка ОР может быть получена из ОШ при наличии точных данных о распространённости заболевания или риске в неэкспонированной группе.

Несмотря на то, что ОР более наглядно, наиболее часто для оценки связи фактора риска и исхода используют ОШ. Этому есть несколько объяснений. ОШ универсально: в отличие от ОР, ОШ можно оценить не только при когортном исследовании, но и исследовании "случай-контроль". ОШ значительно удобнее, поскольку позволяет получить обратные оценки не только по отношению к фактору риска, но и по отношению к исходу.

Однофакторный анализ, не учитывающий влияние различных вмешивающихся факторов (которые не являются непосредственной целью анализа) может приводить к смещенной оценке (примером может служить парадокс Симпсона).

*Адрес для переписки: Зулькарнаев Алексей Батыргараевич
e-mail: 7059899@gmail.com*

*Corresponding author: Dr Alexey B. Zulkarnaev
e-mail: 7059899@gmail.com*

Чтобы преодолеть эту проблему, применяют многофакторный анализ. Одним из наиболее часто применяемых видов многофакторного анализа является логистическая регрессия. Как в случае когортных исследований, так и исследований "случай-контроль" в исходе применения этого метода связь факторов риска и исходов оценивается при помощи выражения ОШ. В статье представлен способ конверсии скорректированного ОШ в ОР (а также границ доверительного интервала) и приведены примеры.

Следует помнить, что и ОР, и ОШ при непосредственной эмпирической оценке носят кумулятивный характер, не предполагают цензурированных наблюдений, не учитывают влияние ковариат и время наблюдения. Если субъекты исследования имеют разное время наблюдения, то связь фактора риска и исхода можно проанализировать путем вычисления интенсивности, с которой происходят события. Этот показатель известен как плотность инцидентности (заболеваемости) и представляет отношение количества событий к суммарному времени наблюдения пациентов. Отношение таких оценок в двух группах может быть интерпретировано как относительный риск. Получить скорректированное значение рисков для различных факторов можно при помощи регрессии Пуассона, в которой анализируется влияние предикторов на интенсивность наступления событий.

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту оценок ОШ и ОР, каждая из них обладает особенностями интерпретации. Необходимо владеть базовыми знаниями об особенностях ОШ и ОР, чтобы адекватно и в полной мере овладеть информацией, приводимой в научных публикациях и использовать ее в клинической практике.

Abstract

The risk ratio (RR) and odds ratio (OR) are widespread methods of assessment of risk factor and outcome contingency. OR is an indirect evaluation of RR. It gives the representation polarity of absolute risk changes and its statistical significance, but often gives a distorted view of the risk multiplicity under the influence of the analyzed risk factor (as a rule, OR "overestimates" the RR). In a case of the marginal frequencies of outcomes less than 10% of the assessment of OR is very close to RR value. Therefore, often when conducting meta-analyses of the risk factors for rare diseases, the OR is taken for OR, in other cases, the RR can be estimated from the OR with accurate data on the disease prevalence or the risk in the unexposed group.

Although the RR is more obvious, the OR is most often used to assess the relationship of the risk factor and outcome. There are several explanations for this. OR is universal: unlike RR, OR can be assessed not only in a cohort study, but also in a case-control study. OR is much more convenient because it allows one to get inverse estimates not only concerning the risk factor, but also concerning the outcome.

Univariate analysis, which does not take into account the influence of various confounders (factors which are not the direct purpose of the analysis), can lead to a biased assessment (an example is the Simpson paradox).

To overcome this problem, multivariate analysis is used. One of the most commonly used types of multivariate analysis is logistic regression. As in the case of cohort studies, and case-control studies the relationship between risk factors and outcomes is assessed using the expression OR. The article presents a method for converting adjusted OR to RR (as well as the limits of the confidence interval) and provides examples.

It should be remembered that both RR and OR, with a direct empirical assessment, are cumulative, do not imply censored observations, do not take into account the influence of covariates and the time of observation. If the subjects of the study have different observation times, the relationship between the risk factor and the outcome can be analyzed by calculating the intensity of events. This indicator is known as incidence density and represents the ratio of the number of events to the total time of observation of patients. The ratio of such assessments in the two groups can be interpreted as relative risk. The adjusted risk value for various factors can be obtained using the Poisson regression, which analyzes the influence of predictors on the intensity of the occurrence of events.

Thus, despite the seeming simplicity of the OR and RR estimates, each of them has features of interpretation. It is necessary to possess basic knowledge about the OR and RR features to adequately and fully understand the information given in scientific publications and use it in clinical practice.

Key words: odds ratio, risk ratio, disease prevalence, incidence, incidence density, logistic regression, risk assessment, statistics

Введение

Важность предварительного планирования исследования, выбора оптимального его дизайна и корректности статистической обработки результатов не вызывают сомнений. В основном внимание авторов, рецензентов работ и редакторов научных журналов сосредоточено именно на этих аспектах исследований. Используя авторитетные источники, читатель, как правило, избавляет себя от риска получить недостоверную информацию, а также – от необходимости знать тонкости проведения статистического анализа. Однако необходимость верно истолковать приведенные в публикации данные все же остается за читателем. Неправильная интерпретация содержащейся в публикации информации может исказить, а зачастую – и полностью извратить их смысл.

В современных медицинских исследованиях выбор оптимальных конечных точек – основополагающий фактор, во многом определяющий объективность научного изыскания и клиническую значимость его результатов. Наиболее важными из изучаемых исходов в медицине в целом и нефрологии и трансплантологии в частности является смерть пациента. Если исследователь делает вывод, что определенный фактор влияет на риск исхода, то возникает необходимость измерить, насколько сильно меняется риск.

