

Типы эпидемиологических исследований



Аглиуллина Саида Тахировна

Доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, к.м.н.

saida.agliullina@kazangmu.ru



Казанский Государственный
Медицинский Университет

План лекции

1. Типы эпидемиологических исследований. Уровни достоверности источников
2. Дизайн когортного исследования
3. Дизайн исследования случай-контроль
4. Дизайн срезовых (одномоментных) исследований
5. Дизайн экспериментальных исследований

ПРЕДМЕТНАЯ ОБЛАСТЬ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ –
СОСТОЯНИЯ ИЛИ СОБЫТИЯ, СВЯЗАННЫЕ СО ЗДОРОВЬЕМ
HEALTH-RELATED STATES OR EVENTS

изучение заболеваний

- например, холеры, гриппа, пневмонии, ССЗ, ЗНО

изучение событий

- например, травм, самоубийств

изучение поведения и состояний, связанных со здоровьем

- например, физической активности, питания, использования ремней безопасности, предоставления и использования медицинских услуг

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЙ – ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ КОНКРЕТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРЕДУСМОТРЕННЫЕ ЕГО ПЛАНОМ

В зависимости от цели исследования:

- описательные
- аналитические

В зависимости от способа отбора пациентов в группы:

- рандомизированное
- нерандомизированное

В зависимости от времени проведения:

- поперечное
- продольное

В зависимости от общенаучного метода:

- наблюдательные
- экспериментальные

В зависимости от наличия изучаемых случаев (болезни, смерти и др.) к началу исследования:

- ретроспективное
- проспективное
- комбинированное

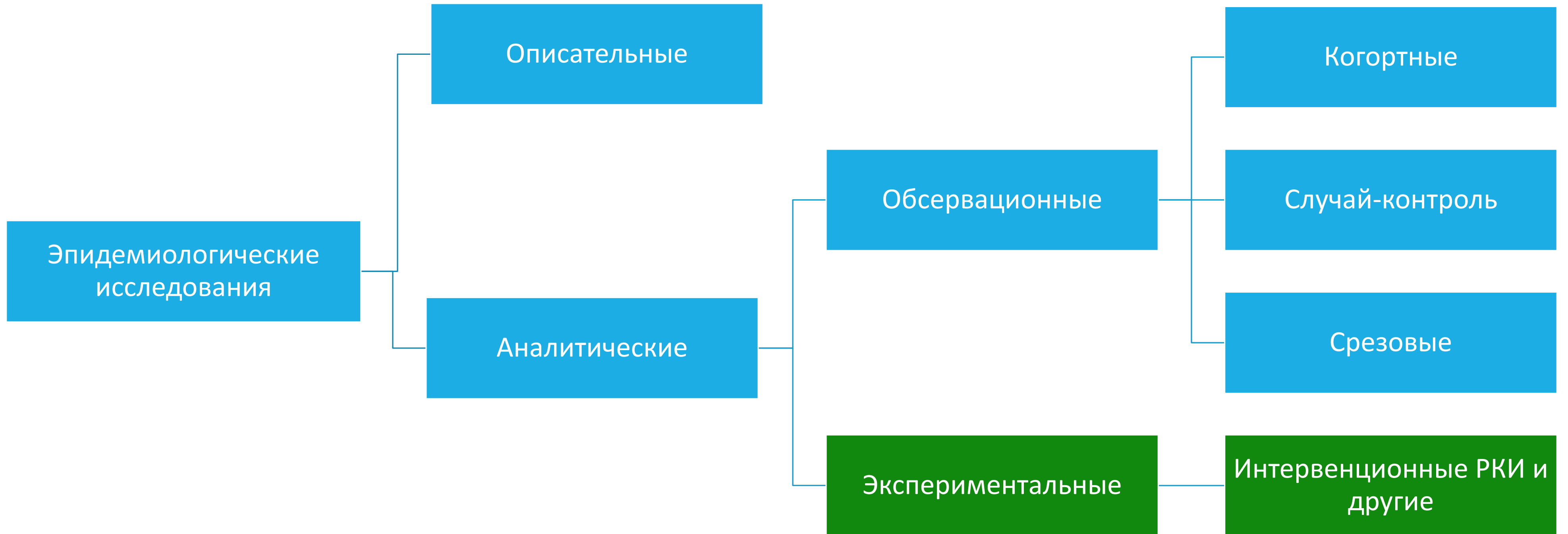
В зависимости от объема изучаемого явления:

- сплошное
- выборочное

В зависимости от направления поиска причинно-следственных связей:

- когортное
- случай-контроль

ТИПЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



УРОВНИ ДОСТОВЕРНОСТИ ИСТОЧНИКОВ



Казанский Государственный
Медицинский Университет



Источник: Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.)

