

мало бізнесу Нарощування обсягу виробництва послуг здійснюється не через використання новітніх технологій, на які бракує коштів, а через залучення додаткової робочої сили. Все це унеможливує сталий розвиток сфери послуг як важливої складової економіки України. Проте внутрішня політика діяльності підприємств сфери послуг та-

кож підлягає удосконаленню. Цим підприємствам необхідно підвищувати якість послуг і приводити її у відповідність до ціни, вдосконалювати технології виробництва послуг, залучати міжнародний досвід, шукати можливості виходу на закордонні ринки послуг.

Список використаних джерел

1. Сыроежин И. М. Совершенствование системы показателей эффективности и качества / И. М. Сыроежин. – М. : Экономика, 1980. – 192 с.
2. Социальная статистика : [учеб.] / под ред. И. И. Елисеевой. – М. : Финансы и статистика, 1997. – 416 с.
3. Герасименко С. С. Статистика якості вищої освіти в Україні: до постановки проблеми / С. С. Герасименко, В. С. Герасименко // Статистика України. – 2014. – № 3. – С. 26–30.
4. Козарезенко Л. В. Соціально-економічна нормаль як індикатор внутрішньої ефективності освітньої сфери України / Л. В. Козарезенко // Актуальні проблеми економіки. – 2009. – № 7. – С. 58–62.
5. Методологічні положення з організації державних статистичних спостережень щодо обсягів реалізованих послуг. – К. : Державна служба статистики України, 2014. – 13 с.
6. Сидорова А. В. Міжнародна статистика : [підруч.] / А. В. Сидорова, Я. В. Кіосак. – Донецьк : Капштан, 2013. – 384 с.
7. Офіційний сайт Державної служби статистики України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.ukrstat.gov.ua/>
8. Статистичний щорічник України за 2013 рік : [стат. зб.] / за ред. О. Г. Осауленка ; Державна служба статистики України. – К. : ДП “Інформ.-аналіт. агентство”, 2014. – 533 с.
9. Сидорова А. В. Структурні трансформації в сфері послуг // Структурні реформи економіки: світовий досвід, інститути, стратегії для України : [монографія] / А. В. Сидорова, І. В. Панасенко. – Тернопіль : Економічна думка ТНЕУ, 2011. – С. 399–406.

Посилання на статтю:

Панасенко І. В. Соціально-економічна нормаль як індикатор ефективності функціонування сфери послуг / І. В. Панасенко // Статистика України. – 2015. – № 4. – С. 30–36.

УДК 311.214:615.036:616.98:616–006.52

Л. О. Яценко,

кандидат економічних наук,
старший науковий співробітник, завідувач відділу,
E-mail: lud_ya@ukr.net;

М. В. Леснікова,

кандидат економічних наук,
старший науковий співробітник, завідувач відділу,
E-mail: conversat@bigmir.net;
НДІ статистичних досліджень

Методологічні основи мета-аналізу на прикладі результатів клінічних досліджень

Описано процедуру реалізації мета-аналізу у програмних забезпеченнях RevMan та Comprehensive meta-analysis на прикладі клінічних досліджень, а саме ефективності використання лікарського засобу Протефлазид® при лікуванні папіломавірусної інфекції. У результаті мета-аналізу доведена висока ефективність застосування зазначеного препарату для лікування пацієнтів з патологіями шийки матки та уrogenітальними патологіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією.

Ключові слова: мета-аналіз, відношення шансів, гетерогенність, модель фіксованих ефектів, модель випадкових ефектів, Forest plot, Funnel plot.

Л. А. Яценко,

кандидат экономических наук,
старший научный сотрудник, заведующая отделом;

М. В. Лесникова,

кандидат экономических наук,
старший научный сотрудник, заведующая отделом;
НИИ статистических исследований

Методологические основы мета-анализа на примере результатов клинических исследований

Описана процедура реализации мета-анализа в программном обеспечении RevMan и Comprehensive meta-analysis на примере клинических исследований, а именно эффективности использования лекарственного средства Протефлазид® при лечении папилломавирусной инфекции. В результате мета-анализа доказана высокая эффективность применения этого препарата для лечения пациентов с патологиями шейки матки и урогенитальными патологиями, обусловленными папилломавирусной инфекцией.

Ключевые слова: мета-анализ, отношение шансов, гетерогенность, модель фиксированных эффектов, модель случайных эффектов, Forest plot, Funnel plot.

L. O. Yaschenko,

PhD in Economics,
Senior Researcher, Department Head;

M. V. Lyasnikova,

PhD in Economics,
Senior Researcher, Department Head;
Research Institute of Statistical Studies

Methodological Framework for Meta-Analysis: the Case of Clinical Studies

Meta-analysis is a statistical analysis summing up data from several analogous studies. Meta-analysis may combine, mathematically, two or more studies aimed at testing the same hypothesis. Its advantages include the increased statistical capacity of a study, entailing a higher accuracy of the measured effect of an analyzed parameter, and its cost-effectiveness.