Наиболее наглядным методом оценки вероятности определенного исхода является непосредственное вычисление риска события, который представляет собой отношение количества субъектов с исходом к общему количеству наблюдаемых субъектов (N умерших / (N умерших + N выживших)). Поскольку риск представляет собой вероятность, его значение лежит в интервале от нуля до единицы. Если вычислить отношение риска события в одной группе к риску в другой группе, получим значение относительного риска – ОР ("risk ratio"). Чем больше этот показатель отличается от единицы (т.е. $ОР \rightarrow 0$ или $\rightarrow \infty$), тем сильнее признак сопряжен с исходом. Однако в некоторых случаях непосредственная оценка относительного риска невозможна (например, в исследованиях "случай-контроль"). В таких случаях в качестве меры сопряженности определенного фактора (например – наличия какого-то бинарного маркера или признака – вид диализной терапии до трансплантации – перитонеальный диализ или гемодиализ) и исхода, представляющего интерес, вычисляют шансы события. Риск события не следует путать с шансами наблюдать событие. Шансы можно определить как отношение количества субъектов с исходом к количеству субъектов, у которых данный исход не наступил (N умерших / N выживших). Если соотнести шансы исхода в группе, подверженной действию фактора риска, к шансам в группе, не подверженной ему, будет получена оценка сопряжен-

ности фактора и исхода, именуемая отношением шансов – ОШ ("odds ratio").

Отличительной особенностью ОШ и ОР является то, что эти оценки не учитывают время наблюдения и применяются в тех случаях, когда субъекты наблюдались в течение одинакового времени или время наблюдения не играет роли.

По данным обзора опубликованных когортных исследований [1], авторы примерно трети когортных исследований в качестве меры сопряженности приводят скорректированные значения ОШ, полученные в многофакторной логистической регрессии. При этом в 40% из них ОШ отличаются от ОР более чем на 20%. Среди публикаций, в которых представлены результаты рандомизированных контролируемых исследований, 5% содержат скорректированные значения ОШ (полученные также и в результате использования логистической регрессии). При этом доля исследований, где ОШ превышает ОР более чем на 20%, составляет примерно две трети [2].

Нередко ОШ интерпретируется как ОР. Часто это не совсем верно, поскольку дает весьма искаженное представление о кратности изменения риска под воздействием определённого фактора. ОШ является наиболее распространённой мерой силы сопряженности факторов риска и исхода [3-5]. Несмотря на неэквивалентность ОШ и ОР, обе эти оценки являются абсолютно приемлемыми. Основные проблемы возникают именно с их интерпретацией [6].

Интерпретации ОШ и ОР имеет несколько особенностей.

1. *Соответствие ОШ и ОР.* Важно помнить, что отношение шансов в большинстве случаев "переоценивает" относительный риск: $ОШ > ОР$ в случае, если $ОР > 1$ и $ОШ < ОР$, если $ОР < 1$. Однако поскольку изменения ОШ и ОР всегда однонаправленны и свидетельствуют об увеличении или снижении риска, можно сказать, что ОШ – это косвенная оценка относительного риска.

Таким образом, если в публикации в качестве меры сопряженности фактора риска и исхода используется ОШ и эта связь статистически значима, то можно сказать, что фактор значительно влияет на риск, а также – сделать вывод о полярности его изменения (риск уменьшается, если $ОШ < 1$ и риск увеличивается, если $ОШ > 1$). Тем не менее изолированная оценка ОШ не позволяет непосредственно судить о кратности изменения риска. ОШ может в несколько раз превышать ОР в зависимости от истинной распространенности заболевания в исследуемой популяции [7, 8]. При этом зависимость между ОР и ОШ нелинейная.

ОШ редко равно ОР. Можно сказать, что $ОШ \approx ОР$, когда количество субъектов с исходом в обеих группах мало ($< 10\%$). Иными словами, ОШ стремится к ОР при частоте исходов, стремящейся к 0 [9].

Нужно помнить, что указание в публикации ОШ вместо ОР не меняет качественного вывода об из-

менении риска (статистически значимом или незначимом), но нередко дает читателю существенно искаженную количественную оценку кратности изменения риска. Если в качестве меры сопряженности фактора риска и исхода используется ОШ (например, $ОШ=3,5$), то интерпретировать такую оценку можно так: фактор риска увеличивает **риск** исхода, **ОШ=3,5** (но не ОР!).

2. ОШ, ОР и дизайн исследования. Исследователя (как и практикующего врача) в первую очередь интересует ОР, т.е. кратность изменения риска (вероятности) интересующего исхода в зависимости от наличия определенного фактора риска. Тем не менее, наиболее распространенным показателем сопряженности фактора риска и исхода является отношение шансов. На это есть несколько причин. Одной из основных является тот факт, что ОШ можно определить, как при когортном исследовании, так и при дизайне "случай-контроль".

Возможность оценки ОР и ОШ или только ОШ, главным образом, определяется дизайном исследования, а именно – способом формирования групп. В случае когортного исследования формируется группа больных из соответствующей целям исследования популяции (генеральной совокупности), а затем в ней обособляются группы больных, подверженных фактору риска и не подверженных ему. После этого анализируется частота интересующих исследователя исходов. Другим вариантом может быть формирование групп в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска. Такими факторами могут выступать как естественные факторы (например, наличие или отсутствие определенного маркера), так и искусственные (например, вид терапии). Общим и ключевым условием в данном случае будет то, что анализ проводится по схеме "от воздействия (или фактора риска) к исходу". Такой дизайн позволяет непосредственно оценить и ОШ, и ОР.

Если же группы были сформированы по принципу "есть исход / нет исхода", то такой дизайн известен как "случай-контроль". Это исследование проводится по схеме "от исхода к воздействию (или фактору риска)". При таком дизайне исследования непосредственная оценка ОР невозможна, (оценка будет крайне чувствительна к соотношению

групп, которое выбирается исследователем произвольно), и в качестве меры сопряженности фактора риска и исхода следует использовать устойчивую оценку – ОШ.