ПОД ДИЗАЙНОМ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОНИМАЮТ



Способ обработки результатов

Способ оформления результатов

Порядок проведения

Метод визуализации данных

НАИМЕНЬШЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТЬЮ ОБЛАДАЮТ ВЫВОДЫ,
ПОЛУЧЕННЫЕ В ИССЛЕДОВАНИИ

Одномоментном

«Случай-контроль»

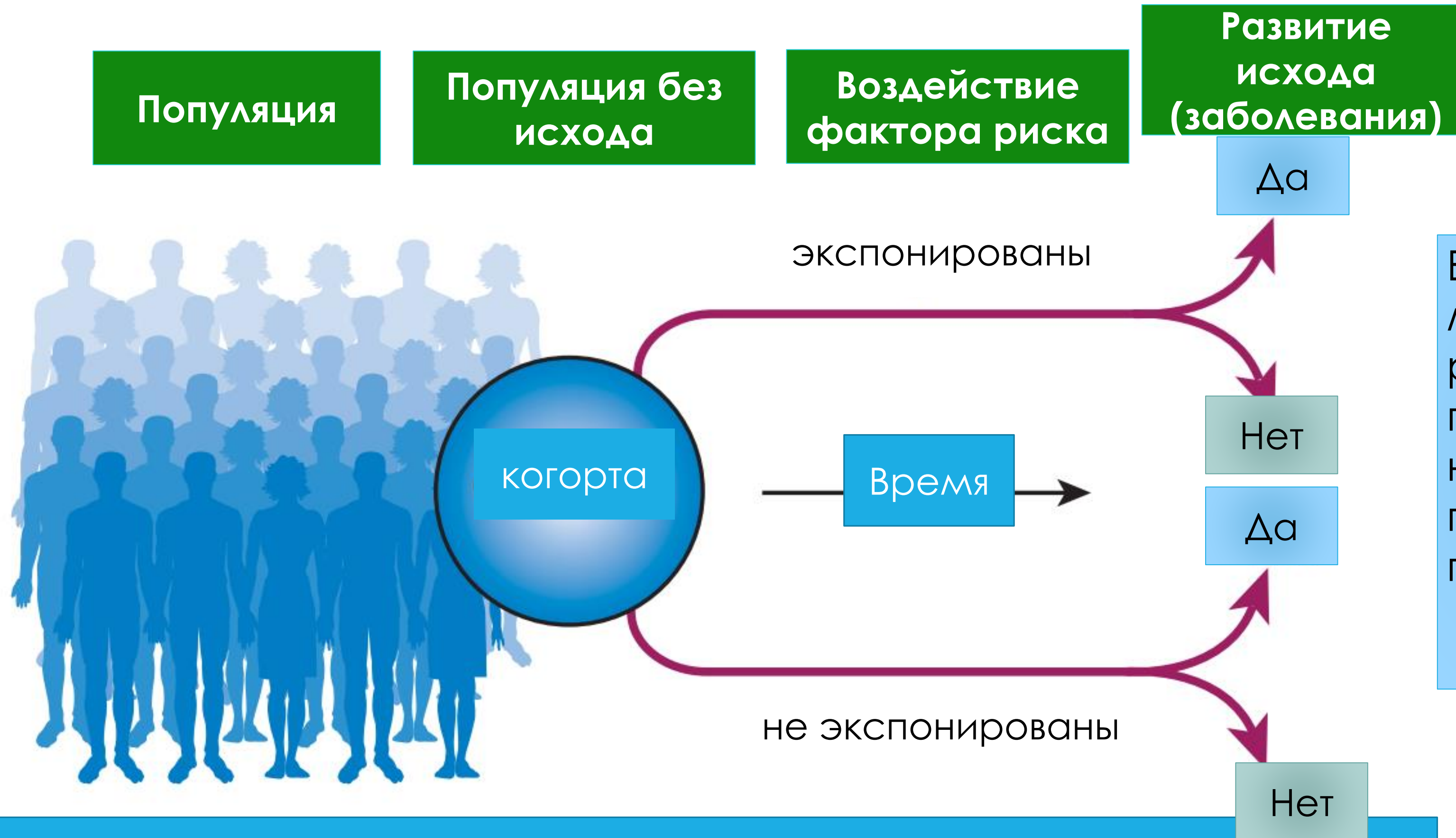
Когортном

Отдельных случаев



ДИЗАЙН КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ДИЗАЙН КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ



Выявление связи между причинами различных следствий происходит в направлении от предполагаемой причины к следствию

- от фактора риска к болезни

Причина (фактор риска) → следствие (исход-заболевание)

ПОКАЗАТЕЛИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

АБСОЛЮТНЫЙ РИСК (ИНЦИДЕНТНОСТЬ)

	Исход +	Исхода -	
Влияние фактора имеется	a	b	a + b
Влияние фактора отсутствует	c	d	c + d
	a + c	b + d	N = a + b + c + d