The purpose of the study is to outline the meta-analysis framework and demonstrate its implementation by use of data from clinical research: use of the medical drug Proteflazid® in medical treatment of papillomavirus infection. The meta-analysis covered 8 studies “occurrence – control”. In general, 539 patients with pathologies of cervix and urogenital pathologies caused by papillomavirus infection, and 498 patients of the control group were studied.

The meta-analysis is conducted on the basis of the three indicators:

1. Frequency of recurrences of condylomatous diseases.
2. Frequency of detection of human papilloma (HP) using the method of polymerase chain reaction (PCR).
3. Frequency of disappearance (essential decrease) of HP replication using PCR method.

Z-criterion of Fisher is used to measure statistical significance of the combined ratio of chances. The heterogeneity of the set of data from a separate study is measured using the test on heterogeneity. The criterion χ^2 is used to evaluate the heterogeneity between the studies. $P < 0.05$ indicates on a statistically significant heterogeneity. Also, heterogeneity effects are measured by I^2 -test, which is the ratio of the variability of the studies more favorable to the heterogeneity than to the chances. When a result is significant, χ^2 of the criterion ($P < 0.05$) or the result of I^2 -test is higher than 50%, which indicates on the existence of a heterogeneity between the studies, and for this case the model of random effects (DerSimonian – Lerd method) is chosen. Otherwise, the model of fixed effects (Mantel – Haenszel model) is used. Also, the sensitivity analysis is made, to measure the quality and the coherence of results by skipping each study in the analysis. Funnel plot is used to measure the biasness of publications. The two software packages (RevMan and Comprehensive meta-analysis) are used to provide for reliability and accuracy of results; the results produced are the same.

The analysis shows that the probability of frequency of recurrence of condylomatous diseases in the main group is 5.5 times lower than in the control group; the probability of frequency of HP detection by PCR method in the main group is 6.7 times lower than in the control group; the probability of frequency of disappearance (essential decrease) of HP replication by PCR method in the main group is 4.7 times higher than in the control group. It can be concluded that the conducted meta-analysis shows high effectiveness of the medi-

cal drug Proteflazid® for medical treatment of patients with pathologies of cervix and urogenital pathologies caused by papilloma virus infection.

Key words: meta-analysis, ratio of chances, heterogeneity, model of fixed effects, model of random effects, Forest plot, Funnel plot.

Мета-аналіз – статистичний аналіз, що узагальнює дані декількох подібних досліджень в єдиний результат для перевірки наукової гіпотези (однієї чи декількох). Цей підхід, реалізований при проведенні досліджень у медичній сфері, дозволяє оцінити ефективність лікування або лікарського засобу на значно більшій вибірці, ніж в окремому випадку [1].

До безперечних переваг мета-аналізу належать можливість збільшення статистичної потужності дослідження, а отже, точності оцінки ефекту параметра, що аналізується, а також відносно невисока вартість і оперативність проведення. Коректно виконаний мета-аналіз передбачає використання строго наукових принципів (включаючи перевірку будь-якої наукової гіпотези, чіткий виклад методів, що застосовувалися при мета-аналізі, в тому числі статистичних, докладний виклад і обговорення результатів аналізу, а також висновків, що впливають з нього) для зменшення ймовірності випадкових і систематичних помилок. Подібний підхід забезпечує відтворюваність і об'єктивність отриманих результатів. Встановлено, що постійно оновлювані мета-аналізи дозволяють істотно скоротити час між науковим відкриттям і широким впровадженням його результатів у практику.

Спершу розробка методу мета-аналізу була тісно пов'язана з запитами науки і практики в медицині. Саме в цій галузі особливо висока ціна прийнятих рішень, пов'язаних з необхідністю узагальнення різних результатів, які часто навіть суперечать один одному. На самому початку ХХ ст. К. Пірсоном було виконано фактично перше мета-аналітичне дослідження, присвячене вивченню ефективності вакцинації від віспи, в ході якого

застосовувалася нова для того часу техніка підрахунку середніх і зважених середніх коефіцієнтів кореляції [2]. Проте популярність цей підхід набув тільки наприкінці ХХ ст., коли з'явилася необхідність у методах синтезу величезної кількості інформації, що генерується щорічно в таких сферах, як медицина і психологія.

Сам термін “мета-аналіз” уперше був використаний 21 квітня 1976 р. у доповіді Дж. Гласа – президента Американської асоціації досліджень у галузі освіти [3]. Методологічні засади мета-аналізу представлено в роботах [4–6].