Продемонстрируем влияние особенностей формирования групп на результаты оценки связи фактора риска и исхода: ОШ и ОР. В исследовании, проведенному по дизайну "случай-контроль" авторы проанализировали факторы риска развития хронической болезни почек 5 стадии (ХБП 5) среди пациентов с IgA-нефропатией [10]. Было включено 77 пациентов с ХБП 5 ("случаи") и 77 пациентов, у которых ХБП 5 не развилась ("контроли"). Одним из предполагаемых факторов риска была артериальная гипертензия. В результате анализа авторы получили следующую таблицу сопряженности – таблица 1.

Таблица 1 | Table 1

Пример таблицы сопряженности, в исследовании "случай-контроль", соотношение групп один к одному
(а/г – артериальная гипертензия)

An example of contingency table in the case-control study, the ratio of groups 1:1.
"a/r" – arterial hypertension

Осложнения	Группа 1	Группа 2	Σ
	M (а/г есть)	\bar{M} (а/г нет)	
D (ХБП 5)	40	37	77
\bar{D} (ХБП 5 нет)	13	64	77
Σ	53	101	154

Было установлено, что артериальная гипертензия значительно увеличивает риск развития ХБП 5: ОШ 5,322 [95%ДИ 2,526; 11,214], $p < 0,001$. Тот факт, что авторы приводят в статье все необходимые данные может вызвать соблазн подсчитать и ОР:

Риск $D|M=40/53 \approx 0,76$

Шансы $D|\bar{M}=40/13 \approx 3,08$

Риск $\bar{D}|\bar{M}=37/101 \approx 0,37$

Шансы $\bar{D}|M=37/64 \approx 0,58$

ОР (риск $D|M$ /риск $\bar{D}|\bar{M}$) $\approx 2,06$

ОШ (шансы $D|M$ /шансы $\bar{D}|\bar{M}$) $\approx 5,32$

Соотношение пациентов в группах в данном случае было один к одному. Однако соотношение групп выбирается автором произвольно (в соответствии с определенными обстоятельствами, наиболее значимым из которых является изучение факторов риска редких заболеваний). Предположим, что авторы из-

Таблица 2 | Table 2

Пример таблицы сопряженности, в исследовании "случай-контроль", соотношение групп два к одному (слева) и один к четырем (справа), (а/г – артериальная гипертензия)

An example of contingency table in the case-control study, the ratio of groups 2:1 (left) and 1:4 (right),
"a/r" – arterial hypertension

Соотношение групп 2:1				Соотношение групп 1:4			
Осложнения	Группа 1	Группа 2	Σ	Осложнения	Группа 1	Группа 2	Σ
	M (а/г есть)	\bar{M} (а/г нет)			M (а/г есть)	\bar{M} (а/г нет)	
D (ХБП 5)	80	74	154	D (ХБП 5)	40	37	77
\bar{D} (ХБП 5 нет)	13	64	77	\bar{D} (ХБП 5 нет)	52	256	308
Σ	93	138	231	Σ	92	293	385

менили бы соотношение групп на два к одному или один к четырем. Это дало бы им следующие таблицы сопряженности – таблица 2.

По аналогии с расчетами, приведенными выше, нетрудно подсчитать, что при соотношении групп два к одному ОР (риск $D|M$ / риск $D|\bar{M}$) = $(80/13)/(74/64) = 1,6$, ОШ = $(80/93)/(74/138) = 5,32$, а при соотношении групп один к четырем ОР = $(40/92)/(37/293) = 3,44$, ОШ = $(40/52)/(37/256) = 5,32$. Таким образом, оценка ОР значительно меняется, в то время как оценка ОШ остается неизменной.

Изменение соотношения групп сопровождается пропорциональным изменением количества субъектов, подверженных и не подверженных фактору риска в определенной группе. Поскольку, их доли остаются примерно одинаковыми, вполне естественно ожидать, что оценки ОР и ОШ останутся прежними. Однако это не так, поскольку происходит существенно непропорциональное изменение рисков в экспонированной группе (т.е. у пациентов, подверженных фактору риска) и неэкспонированных (и, соответственно, ОР). Иными словами, изменение соотношения групп с исходом и без исхода (в исследовании "случай-контроль") сопровождается пропорциональным изменением долей по строкам, в то время как вычисление абсолютных рисков проводится "по столбцам", а затем риск в экспонированной группе соотносится с риском в неэкспонированной группе (вычисление ОР).

Вопреки расхожему мнению, для того, чтобы оценка ОШ была близка к истинному значению ОР, группы должны быть не эквивалентными по численности, а соотношение их должно быть близко к популяционному, что крайне редко наблюдается в исследованиях "случай-контроль". Необходимо заметить, что, когда целью работы является оценка распространенности маркера (какого-либо признака) среди пациентов с определенным заболеванием и без него, а не исследование частоты исходов у субъектов с определенным признаком (факторов риска и маркером) и без него, исследования "случай-контроль" имеют безусловное преимущество перед когортными исследованиями (например, при исследовании чувствительности, специфичности и подобных оценок). В то же время, есть исследования, в которых изучается определенная популяция пациентов и субъекты включаются без учета того, являются ли они носителем определенного признака (фактора риска или протективного фактора) и заболевания ("исход"). В случае, если суммарные доли (или частоты) субъектов с исходом и носителей признака соответствуют популяционным, это позволяет получить любые оценки сопряженности фактора риска и исхода. Суммарные доли субъектов с исходом и носителей признака нередко именуется маргинальными частотами, от английского "margins" – края (имеются в виду "края" таблицы сопряженности).