Re – риск исхода среди экспонированных

Rne – риск исхода среди неэкспонированных

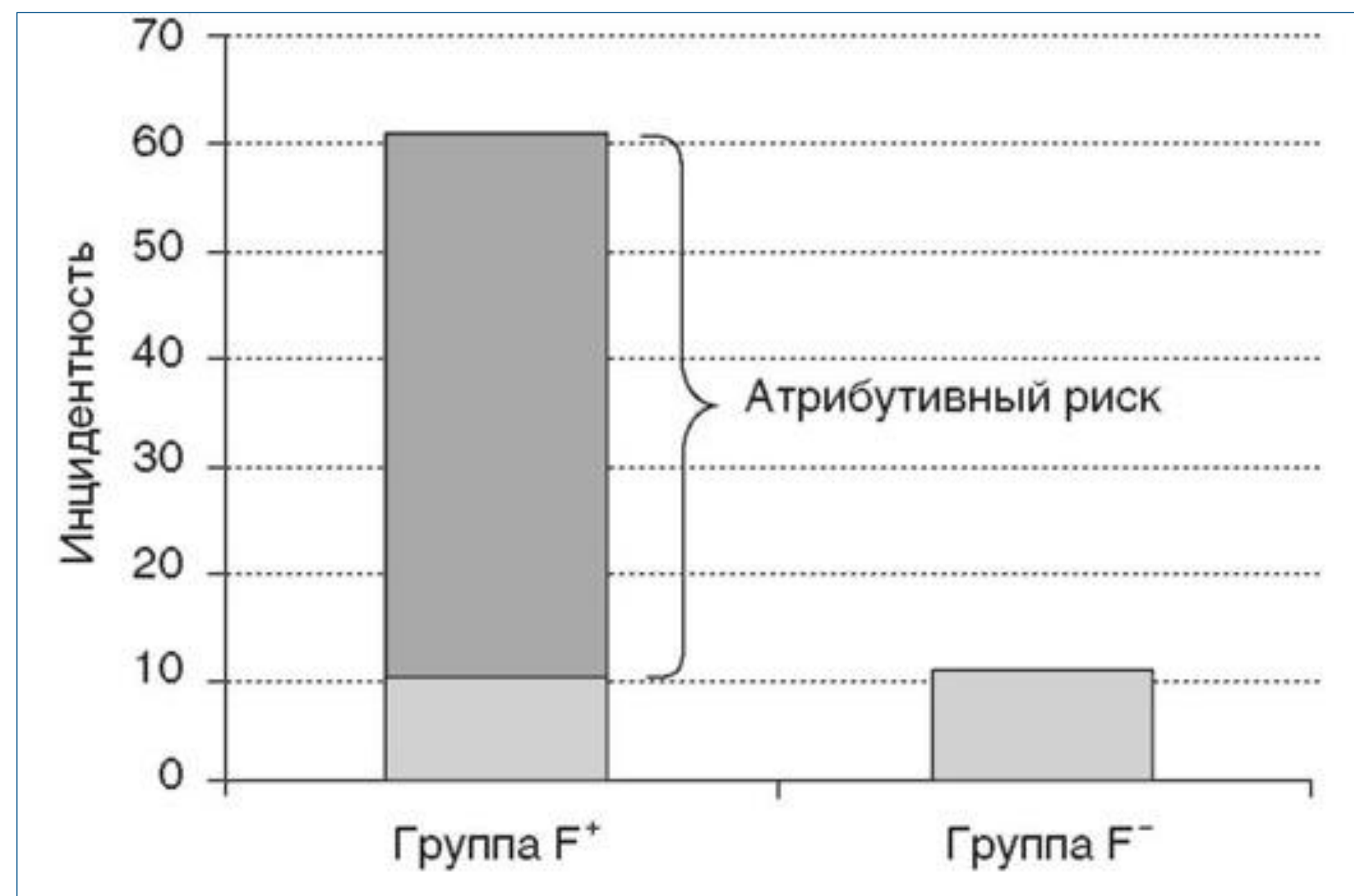
$$Re = a / a + b$$

$$Rne = c / c + d$$

Абсолютный риск = инцидентность

Атрибутивный риск (разница рисков, абсолютная разность рисков, добавочный риск)

Выражает и частоту, и долю избыточной заболеваемости, обусловленной влиянием фактора риска не только в группе риска, а во всей популяции, в которой рассеяны представители группы риска.



ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК (ОТНОШЕНИЕ РИСКОВ, ОТНОШЕНИЕ ИНЦИДЕНТНОСТЕЙ)

	Исход +	Исхода -	
Влияние фактора имеется	a	b	a + b
Влияние фактора отсутствует	c	d	c + d
	a + c	b + d	N = a + b + c + d

Относительный риск (RR) – отношение показателя инцидентности исхода в группе людей, подвергавшихся действию фактора риска, к показателю инцидентности исхода в равноценной группе людей, не подвергавшихся действию фактора риска.

Не используется в исследованиях «случай-контроль»!

Рассчитывается по формуле:

$$RR = \frac{Re}{Rne} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ RR

- $RR > 1.0$ – экспозиция ассоциируется с повышением риска (фактор является фактором риска заболевания)
- $RR = 1.0$ - экспозиция не влияет на риск
- $RR < 1.0$ – экспозиция ассоциируется со снижением риска (фактор является фактором профилактики заболевания)

ПРИМЕР ИССЛЕДОВАНИЯ:
ЧИСЛО НОВЫХ СЛУЧАЕВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ГОРОДЕ М
СРЕДИ ЖЕНЩИН 20-69 ЛЕТ ПРИ НАЛИЧИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ У НИХ
ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В 2000-2007 ГГ.