Мета статті – викласти основи проведення мета-аналізу та продемонструвати його реалізацію на даних клінічних досліджень, а саме ефективності застосування лікарського препарату Протефлазид® при лікуванні папіломавірусної інфекції.

На рис. 1 представлені основні етапи проведення мета-аналізу [7]. Перед початком власне проведення мета-аналізу надзвичайно важливо визначити його мету, критерії включення і виключення з аналізу оригінальних досліджень, стратегію пошуку публікацій, що стосуються теми аналізу, методику отримання даних з оригінальних досліджень (публікацій), тип статистичного аналізу (включаючи, за необхідності, проведення аналізу в окремих підгрупах) і методи оцінки якості виконання первинних досліджень (публікацій).

Об'єднання даних для аналізу. За основний показник оцінки ефективності об'єднання досліджень обрано *OR* – відношення шансів (Odd Ratio), що демонструє, чи відрізняються (і наскільки) характеристики основної групи від контрольної. Для визначення *OR* будується допоміжна таблиця (табл. 1).

Таблиця 1

Допоміжна таблиця для визначення відношення шансів

Групи	Кількість осіб без ефекту	Кількість осіб з ефектом	Розмір вибірки	Частоти	Шанси
Контрольна група	<i>a</i>	<i>b</i>	$N_0 = a + b$	$p_0 = \frac{b}{N_0}$	$\frac{b}{a}$
Основна група	<i>c</i>	<i>d</i>	$N_1 = c + d$	$p_1 = \frac{d}{N_1}$	$\frac{d}{c}$

Формула для розрахунку відношення шансів:

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{p_1 \cdot (1 - p_0)}{p_0 \cdot (1 - p_1)}$$



Рис. 1. Алгоритм проведення мета-аналізу

Якщо $OR = 1$, то ефекту немає; $OR > 1$ або $0 < OR < 1$ – ефект є, причому чим даліше від одиниці, тим він сильніший.

Мета мета-аналізу – виявлення, вивчення і пояснення відмінностей у подібних результатах досліджень унаслідок наявності гетерогенності, тобто статистичної неоднорідності даних. Джерелами гетерогенності результатів різних досліджень є дисперсія всередині досліджень (через випадковість відхилень результатів від істинного фіксованого значення ефекту), а також дисперсія між дослідженнями (через відмінності між вибірками різних досліджень за характеристиками хворих, захворювань і втручань, які призводять до різних ефектів) [8].

Модель фіксованих ефектів припускає, що дисперсія між дослідженнями близька до нуля, кожному з досліджень приписується статистична вага, обернено пропорційна до дисперсії результату цього дослідження (це дозволяє застосовувати метод Mantel – Haenszel). Модель випадкових ефектів передбачає різну ефективність втручання в різних дослідженнях (при такому аналізі застосовується метод DerSimonian і Laird).

Для перевірки неоднорідності використовується критерій χ -квадрат. Значення $P < 0,05$ вказує на статистично значущу гетерогенність. Також кількісно ефекти неоднорідності оцінюються за допомогою I^2 -тесту. Якщо його результат більше за 50%, це вказує на існування неоднорідності серед досліджень. При виявленні неоднорідності вибирається модель випадкових ефектів, у разі однорідності – модель фіксованих ефектів.

Для визначення статистичної значущості об'єднаних відношень шансів використовується Z-критерій Фішера, при цьому $P < 0,05$ вказує на статистично значущий ефект.

Аналіз результатів за допомогою графіка Forest plot. Назва діаграми інформує про те, яке саме порівняння відображається, а також який саме тип результату оцінюється в кожному з досліджень. Вертикальна лінія посередині ($OR = 1$) відповідає ситуації, коли показники в основній та контрольній групах не відрізняються. Відмітка кожного конкретного дослідження має тим більший розмір, чим більше статистична вага (Weight, %) цього дослідження в загальному пулі. Горизонтальні лінії (“вуса”) біля позначки кожного дослідження відображають його довірчий інтервал (95% CI). Відмітка “ромбик” – це об'єднаний підсумок, причому довжина діагоналі ромбика відображає об'єднану оцінку 95% CI.

За показниками горизонтальної шкали оцінюється ефект по основній групі порівняно з контрольною. Область зліва від вертикалі відповідає зменшенню відношень шансів в основній групі в порівнянні з контрольною, відповідно область праворуч від вертикалі – збільшенню відношень шансів.