Как правило, исследование "случай-контроль" используется, когда сложно обеспечить репрезентативную для генеральной совокупности выборку, например, из-за маленькой популяционной частоты заболевания. Примером может служить анализ результатов трансплантации почки у больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) по сравнению с иными причинами хронической болезни почек (ХБП), поскольку распространенность этого заболевания даже в общей популяции находится в интервале 1-9 на млн населения (по данным сайта Orphanet, ORPHA:2134, ICD-10: D58.8 [11]). Очевидно, что набрать выборку с приемлемой репрезентативностью при когортном дизайне исследования практически невозможно. В этом случае анализируют частоту осложнений в группе аГУС и в группе больных с иными причинами ХБП, при этом соотношение групп далеко от популяционных. Тем не менее, поскольку заболевание очень редкое, оценка ОШ будет очень близка к истинному значению ОР.

Необходимо помнить, что нужно четко представлять себе распространенность в какой популяции следует учитывать в контексте конкретного исследования. Например, распространенность сахарного диабета 2 типа среди лиц старше 18 лет в общей популяции составляет примерно от 7,3 [12] до 8,5% [13]. Если анализируется эта популяция, то с определенной погрешностью ОШ можно интерпретировать как ОР, т.к. распространенность заболевания менее 10%. Однако если, например, анализируется связь определенного фактора риска и сахарного диабета у больных ХБП, то необходимо учитывать, две особенности: распространенность диабета в этой популяции выше, чем в общей популяции и, по данным разных источников, эта оценка подвержена значительной вариабельности (по данным анализа, проведенного в Московской области, доля пациентов ХБП с диабетом составляет 23% [14], по данным российского регистра – 13,8% [15], по данным отчета ERA-EDTA – 23% [16], по данным USRDS – 38,5% [17]). В этом случае, вероятнее всего, оценки ОШ и ОР будут существенно различаться.

Таким образом, интерпретация ОШ как ОР должно быть **осознанным** решением читателя.

Располагая точными данными о популяционной частоте заболевания P_D (или интересующего исхода), можно вычислить ОР даже в случае исследования дизайна "случай-контроль". Конверсия ОШ в ОР проводится по формуле [18]:

$$ОР \approx \frac{ОШ}{(1 - P_D) + P_D \times ОШ} \quad (1)$$

Например, при анализе сопряженности ХБП и аллельного полиморфизма гена CCR5 у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, установлено, что гомозиготные носители аллеля А имеют ОШ развития ХБП 6,17 по сравнению с геноти-

пами GA и AA [19]. Исследование имело дизайн "случай-контроль": были сформированы группы по принципу "есть ХБП / нет ХБП". По результатам масштабного популяционного исследования известно, что примерно 50% пациентов сахарным диабетом 2 типа имеют признаки ХБП [20]. Учитывая распространенность ХБП 50% в этой популяции, можно подсчитать ОР ХБП при носительстве AA-аллельного варианта гена CCR5 по формуле 1: $OR \approx 1,72$ (при ОШ=6,17).

Очевидно, что достоверность этой оценки непосредственным образом зависит от точности P_D . Следует заметить, что такие опосредованные оценки проводятся только в случае, если распространенность заболевания известна с приемлемой точностью. Возможность косвенной оценки ОР по ОШ весьма полезна с практической точки зрения. Тем не менее, данные о распространенности многих заболеваний подвержены значительной вариабельности и, как следствие, результаты конверсии ОШ в ОР могут обладать низкой достоверностью. [8, 21]

Из-за потенциальных проблем сходимости значений ОШ и ОР, а также опасности неверной интерпретации оценок, было предложено помимо оценки ОШ приводить и значение ОР, а также абсолютных рисков, когда это возможно [5].

3. Обратные оценки по отношению к фактору риска. С практической точки зрения бывает полезно получить обратные оценки ОР и ОШ. Их можно вычислить, даже не располагая информацией об абсолютном риске (шансах) в каждой из групп, для этого достаточно получить обратное значение этих оценок. Гипотетическим примером может быть оценка относительного риска развития осложнений в процессе катетеризации центральных вен с ультразвуковой (УЗ) навигацией при пункции вен и без нее. В результате исследователь получает таблицу сопряженности 2×2 – таблица 1. Группы были сформированы в зависимости от наличия фактора риска (использование или неиспользование УЗ навигации).

Таблица 3 | Table 3

Пример таблицы сопряженности, отражающей частоту развития осложнений в группах с использованием и без использования УЗ навигации при катетеризации центральных вен и без нее

An example of the contingency table that shows the frequency of complications in the groups with the use of ultrasound navigation during catheterization of central veins and without it

Осложнения	Группа 1	Группа 2	Σ
	M (УЗ навигация есть)	\bar{M} (УЗ навигации нет)	
D (осложнение есть)	2	4	6
\bar{D} (осложнения нет)	23	21	44
Σ	25	25	50

Опустим вопрос статистической значимости и сосредоточимся на оценках ОР и ОШ. Вычислим риски развития осложнений при условии использования УЗ навигации ($D|M$) и при условии, что она не применялась ($D|\bar{M}$). В рассматриваемом гипотетическом примере риск осложнений при использовании УЗ навигации примерно в два раза меньше, чем без нее, а ОШ составит $\approx 0,457$.

Риск $D|M=2/25=0,08$

Шансы $D|M=2/23 \approx 0,087$

Риск $D|\bar{M}=4/25=0,16$

Шансы $D|\bar{M}=4/21 \approx 0,191$

ОР (риск $D|M$ /риск $D|\bar{M}$)=0,5

ОШ (шансы $D|M$ /шансы $D|\bar{M}$) $\approx 0,457$

В данном случае оценки ОР и ОШ достаточно близки (ОР=0,5, ОШ $\approx 0,457$), что характерно для небольшой частоты исходов ($(2+4)/50=0,12$).