	АГ+	АГ-	Всего
Гиперхолестеринемия +	64	79	143
Гиперхолестеринемия -	219	815	1034
Всего	283	894	1177

Расчеты Re, Rne, RR:

Инцидентность в основной (Re) = 44,8%

Инцидентность в контрольной группе (Rne) = 21,2%

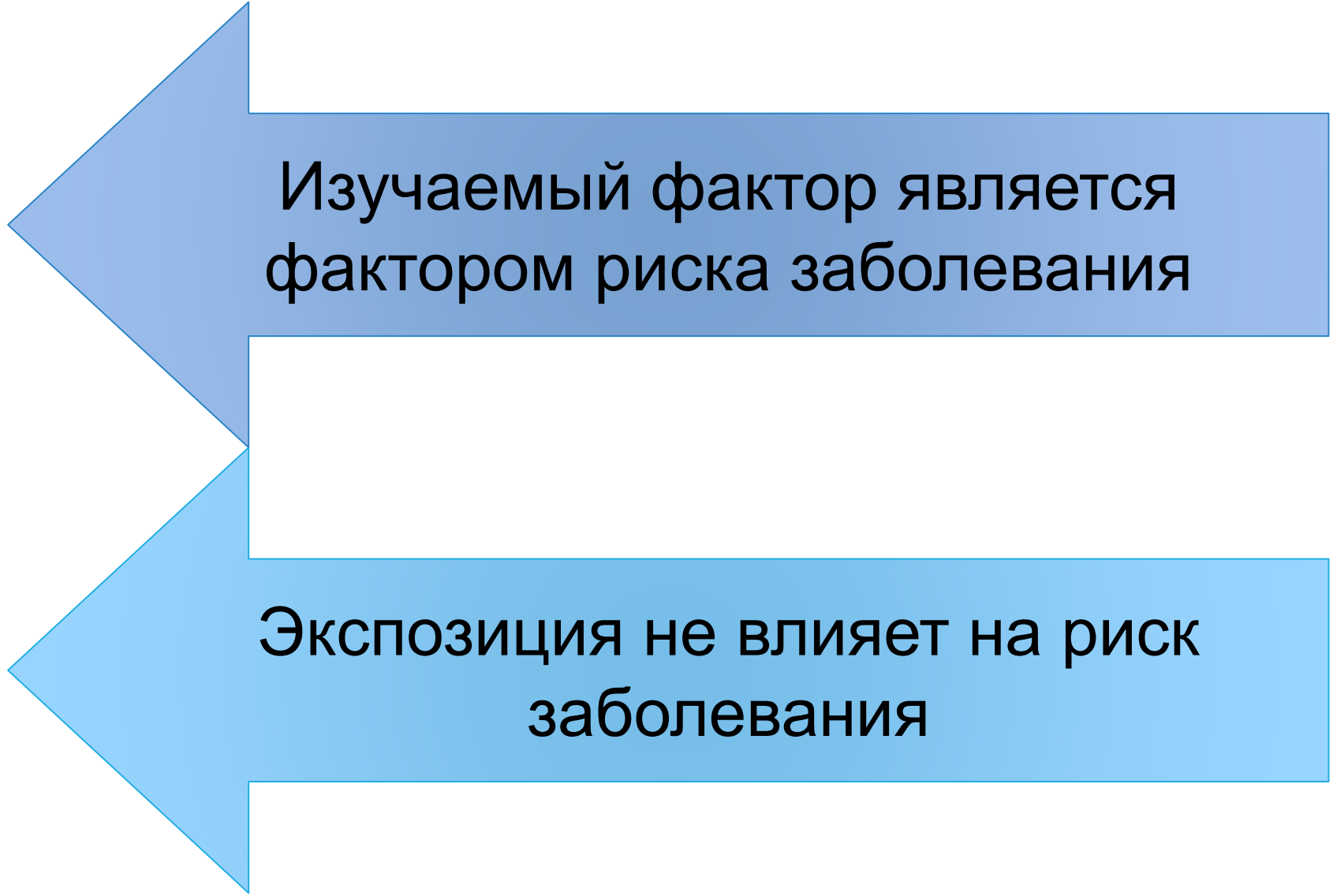
Относительный риск RR = 44,8%/21,2%=2,1

НЕОБХОДИМОСТЬ ОЦЕНКИ ДОВЕРИТЕЛЬНОГО ИНТЕРВАЛА

Оцените ДИ относительного RR:

RR = 2.12 (95%ДИ 1,69 -2,66)

RR = 2.12 (95%ДИ 0,86-7,97)