Аналіз чутливості. Для перевірки ступеня надійності висновків мета-аналізу необхідно додатково проводити аналіз чутливості. Залежно від конкретної ситуації для цього використовується декілька різних методів, наприклад: а) включення і виключення з мета-аналізу досліджень, виконаних на низькому методологічному рівні; б) зміна параметрів даних, що відбираються з кожного дослідження; в) виключення з мета-аналізу найбільш великих досліджень. Якщо величина ефекту того чи іншого аналізованого втручання при аналізі чутливості суттєво не змінюється, то є підстави вважати, що висновки первинного мета-аналізу доволі обґрунтовані.

Оцінка необ'єктивності публікацій. З цією метою використовується Funnel plot (“графік-воронка”). За його допомогою проводиться аналіз наявності зміщення оцінки (SE), пов'язаної з упередженістю опублікування досліджень (publication bias), яка проявляється, наприклад, у тому, що роботи з вираженим ефектом частіше подаються авторами та приймаються редакторами до друку. За відсутності зсуву найбільш “надійні” дослідження (тобто виконані на великих вибірках, а отже, з мінімальними значеннями SE) повинні бути розташовані поблизу середнього значення SE , а менш “надійні” – рівномірно по обидві сторони від середнього, створюючи воронкоподібний розподіл. Чим вужчим є довірчий інтервал для конкретного дослідження, тим точніше його оцінка ефекту лікування і тим вище розташовується на діаграмі відмітка цього дослідження. Відхилення від воронкоподібного розподілу вказує на наявність систематичної помилки у вибірці досліджень.

Перейдемо до конкретного прикладу проведення мета-аналізу клінічних досліджень. Його мета – оцінити ефективність застосування препарату Протефлазид® для лікування пацієнтів з патологіями шийки матки й уrogenітальними патологіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією.

Джерела даних. Був виконаний пошук інформації щодо клінічних досліджень, присвячених вивченню ефективності застосування препарату Протефлазид® при лікуванні папіломавірусної інфекції (далі – ПВІ) в Інтернеті за допомогою інформаційно-пошукових систем, а також у друкованих виданнях (журнали, збірники матеріалів конференцій, тез доповідей тощо). Публікації з клінічних досліджень, присвячені аналізу ефективності застосування препарату Протефлазид® у пацієнтів з патологіями шийки матки й уrogenітальними патологіями, зумовленими ПВІ, були надруковані в період 2002–2015 роки [9–27].

Критерії включення і виключення. Дослідження, що підлягають включенню в мета-аналіз, відповідають таким критеріям:

1. Дослідження здійснено за типом “випадок-контроль” і зосереджено на вивченні клінічної

ефективності препарату Протефлазид® при лікуванні пацієнтів з патологіями шийки матки й урогенітальними патологіями, зумовленими ПВІ.

2. Необхідно підтвердження клінічного діагнозу у всіх пацієнтів з патологіями шийки матки і урогенітальними патологіями, зумовленими ПВІ.

3. Опубліковані дані з оцінки ефективності препарату Протефлазид® є повними.

Критеріями виключення дослідження з мета-аналізу є такі:

1. Дослідження не відповідають типу “випадок-контроль” при оцінці клінічної ефективності препарату Протефлазид® для лікування пацієнтів з патологіями шийки матки й урогенітальними патологіями, зумовленими ПВІ.

2. Дублювання попередніх публікацій. Якщо було опубліковано більш ніж одне дослідження одного й того самого автора однієї й тієї ж серії випадків, у дослідження включалася остання публікація.

3. Дослідження на основі неповних даних.

4. Відсутня контрольна група.

5. Інформація являє собою мета-аналізи, систематичні аналізи, листи, огляди або редакційні статті.

Відповідно до вищенаведених критеріїв, у мета-аналіз були включені 8 досліджень типу “випадок-контроль” [13; 15; 19; 23; 26–29], 11 досліджень були виключені. Період публікації досліджень – 2002–2015 рр.

Відібрані дослідження охоплювали пацієнтів з патологіями шийки матки й урогенітальними патологіями, зумовленими ПВІ, при цьому 539 пацієнтам основної групи призначався препарат Протефлазид® перорально за схемою або у вигляді місцевих аплікацій та вагінальних тампонів, а 498 пацієнтам контрольної групи цей препарат не призначався. Як основний метод діагностики був використаний метод полімеразної ланцюгової реакції (далі – ПЛР).

Для мета-аналізу клінічних досліджень, які відображають результати ефективності застосування препарату Протефлазид® для лікування пацієнтів з патологіями шийки матки і урогенітальними патологіями, зумовленими ПВІ, було виділено три показника:

1. Частота рецидивів конділоматозних проявів.
2. Частота виявлення вірусу папіломи людини (далі – ВПЛ) за допомогою методу ПЛР.
3. Частота зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ за допомогою методу ПЛР.

Результати дослідження. На рис. 2 зображений Forest plot результатів мета-аналізу на основі виявлення відношення шансів частоти рецидивів конділоматозних проявів у основній (experimental) та контрольній (control) групах.