Чтобы получить ОР и ОШ развития осложнений в группе 2 (где УЗ навигация не использовалась) по отношению к группе 1 (где она применялась), т.е. обратные оценки по отношению к фактору риска (в приведенном примере группы меняются местами), необходимо вычислить обратные значения: ОР (риск $D|\bar{M}$ /риск $D|M$)=1/0,5=2, ОШ (шансы $D|\bar{M}$ /шансы $D|M$)=1/0,457 $\approx 2,191$. То есть, риск осложнений в два раза **выше**, если УЗ навигация **не используется**.

4. Обратные оценки по отношению к исходу.

Несмотря на то, что ОШ дает лишь косвенное представление об ОР, привлекательность использования ОШ в качестве меры сопряженности фактора риска и исхода состоит еще и том, что эта оценка инвариантна по отношению к исходу (в отличие от ОР). Иными словами, что бы автор не считал исходом (наличие или отсутствие заболевания, осложнения), читатель может получить обратную оценку ОШ (эта оценка постоянна).

Вычислим ОР и ОШ того, что осложнение **не случится** в группе, где УЗ применялась по отношению к группе, где она не **использовалась**:

Риск $\bar{D}|M=23/25=0,92$

Шансы $\bar{D}|M=23/2=11,5$

Риск $\bar{D}|\bar{M}=21/25=0,84$

Шансы $\bar{D}|\bar{M}=21/4=5,25$

ОР (риск $\bar{D}|M$ /риск $\bar{D}|\bar{M}$)=1,095

ОШ (шансы $\bar{D}|M$ /шансы $\bar{D}|\bar{M}$) $\approx 2,191$

При необходимости, можно легко получить и обратную (по отношению к фактору риска) оценку, то есть ОР и ОШ того, что осложнение **не случится** в группе, где УЗ **не применялась**, по отношению к группе, где она **использовалась**. В этом случае ОР (риск $\bar{D}|\bar{M}$ /риск $\bar{D}|M$) составит $\approx 0,913$, а ОШ (шансы $\bar{D}|\bar{M}$ /шансы $\bar{D}|M$) так же $\approx 0,457$ (см. пункт 2).

Таким образом, использование ОШ позволяет получить обратную оценку как по отношению к исходу, так и к фактору риска даже в том случае, если авторы публикации не приводят значения абсолютных шансов. Такая симметрия ОШ очень полезна и нередко используется на практике. Эта особенность ОШ позволяет адаптировать оценку к конкретной ситуации. В то же время при использовании ОР, если читатель не располагает информацией о частотах в таблице сопряженности, он может получить

только обратную оценку по отношению к фактору риска (в нашем случае – обратную оценку по отношению к группе), но не к исходу.

Также необходимо помнить, что "вероятность" и "риск" в данном контексте тождественны, однако, когда речь идет о негативном факторе, используется термин "риск" ("риск, что осложнение произойдет"), когда речь идет о протективном факторе, *используется* термин "вероятность" ("вероятность, что осложнение *не произойдет*").

5. Наглядность ОШ и ОР. В случае редких исходов и значительно несбалансированной матрицы (маргинальная частота исходов <10%), помимо обозначенной особенности (ОШ≈ОР), нужно также помнить, что оценка ОР может "скрывать" значительное изменение абсолютного риска исхода.

Так, в нашем гипотетическом примере (таблица 3) ОР развития осложнений при использовании УЗ навигации по отношению к группе, где она **не применялась** (риск $D|M$ / риск $D|\bar{M}$), составило по 0,5, а ОШ≈0,457. Таким образом, использование УЗ навигации позволяет в два раза снизить риск осложнений при катетеризации центральных сосудов. Если же автор ставил своей целью оценить относительный риск того, что осложнение **не произойдет** в группе, где **использовалась** УЗ навигация, по отношению к группе, где она **не применялась** (риск $\bar{D}|M$ / риск $\bar{D}|\bar{M}$), то ОР≈1,095, а ОШ≈2,191. Очевидно, что в данном случае оценка ОР менее наглядна, чем ОШ, и "скрывает" факт того, что истинная частота осложнений в группе, где УЗ навигация не использовалась, в два раза больше, чем в той группе, где она применялась. Поэтому, помимо оценки ОР, полезно знать значения абсолютного риска в группах, а в идеальном случае – иметь и всю таблицу сопряженности.

6. ОШ, ОР и логистическая регрессия. Еще одной причиной популярности ОШ является тот факт, что этот показатель является результатом применения логистической регрессии – мощного метода анализа, позволяющего получить скорректированную оценку вероятности бинарного исхода.

При изучении причинно-следственных связей определенного исхода и факторов риска в реальных условиях клинических исследований практически невозможно сформировать настолько однородную группу, чтобы полностью исключить влияние вмешивающихся факторов, которые не представляют непосредственного интереса. Например, метаболизм исследуемого препарата может различаться у пациентов разных рас [22] или возрастных групп [23, 24]. Это может дать существенно искаженную оценку результатов терапии, даже если группы формально сопоставимы по этим признакам. В некоторых случаях вмешивающиеся факторы (роль которых не является непосредственной целью анализа), могут полностью изменить (или даже обратить) результаты (примерами могут служить парадокс Симп-

сона (Юла-Симпсона) [25-27] или феномен Уилла-Роджерса [28, 29]).

В большинстве случаев исход будет результатом совокупного действия нескольких факторов, главными и наиболее сильными из которых исследователь считает изучаемые им факторы риска. При этом оценить уникальное влияние каждого из них на риск исхода не представляется возможным. Чтобы преодолеть это ограничение, применяют многофакторный анализ, позволяющий получить скорректированную оценку.