Исследуемый фактор является
фактором риска заболевания

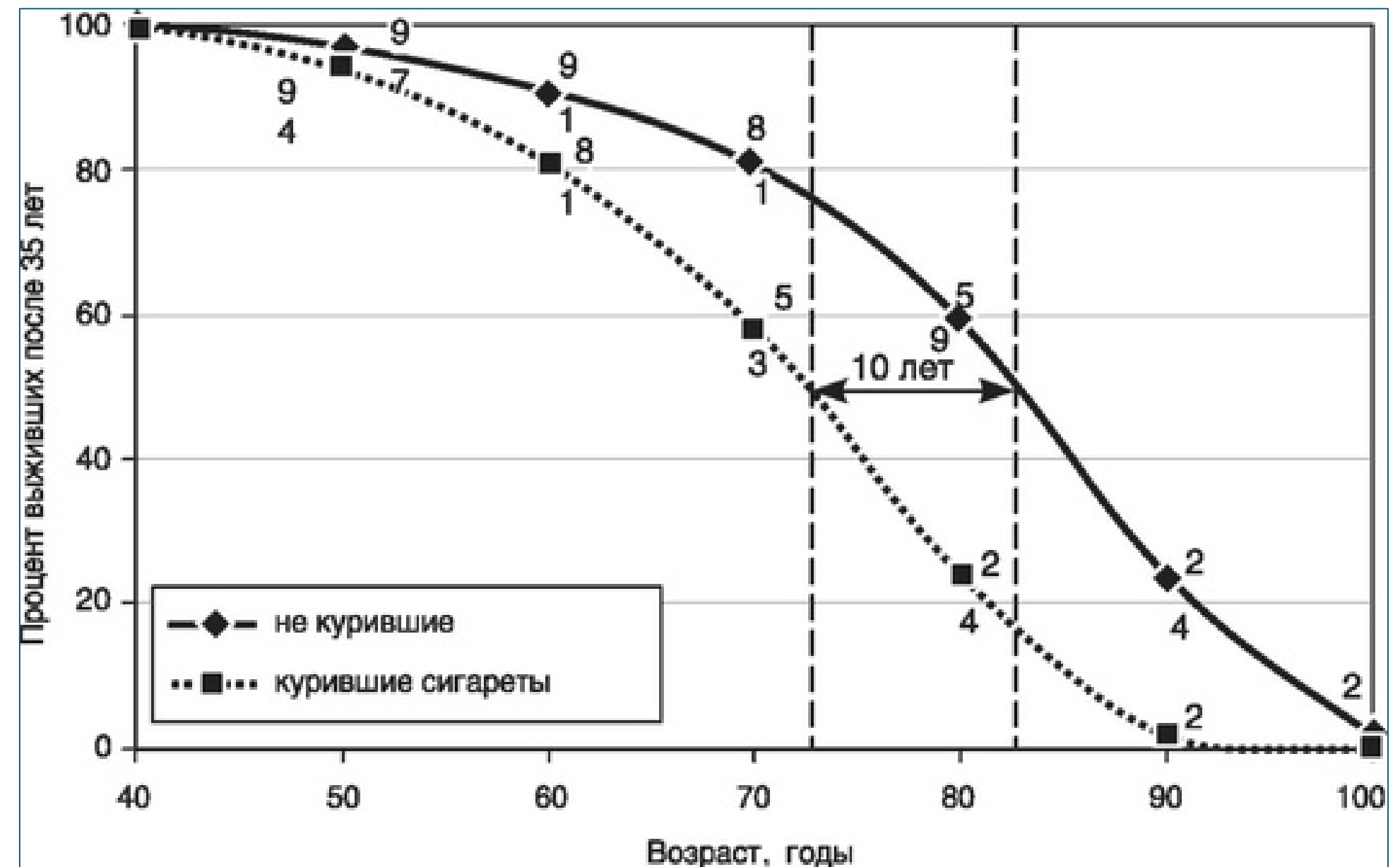
Экспозиция не влияет на риск
заболевания

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ В КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Анализ выживаемости – группа методов, позволяющих оценить зависимость вероятности наступления исхода от временного фактора.

Варианты исходов:

- смерть
- возникновение осложнения после операции
- возникновение заболевания
- выход на инвалидность
- наступление беременности и др.



Выживаемость продолжавших курить сигареты после 35 лет и не куривших в течение всей жизни среди британских врачей мужчин, родившихся в период с 1900 по 1930 г., в процентах живых в течение каждых следующих 10 лет жизни (исследование Ричарда Долла и Бредфорда Хилла)

ДОСТОИНСТВА КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- ✓ Возможность (и нередко единственная) получения достоверной информации об этиологии болезней, особенно в тех случаях, когда эксперимент невозможен.
- ✓ Единственный способ оценки показателей абсолютного, атрибутивного, относительного риска возникновения заболевания и оценки этиологической доли случаев, связанных с предполагаемым фактором риска.
- ✓ Возможность выявить редко встречающиеся причины.
- ✓ Возможность одновременно выявить несколько факторов риска одного или нескольких заболеваний.
- ✓ Достаточно высокая достоверность выводов.
 - *в когортных исследованиях гораздо легче избежать ошибок при формировании основных и контрольных групп, так как они создаются после выявления изучаемых эффектов (заболеваний, смертей и др.).*

НЕДОСТАТКИ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Затруднительно проведение когортных исследований при изучении редко встречающихся болезней.

- Возникает необходимость формировать когорту большой численности, чтобы появилась возможность встретить случаи редкого заболевания.
- Чем реже встречается болезнь, тем больше возрастает физическая невозможность создать необходимую когорту.