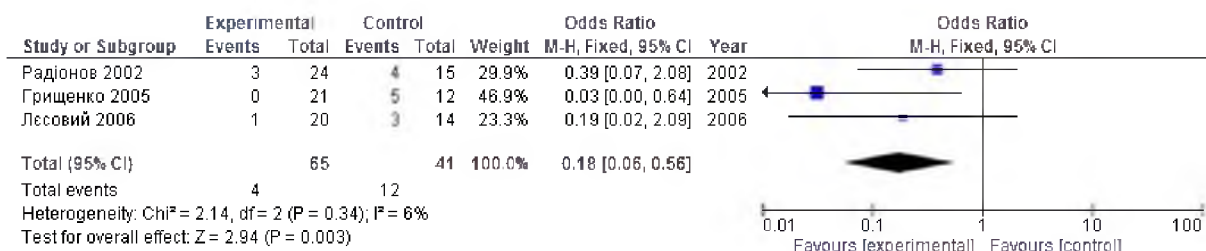


Рис. 2. Відношення шансів частоти рецидивів конділоматозних проявів за групами

Значення χ^2 -критерію ($P = 0,34$) і I^2 -тесту ($I^2 = 6\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрано модель з фіксованим ефектом. P -значення критерію Фішера ($P = 0,003$) демонструє значущість обраного ефекту. Значення відношення шансів ($OR = 0,18$) показує, що ймовірність частоти рецидивів конділоматозних про-

явів в основній групі у 5,5 раза нижче, ніж у контрольній. Найбільшу вагу має дослідження [13] (О. Грищенко та співавтори, 2005 р.). На рис. 3 зображений Forest plot результатів мета-аналізу на основі визначення відношення шансів частоти виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР у основній та контрольній групах.

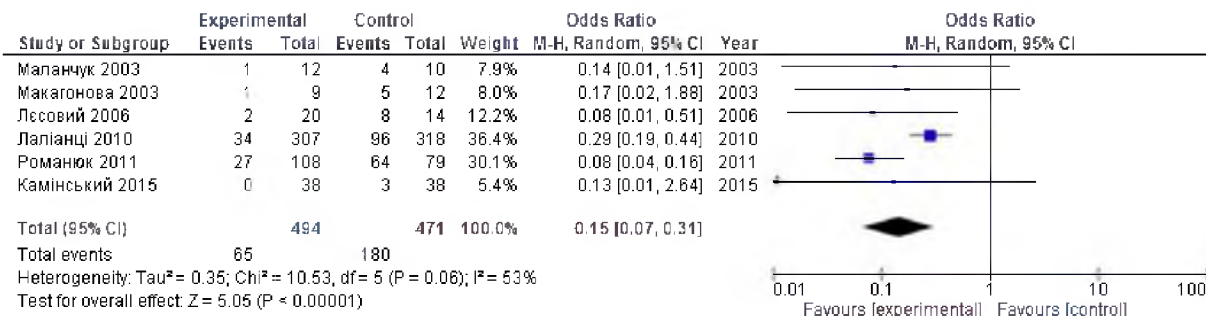


Рис. 3. Відношення шансів частоти виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР за групами

Значення χ^2 -критерію ($P = 0,06$) свідчить про однорідність, а значення I^2 -тесту ($I^2 = 53\%$) вказує на незначну неоднорідність даних досліджень, тому для надійності обрано модель з випадковим ефектом. P -значення критерію Фішера ($P = 0,00001$) демонструє значущість обраного ефекту. Згідно зі значенням відношення шансів ($OR = 0,15$), імовірність частоти виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР в основній групі у

6,7 раза нижче, ніж у контрольній. Найбільшу вагу серед досліджень мали роботи Е. Лаліанці [28] та М. Романюка [26].

На рис. 4 зображений Forest plot результатів мета-аналізу на основі виявлення відношення шансів частоти зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ за допомогою ПЛР у основній та контрольній групах.