Так, например, при начале гемодиализа (ГД) риск смерти существенно возрастал, если он был начат с использованием центрального венозного катетера (ЦВК) даже при условии последующей успешной конверсии на артериовенозную фистулу (АВФ) по сравнению с пациентами, которые начали ГД уже с функциональной АВФ в **однофакторном** анализе. Однако после коррекции на другие факторы риска, наиболее существенными из которых являются коморбидный фон и причина ХБП, эти риски различались статистически незначимо [14]. При дальнейшем анализе установлено, что причиной увеличения риска смерти в случае начала ГД через ЦВК является худший коморбидный фон: пациенты, у которых ГД был начат через ЦВК, изначально были в худшем состоянии по сравнению с больными, начавшими ГД через АВФ, а доля пациентов с внеплановым началом ГД была значительно больше. Таким образом, это позволило более тщательно изучить связь сосудистого доступа на момент начала ГД и риска смерти с учетом иных факторов риска. Многофакторный анализ в данном случае позволил сравнить группы больных (начало ГД через ЦВК с конверсией на АВФ и начало ГД через АВФ), значительно различающихся по одному из показателей (коморбидный фон).

Логистическая регрессия позволяет оценить совокупное влияние набора факторов риска на исход – качественную (в традиционном варианте логистической регрессии – бинарную) зависимую переменную (также именуемую откликом, от английского "response"). В результате это позволяет получить вероятность исхода у конкретного пациента, определяемую индивидуальным значением предикторов. Помимо этого, метод также позволяет оценить непосредственный вклад определенного фактора риска при фиксированном значении других факторов.

Основным формальным относительным недостатком в данном случае является то, что в исходе логистической регрессии вклад каждого из предикторов оценивается при помощи отношения шансов, а не отношения рисков (ОШ представляет собой экспоненту регрессионных коэффициентов; иногда оценка обозначается как "expβ"; если в статье приводится "β", то для того чтобы получить ОШ, нужно вычислить экспоненту) как в когортных исследо-

ваниях, так и в исследованиях "случай-контроль". Была предложена модифицированная логистическая регрессия со специальными макрофункциями [30], которая позволяет получить ОР в качестве меры влияния предикторов на зависимую переменную (вероятность исхода). Тем не менее, этот метод используется редко. Чаще всего применяется конверсия ОШ, полученных в исходе применения логистической регрессии, в ОР.

Например, в когортном исследовании острое почечное повреждение (ОПП) увеличивало риск смерти при внебольничной пневмонии у иммунокомпетентных пациентов, ОШ=6,54, $p=0,003$ [31]. В многофакторной модели логистической регрессии скорректированное ОШ составило 5,93, $p=0,022$, что свидетельствует о том, что ОПП остается значимым фактором риска даже с учетом иных факторов. Дизайн исследования, а также приведенные в статье данные позволяют подсчитать также и ОР в **однофакторном** анализе. Чтобы получить скорректированное в многофакторном анализе, применим формулу 1. В случае **когортного** исследования в качестве P_D используют частоту исходов в неэспонированной группе: умерло 43 из 168 пациентов, не имеющих ОПП. Если $P_D \approx 0,256$, то ОР по формуле 1 составит $\approx 2,62$. Очень полезно, что эта формула также может быть использована для вычисления границ 95% доверительного интервала, скорректированного ОР: ОШ 5,93 [95%ДИ 1,29; 27,22] \rightarrow ОР 2,62 [95%ДИ 1,2; 3,53].

Нужно быть внимательным при анализе того, можно ли получить верную оценку P_D для фактора риска, для которого планируется вычислить скорректированную оценку ОР. Например, в одном из когортных исследований определено скорректированное ОШ развития контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с инфарктом миокарда, перенесших первичное чрескожное эндоваскулярное вмешательство, для фактора риска "возраст более 75 лет" [32]. В работе указано общее количество больных, у которых развилась контраст-индуцированная нефропатия (72 пациента из 334). Однако из данных, приведенных в работе, нельзя сделать вывод о риске этого осложнения среди больных моложе 75 лет. В связи с этим конвертировать ОШ в ОР для этого фактора риска нельзя.

Также нужно помнить, что при проведении вычислений по формуле 1 в случае исследования, построенного по дизайну "случай-контроль", в качестве P_D принимают распространенность заболевания в исследуемой популяции.

Надо признать, такая практика конверсии ОШ в ОР, в частности в нефрологии – не редкость [33-35], в том числе и при проведении мета-анализов [36-38].

7. **ОР и время наблюдения.** Следует также помнить, что и ОШ, и ОР при непосредственной эмпирической оценке несут кумулятивный характер, не предполагают наличие цензурированных наблю-

дений и не учитывают время наблюдения. Такой подход применим, когда проводится разовая оценка или все пациенты наблюдаются в течение одинакового времени, или время наблюдения не играет роли (и **сознательно** игнорируется). В рассматриваемом гипотетическом примере время наблюдения не играет роли (поскольку оценивается риск развития осложнений непосредственно в процессе катеризации) и сознательно не учитывается.

Одним популярным способом не учитывать время наблюдения является стандартизация его для всех наблюдений. Например, оценка связи вида сосудистого доступа на момент начала гемодиализа и летальность через 5 лет наблюдения. Пациенты, наблюдение за которыми по каким-то причинам было утрачено (помимо события интереса – в данном случае – смерти), исключаются из анализа.

Если же такие пациенты включаются в анализ и продолжительность наблюдения не может быть проигнорирована, то оценка ОР может быть получена в результате анализа интенсивности наступления событий. В этом случае количество эпизодов (события интереса) относят к суммарному времени наблюдения пациентов в группах. Однако в отличие, например, от широко распространенного метода анализа – регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, такой анализ является однофакторным (т.е. учитывает только один фактор риска, связь с исходом которого предполагается оценить, и на основе которого проведена стратификация на группы) и не позволяет получить скорректированные оценки риска. При этом некоторым сходством оценок инцидентности и hazard ratio (которая является результатом применения регрессионной модели Кокса) является то, что в обоих случаях количество событий (оценка инцидентности) или вероятность события (регрессия Кокса) отнесены ко времени, а значит, представляют собой интенсивность событий.