Высокая стоимость

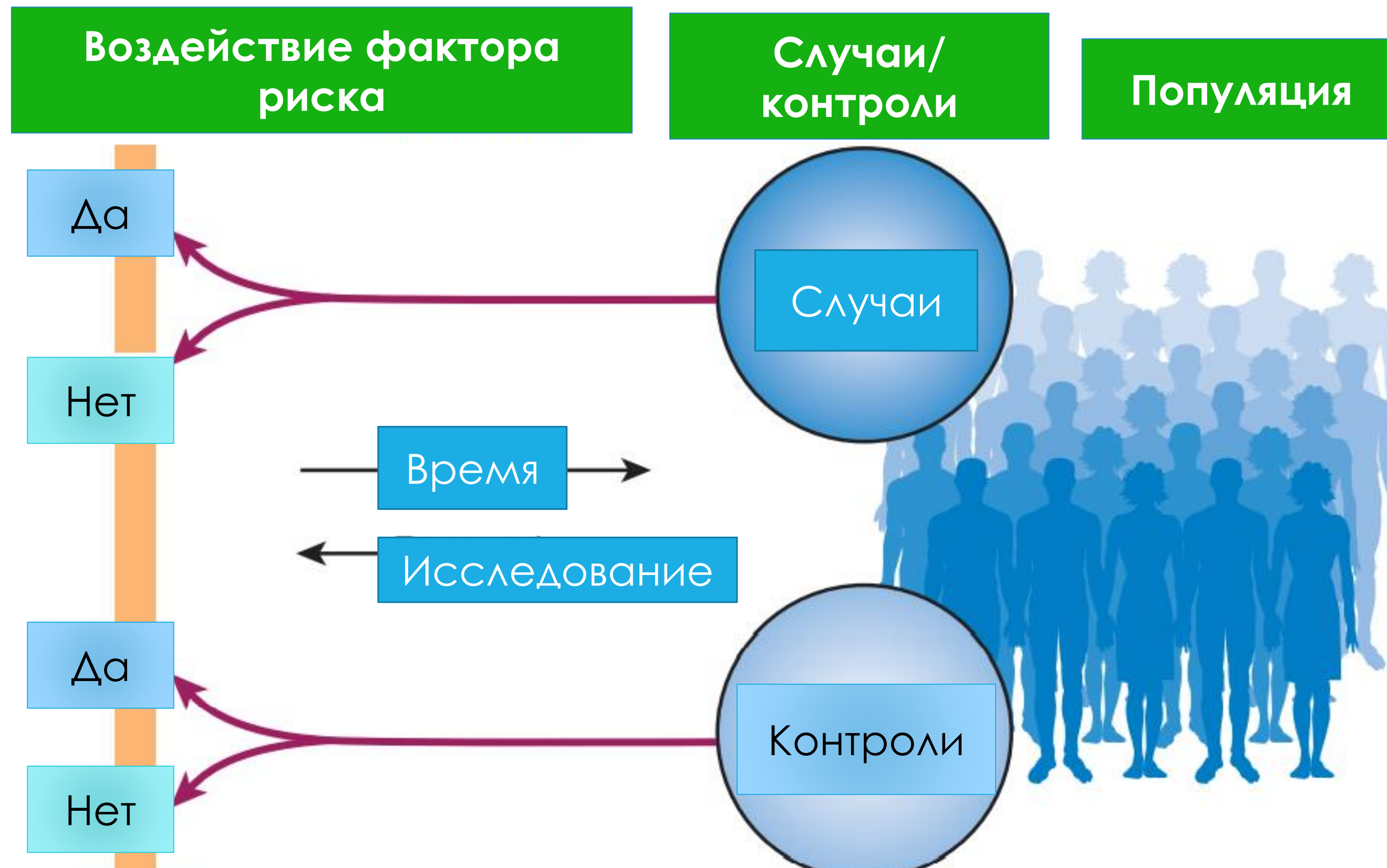
Большая продолжительность

- например Фраменгемское исследование длилось 46 лет.

Проблема потери участников

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»



Отличие от когортных исследований: к моменту исследования все изучаемые исходы уже наступили!

Причина (фактор риска) ← следствие (исход-заболевание)

ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ (ODDS RATIO, OR)

В исследованиях «случай-контроль» используется только **отношение шансов!**

Шанс = отношение количества экспонированных к неэкспонированным среди случаев или контролей

$$OR = a/c : b/d = ad/bc$$

	Исход + (случаи)	Исхода – (контроли)	
Экспозиция +	a	b	a + b
Экспозиция -	c	d	c + d
	a + c	b + d	N = a + b + c + d

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ OR

$OR > 1.0$ экспозиция ассоциируется с повышением шансов развития исхода (фактор риска)

$OR = 1.0$ экспозиция не влияет на шансы развития исхода

$OR < 1.0$ экспозиция ассоциируется со снижением шансов развития исхода (протективный эффект)

ДОСТОИНСТВА ИССЛЕДОВАНИЙ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

Возможность его проведения независимо от распространенности изучаемой болезни

Сравнительно небольшие затраты времени, сил и средств необходимы для создания основной группы больных (даже с редко встречающимися заболеваниями), подборки к ним контрольной группы, опроса и формулирования хотя бы ориентировочных выводов.

- Сравнительно небольшие экономические затраты.
- Относительно короткая продолжительность.

Возможность одновременно выявлять несколько факторов риска одного заболевания.

НЕДОСТАТКИ ИССЛЕДОВАНИЙ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

Практически невозможно выявить редко встречающиеся причины болезни.

- В таких случаях скудные данные не позволяют оценить значимость различий частоты встречаемости фактора риска в группах сравнения и, следовательно, сделать выводы о наличии или отсутствии причинно-следственной связи.