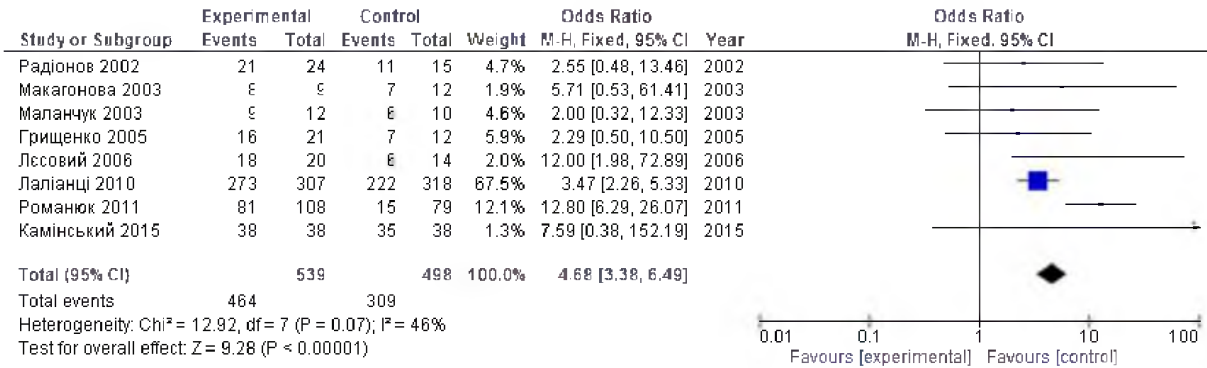


Рис. 4. Відношення шансів частоти зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ за допомогою ПЛР за групами

Значення χ^2 -критерію ($P = 0,07$) і I^2 -тесту ($I^2 = 46\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з фіксованим ефектом. P -значення критерію Фішера ($P = 0,00001$) демонструє значущість обраного ефекту. Величина відношення шансів ($OR = 4,68$) свідчить про те, що ймовірність частоти зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ за допомогою ПЛР в основній групі в 4,7 разів вище, ніж у контрольній. Найбільш вагомими тут також є дослідження представляють роботи Е. Лаліанці [28] та М. Романюка [26].

Аналіз чутливості. Цей аналіз був проведений таким чином, щоб оцінити вплив кожного окремого дослідження на об'єднані дані, опускаючи індивідуальні дослідження. Результати аналізу чутливості показали, що жодне окреме дослідження значно не вплинуло на об'єднані дані, що вказує на статистично надійні результати.

Оцінка необ'єктивності публікацій. З цією метою, як зазначено вище, було використано Funnel plot (рис. 5–7). Практично всі значення SE на рис. 5–7 знаходяться в межах воронки, що свідчить про відсутність систематичної помилки.

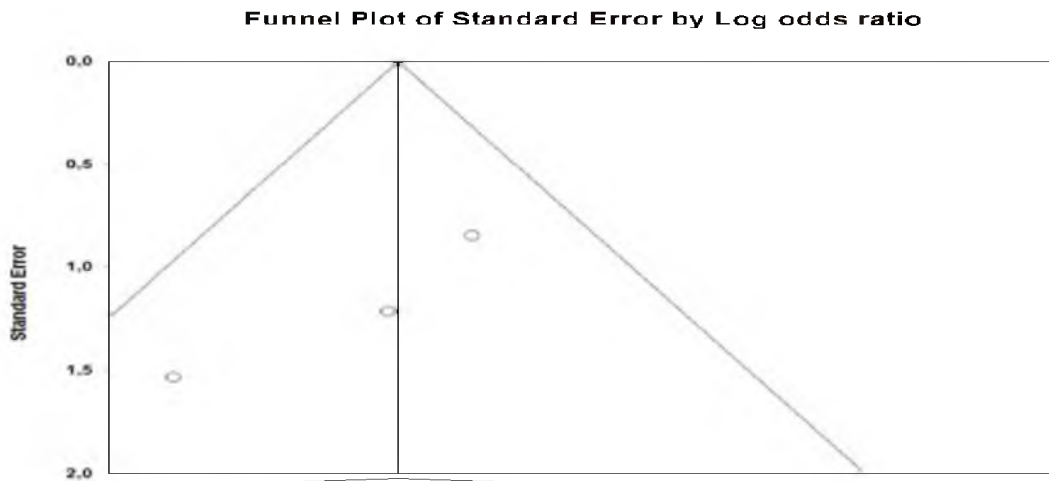


Рис. 5. Funnel plot для показника “Частота рецидивів конділоматозних проявів”