Вернемся к первому примеру из пункта 6: 488 пациентов, начавших ГД, наблюдаются с целью сравнительной оценки риска смерти в случае начала ГД с функциональной АВФ и начала ГД с использованием ЦВК с последующей успешной конверсией на АВФ [13]. Медиана времени наблюдения составила 38 месяцев, интерквартильный размах от 19 до 48. 336 из этих пациентов начали ГД через АВФ, суммарное время наблюдения составило 12346 пациенто-месяцев, умерло 95 пациентов. 152 пациента начали ГД через ЦВК, суммарное время наблюдения составило 3220 пациенто-месяцев, умерло 75 пациентов. Таким образом, интенсивность событий в случае начала ГД через АВФ составила $95/12346 \approx 0,0077$ на 1 пациенто-месяц. Для удобства эту оценку умножают на число, кратное 10, т.е. $0,0077 * 1000 = 7,7$ на 1000 пациенто-месяцев. Тогда при начале ГД через ЦВК интенсивность составит $75/3220 * 1000 \approx 23,3$ на 1000 пациенто-месяцев.

Отношение полученных оценок (отношение инцидентностей "incidence rate ratio" – IRR) в двух группах можно интерпретировать как относительный риск. В данном случае нескорректированное значение $IRR=23,3/7,7\approx 3,03$ (однофакторный анализ). Таким образом, внеплановое начало ГД с использованием ЦВК увеличивает риск смерти в 3,03 раза по отношению к началу ГД с использованием АВФ (напомним, что в многофакторной модели этот фактор уже не был сопряжен со значимым увеличением риска смерти). Получить скорректированное значение рисков для различных факторов можно при помощи регрессии Пуассона, в которой анализируется влияние предикторов на интенсивность наступления событий.

Весьма удобно, что при использовании этих оценок событие может наступить более одного раза: например, можно оценить относительный риск инфекционных осложнений при использовании туннельного ЦВК и не-туннельного. Причем учитывать не первый (или, например, наиболее тяжелый эпизод), а общее их количество у каждого больного. Очевидно, что в данном случае время наблюдения играет очень важную роль, так как предписанное максимальное время использования туннельного ЦВК значительно выше, чем не-туннельного.

Эти оценки интенсивности наступления событий часто именуют плотностью инцидентности (заболеваемости) – "incidence density", реже – инцидентностью – "incidence rate". Следует всегда четко представлять, о каком показателе идет речь, т.к. под термином "incidence rate" в эпидемиологии чаще понимают число новых случаев болезни по отношению к численности группы риска за определенный, фиксированный для всех субъектов, период времени. Также следует помнить, что этот показатель отличается от распространенности ("prevalence") и включает в себя только **новые** случаи, т.е. не учитывает случаи, которые произошли до начала анализируемого периода. Иными словами, инцидентность оценивает средний риск (вероятность) **заболеть**, но не риск **"быть больным"**. Например, на **31.12.2015 г.** в России заместительную почечную терапию (ЗПТ) методами гемодиализа и перитонеального диализа получали 44136 пациентов, а распространенность (prevalence) составила 301,2 пациента на млн населения. При этом инцидентность (incidence rate) за **2015 год** составила 58,2 пациента на млн населения (всего 8529 человек) [39].

Плотность инцидентности ("incidence density"), в свою очередь, позволяет оценить средний риск события (исхода) в случае, если время наблюдения за каждым из субъектов существенно различается.

Заключение

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту оценок ОШ и ОР, каждая из них обладает особен-

ностями интерпретации. Необходимо владеть базовыми знаниями об особенностях ОШ и ОР, чтобы адекватно и в полной мере овладеть информацией, приводимой в научных публикациях и использовать ее в клинической практике.

Автор не имеет конфликта интересов

The author declares no conflict of interest

Список литературы

1. *Knol M.J., Duijnhoven R.G., Grobbee D.E. et al.* Potential misinterpretation of treatment effects due to use of odds ratios and logistic regression in randomized controlled trials. *PLoS One*. 2011;6(6):e21248.
2. *Janani L., Mansournia M.A., Nourijeylani K. et al.* Statistical Issues in Estimation of Adjusted Risk Ratio in Prospective Studies. *Arch Iran Med*. 2015 Oct;18(10):713-9. DOI: 0151810/AIM.0012.
3. *Nurminen M.* To use or not to use the odds ratio in epidemiologic analyses? *Eur J Epidemiol*. 1995;11(4):365-71.
4. *McNutt L.A., Wu C., Xue X. et al.* Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol*. 2003;157(10):940-3.
5. *Guyatt G.H., Oxman A.D., Santesso N. et al.* Grade guidelines 12. Preparing summary of findings tables? binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012; 69: 158-172.
6. *Deeks J.J., Higgins J.P.T., Altman D.G.* Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. The Cochrane Collaboration; 2011.
7. *Balasubramanian H., Ananthan A., Rao S. et al.* Odds ratio vs risk ratio in randomized controlled trials. *Postgrad Med*. 2015; 127(4):359-67. DOI: 10.1080/00325481.2015.1022494.
8. *Shrier I., Steele R.* Understanding the relationship between risks and odds ratios. *Clin J Sport Med*. 2006; 16(2):107-10.
9. *Рубанович А.В., Хромов-Борисов Н.Н.* Теоретический анализ показателей предсказательной эффективности бинарных генетических тестов. *Экологическая генетика*. 2013; 11(1): 77-90.
10. *Rubanovich A.V., Khromov-Borisov N.N.* Theoretical analysis of the predictability indices of the binary genetic tests. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*. 2013; 11(1): 77-90.
10. *Huang P.P., Shu D.H., Su Z. et al.* Association between lifestyle, gender and risk for developing end-stage renal failure in IgA nephropathy: a case-control study within 10 years. *Ren Fail*. 2019;41(1):914-920. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1635029.
11. The portal for rare diseases and orphan drugs. [Internet] <https://www.orpha.net/>
12. IDF Diabetes Atlas – ed 8 (Database on the Internet) 2017. [Internet] <http://www.idf.org/>
13. *Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P. et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375(9733):2215-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
14. *Зулькарнаев А.Б., Фоминых Н.М., Карданахи-*

ивили З.Б. Сосудистый доступ и выживаемость пациентов на гемодиализе: особенности причинно-следственной связи. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019;21(2):49-58. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-49-58.