Невозможность количественно оценить риск возникновения болезни (смерти) от предполагаемой причины.

- В исследовании количественно определяют лишь показатель «отношение шансов».

Сравнительно низкая достоверность выводов из-за высокой подверженности систематическим ошибкам.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ И БЕЗ НЕГО
И СРАВНЕНИЕ ПОДВЕРЖЕННОСТИ ФАКТОРАМ РИСКА В ЭТИХ
ГРУППАХ НАЗЫВАЮТ

«Случай-контроль»

Когортным

Ретроспективным

Описанием серии случаев



ОСНОВНЫМ КРИТЕРИЕМ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ГРУППУ
СЛУЧАЕВ В ИССЛЕДОВАНИИ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ» ЯВЛЯЕТСЯ
_____ НА НАЧАЛО ИССЛЕДОВАНИЯ

Наличие факторов риска

Отсутствие заболевания

Отсутствие факторов риска

Наличие заболевание



ОСНОВНЫМ КРИТЕРИЕМ ВКЛЮЧЕНИЯ В ГРУППУ КОНТРОЛЕЙ В ИССЛЕДОВАНИИ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ» ЯВЛЯЕТСЯ _____ НА НАЧАЛО ИССЛЕДОВАНИЯ

Наличие факторов риска

Отсутствие заболевания

Отсутствие факторов риска

Наличие заболевания



ОСНОВНЫМ КРИТЕРИЕМ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В КОГОРТНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ЯВЛЯЕТСЯ _____ НА НАЧАЛО
ИССЛЕДОВАНИЯ

Наличие факторов риска

Отсутствие заболевания

Отсутствие факторов риска

Наличие заболевание



ДИЗАЙН СРЕЗОВОГО (ОДНОМОМЕНТНОГО) ИССЛЕДОВАНИЯ

СРЕЗОВЫЕ (ОДНОМОМЕНТНЫЕ) ИССЛЕДОВАНИЯ - «ФОТОСНИМОК» ПОПУЛЯЦИИ

Популяция (выборка)

Фактор риска +
Исход +

Фактор риска -
Исход -

Фактор риска -
Исход +

Фактор риска +
Исход -

- Самые недорогие и самые быстрые
- Нет проблемы потери участников
- Распространенность фактора риска оценивается одновременно с распространенностью исхода
 - Не всегда имеет смысл
 - Невозможна оценка временных взаимосвязей

ОПРЕДЕЛИТЕ ТИП ИССЛЕДОВАНИЯ



В исследовании по оценке курения как фактора риска развития рака легких принимали участие 5000 мужчин в возрасте от 55 до 70 лет.

Рак легких был диагностирован у 320 человек.

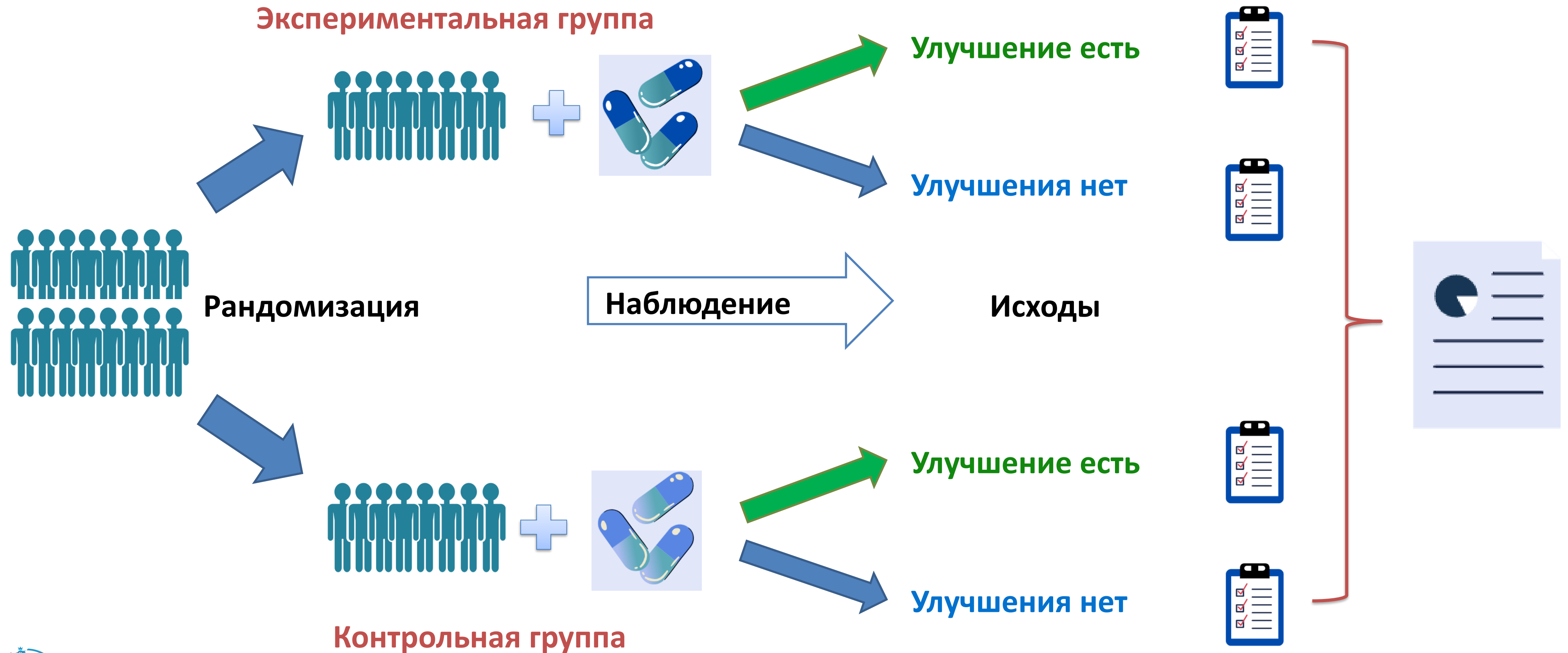
- Было выявлено, что из числа больных людей 290 человек курили в течение длительного периода времени, а 30 человек никогда не курили.