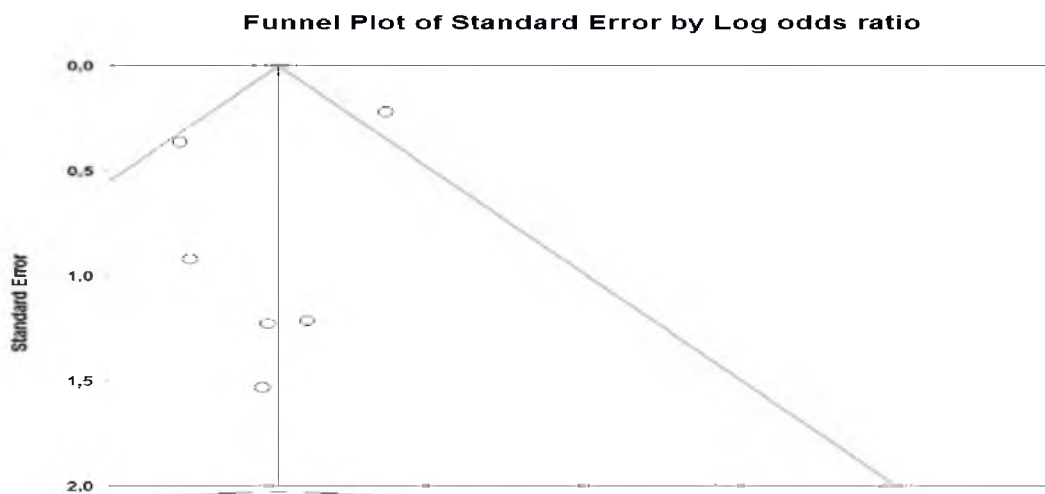


Рис. 6. Funnel plot для показника “Частота виявлення ВПЛ за допомогою методу ПЛР”

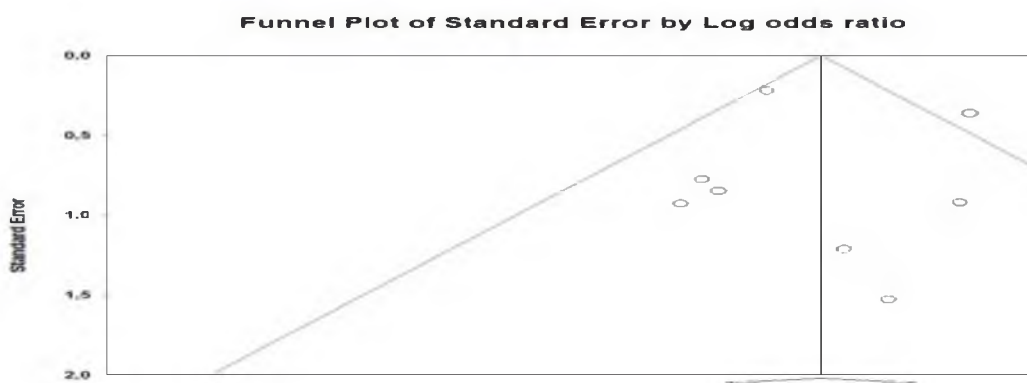


Рис. 7. Funnel plot для показника “Частота зникнення (істотного зменшення) реплікації ВПЛ за допомогою ПЛР”

Для забезпечення надійності й точності результатів було використано два програмних забезпечення (RevMan і Comprehensive meta-analysis), за якими отримані однакові результати.

Таким чином, проведений мета-аналіз свідчить про високу ефективність застосування препарату

Протефлазид® для лікування пацієнтів з патологіями шийки матки й уrogenітальними патологіями, зумовленими папіломавірусною інфекцією. Препарат Протефлазид® можна рекомендувати як ефективний противірусний засіб для лікування уrogenітальних захворювань, зумовлених ПВІ.

Список використаних джерел

1. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. – М. : Медиа Сфера, 1998. – 331с.
2. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics / K. Pearson // British Medical Journal. – 1904. – Vol. 3. – P. 1243–1246.
3. Glass G. V. Primary, secondary, and meta-analysis of research / G. V. Glass // Educational Researcher. 1976. Vol. 5. P. 3–8.
4. Baas M. A meta-analysis of 25 years of Mood-Creativity Research: hedonic tone, activation or regulatory focus? / M. Baas, C. K. W. De Dreu, B. A. Nijstad // Psychological Bulletin. – 2008. – Vol. 134. – P. 779–806.
5. Hedges L. V. Fixed- and random-effects models in meta-analysis / L. V. Hedges, J. L. Vevea // Psychological Methods. – 1998. – Vol. 3. – P. 486–504.
6. Johnson B. T. Comparison of three meta-analytic approaches / B. T. Johnson, B. Mullen, E. Salas // Journal of Applied Psychology. 1995. Vol. 80. P. 94–106.
7. Bero L. The Cochrane Collaboration: Preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects of health care / L. Bero, D. Rennie // Journal of the American Medical Association. – 1995. – № 274. P. 1935–1938.
8. Lau J. Quantitative synthesis in systematic reviews / J. Lau, J. P. A. Ioannidis, Ch. H. Schmid // Annals of Internal Medicine. – 1997. – № 127. – P. 820–826.