Zulkarnaev A.B., Fominykh N.M., Kardanakhishvili Z.B. Vascular access and survival of patients with hemodialysis: features of cause-effect relationship. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2019;21(2):49-58. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-49-58

15. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. Нефрология и диализ. 2015; 17(3, приложение): 5-111. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.

Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 1998-2013 Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]. 2015; 17 (3, supplement): 5-111. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.

16. European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015. 2017; [Internet] <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2015.pdf>

17. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report. Volume 2 – End-stage Renal Disease (ESRD) in the United States: 1 • Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities 2016; [Internet] <https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx>

18. Zhang J., Yu K.F. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. JAMA. 1998;280(19):1690-1.

19. Buraczynska M., Zukowski P., Wacinski P. et al. Chemotactic cytokine receptor 5 gene polymorphism: relevance to microvascular complications in type 2 diabetes. Cytokine. 2012 May;58(2):213-7. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.01.007.

20. Parving H.H., Lewis J.B., Ravid M. et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. Kidney Int. 2006; 69(11):2057-63.

21. Grant R.L. Converting an odds ratio to a range of plausible relative risks for better communication of research findings. BMJ. 2014;348:f7450. DOI: 10.1136/bmj.f7450.

22. Sanghavi K., Brundage R.C., Miller M.B. et al. Genotype-guided tacrolimus dosing in African-American kidney transplant recipients. Pharmacogenomics J. 2017; 17(1):61-68. DOI: 10.1038/tpj.2015.87.

23. Jacobson P.A., Schladt D., Oetting W.S. et al. Lower calcineurin inhibitor doses in older compared to younger kidney transplant recipients yield similar troughs. Am J Transplant. 2012;12(12):3326-36. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04232.x.

24. Peeters L.E.J., Andrews L.M., Hesselink D.A. et al. Personalized immunosuppression in elderly renal transplant recipients. Pharmacol Res. 2018;130:303-307. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.02.031.

25. Kievit R.A., Frankenhuys W.E., Waldorp L.J. et al. Simpson's paradox in psychological science: a practical guide. Front

Psychol. 2013;4:513. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00513..

26. Hanley J.A., Thriault G. Simpson's paradox in meta-analysis. Epidemiology. 2000;11(5):613-4.

27. Altman D.G., Deeks J.J. Meta-analysis, Simpson's paradox, and the number needed to treat. BMC Med Res Methodol. 2002;2:3.

28. Gofrit O.N., Zorn K.C., Steinberg G.D. et al. The Will Rogers phenomenon in urological oncology. J Urol. 2008;179(1):28-33.

29. Albertsen P.C., Hanley J.A., Barrons G.H. et al. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. J Natl Cancer Inst. 2005;97(17):1248-53.

30. Wacholder S. Binomial regression in GLIM: estimating risk ratios and risk differences. Am J Epidemiol. 1986;123(1):174-84.

31. Sangmuang P., Luksiri A., Katip W. Factors Associated with Mortality in Immunocompetent Patients with Hospital-acquired Pneumonia. J Glob Infect Dis. 2019;11(1):13-18. DOI: 10.4103/jgid.jgid_33_18.

32. Park S.H., Jeong M.H., Park I.H. et al. Effects of combination therapy of statin and N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol. 2016;212:100-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.009.

33. Shah P.K., Yan P.L., Daww C.A. et al. Emergency Department Switching and Duplicate Computed Tomography Scans in Patients With Kidney Stones. Urology. 2018;114:41-44. DOI: 10.1016/j.urology.2018.01.013.

34. Muduma G., Odeyemi I., Smith-Palmer J. et al. Budget impact of switching from an immediate-release to a prolonged-release formulation of tacrolimus in renal transplant recipients in the UK based on differences in adherence. Patient Prefer Adherence. 2014;8:391-9. DOI: 10.2147/PPA.S60213.

35. Muduma G., Shaw J., Hart W.M. et al. Cost utility analysis of immunosuppressive regimens in adult renal transplant recipients in England and Wales. Patient Prefer Adherence. 2014;8:1537-46. DOI: 10.2147/PPA.S69461.

36. Yang Y., George K.C., Luo R. et al. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. BMC Nephrol. 2018;19(1):374. DOI: 10.1186/s12882-018-1161-5.

37. Shang W., Li L., Ren Y. et al. History of kidney stones and risk of chronic kidney disease: a meta-analysis. PeerJ. 2017;5:e2907. DOI: 10.7717/peerj.2907.

38. Crowley M.J., Diamantidis C.J., McDuffie J.R. et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2017;166(3):191-200. DOI: 10.7326/M16-1901.

39. Томилина Н.А., Андрусов А.М., Перегудова Н.Г. и соавт. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, часть первая. Нефрология и диализ. 2017; 19(4, приложение):1-95. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.

Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G. et al.

Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010-2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society", Part 1. Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]. 2017; 19(4, supplement):1-95. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95

Дата получения статьи: 22.07.2019

Дата принятия к печати: 12.11.2019

Submitted: 22.07.2019

Accepted: 12.11.2019