9. Вакуленко Г. А. Пути оптимизации лечения патологии шейки матки / Г. А. Вакуленко, Е. В. Коханевич, А. В. Базарная // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 50–52.
10. Галникіна С. О. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування патології шкіри та слизових оболонок у жінок з постоваріоектомічним синдромом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.10.10 “Акушерство та гінекологія” / О. С. Галникіна. – К., 2004. – 39 с.
11. Герасимова Т. В. Застосування Протефлазиду в комплексній терапії порушень менструального циклу, спричинених вірусною інфекцією / Т. В. Герасимова, О. М. Гопчук // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 76–79.
12. Годлевська Н. А. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазид у лікуванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією / Н. А. Годлевська, А. В. Старовір // Здоровье женщины. – 2012. – № 3 (69). – С. 80–83.
13. Грищенко О. В. Комплексная иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции у беременных // О. В. Грищенко, В. В. Бобрицкая, С. А. Пак // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2005. – С. 112–115.
14. Запорожан В. М. Застосування флавонових глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок / В. М. Запорожан, В. Г. Маричереда, Л. І. Дімчева // Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4 (12). – С. 93–104.
15. Застосування препарату Протефлазид у комплексному лікуванні дисплазій шийки матки на фоні папіломавірусної інфекції / Л. М. Маланчук, Т. В. Зайкова, В. М. Флехнер, Н. І. Багній // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 4 (33). – С. 77–78.
16. Кишакевич І. Т. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями / І. Т. Кишакевич // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 4 (33). – С. 58–60.
17. Кишакевич І. Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією / І. Т. Кишакевич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 2. – С. 116–118.
18. Кишакевич І. Т. Методика застосування препарату “Протефлазид” в терапії фонових захворювань шийки матки при папіломавірусній та герпетичних інфекціях [Електронний ресурс] / І. Т. Кишакевич, К. В. Кучеренко. – Режим доступу : <http://doktor-ua.com/medik/14658/index.html>
19. Макагонова В. В. Особливості перебігу передракових захворювань шийки матки у жінок та ефективності Протефлазиду в комплексі лікування / В. В. Макагонова, Н. Г. Корнієць, Н. О. Удовіка // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. – 2003. – С. 241–251.
20. Мониторинг шейки матки у беременных / Н. Н. Волошина, О. Ю. Петрова, Т. П. Кузнецова и др. // Здоровье женщины. – 2007. – № 2 (30). – С. 63–67.
21. Оцінка клінічної ефективності Протефлазиду в терапії хронічних запальних захворювань геніталій, ускладнених папіломавірусною інфекцією : Звіт про НДР (пром. жн.) / ДУ “Інститут урології НАМН України”, відділ сексопатології і андрології. – К., 2010. – 29 с.
22. Палійчук О. В. Клінічний досвід використання препарату Протефлазид у комплексному лікуванні хворих з початковими формами раку шийки матки / О. В. Палійчук // Здоровье женщины. – 2004. – № 2 (18). – С. 49–50.
23. Применение Протефлазида в комплексной терапии папилломавирусной инфекции / В. Г. Радионов, С. В. Шведюк, Ю. В. Семиряд и др. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 4. – С. 86–90.
24. Протефлазид в лечении папилломавирусных урогенитальных инфекций / Р. Б. Абдираимова, М. Е. Мамбетова, З. А. Абдурасимова и др. // Вестник ЮКГФА “Хабаршысы”. – 2013. – № 1 (62). – С. 129–131.
25. Протефлазид: специфическая активность в доклинических исследованиях и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека (систематический обзор) / В. В. Каминский, М. Н. Шалько, Л. И. Воробьева и др. // Здоровье женщины. – № 2 (99). – 2015. – С. 128–138.
26. Романюк М. Г. Использование Протефлазида для лечения папилломавирусной инфекции для мужчин / М. Г. Романюк, А. М. Корниенко, П. В. Аксенов // Здоровье мужчины. – 2011. – № 3. – С. 124–126.
27. Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид®, суппозитории производства ООО “Фармекс Групп” и препарата Протефлазид®, капли, производства ПАО “Фитофарм” у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной ин-

фекцией : Отчет о НИР / Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика. – К., 2015. – 78 с.

28. Лесовой В. Н. Эффективность препарата Протефлазид в комплексной терапии больных с урогенитальной папилломавирусной инфекцией / В. Н. Лесовой, Е. В. Яковлева // Здоровье мужчины. – 2006. – № 2. – С. 230–232.

29. Эффективность натуральных иммуномодуляторов в лечении заболеваний, вызванных онкогенными вирусами / Э. И. Лилианци, Н. Р. Сафронникова, Л. А. Редько, В. М. Мерабишвили // Современное состояние диагностики, лечения и реабилитации в онкогинекологии : материалы Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием (СПб., 2–3 сент. 2010). – СПб., 2010. – С. 57–60.

Посилання на статтю:

Ященко Л. О. Методологічні основи мета-аналізу на прикладі результатів клінічних досліджень / Л. О. Ященко, М. В. Леснікова // Статистика України. – 2015. – № 4. – С. 36–45.