Контрольная группа состояла из 4680 здоровых (не страдающих онкологической патологией) человек.

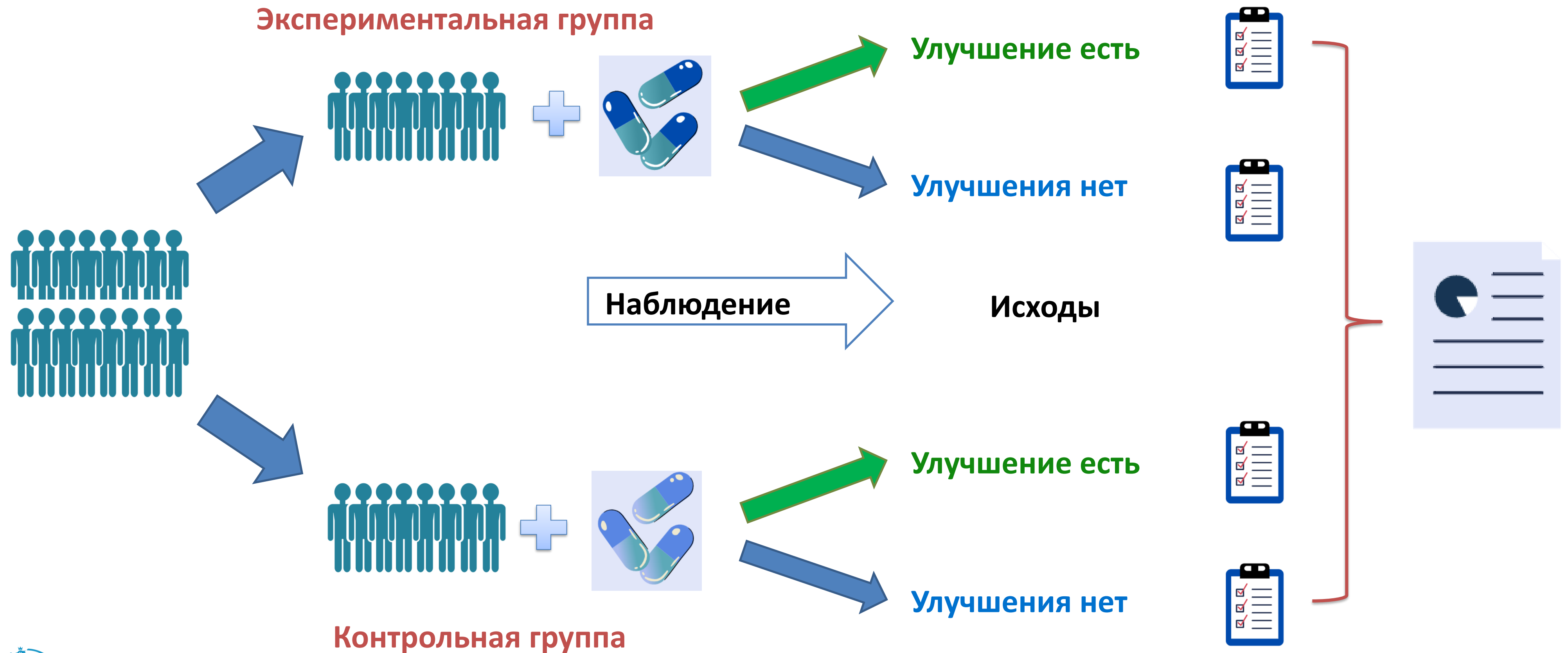
- Группа здоровых состояла из 1810 курильщиков и 2870 людей, никогда не куривших.

ДИЗАЙН ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Дизайн рандомизированных контролируемых исследований



Дизайн нерандомизированных контролируемых исследований



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

- вступают в контакт с организмом человека или животного,
- проникают в органы, ткани организма человека или животного,
- применяются для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности
- получены из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.



НАПРАВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Безопасность лекарственного средства

характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью.

Эффективность лекарственного препарата

характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛС

Потенциальная эффективность
(англ. efficacy)

- показывает, работает ли лекарственное средство в «идеальных» условиях (клинические исследования)

Фактическая эффективность
(англ. effectiveness)

- показывает эффективность лекарственного средства в реальных условиях (условия обычной практики)

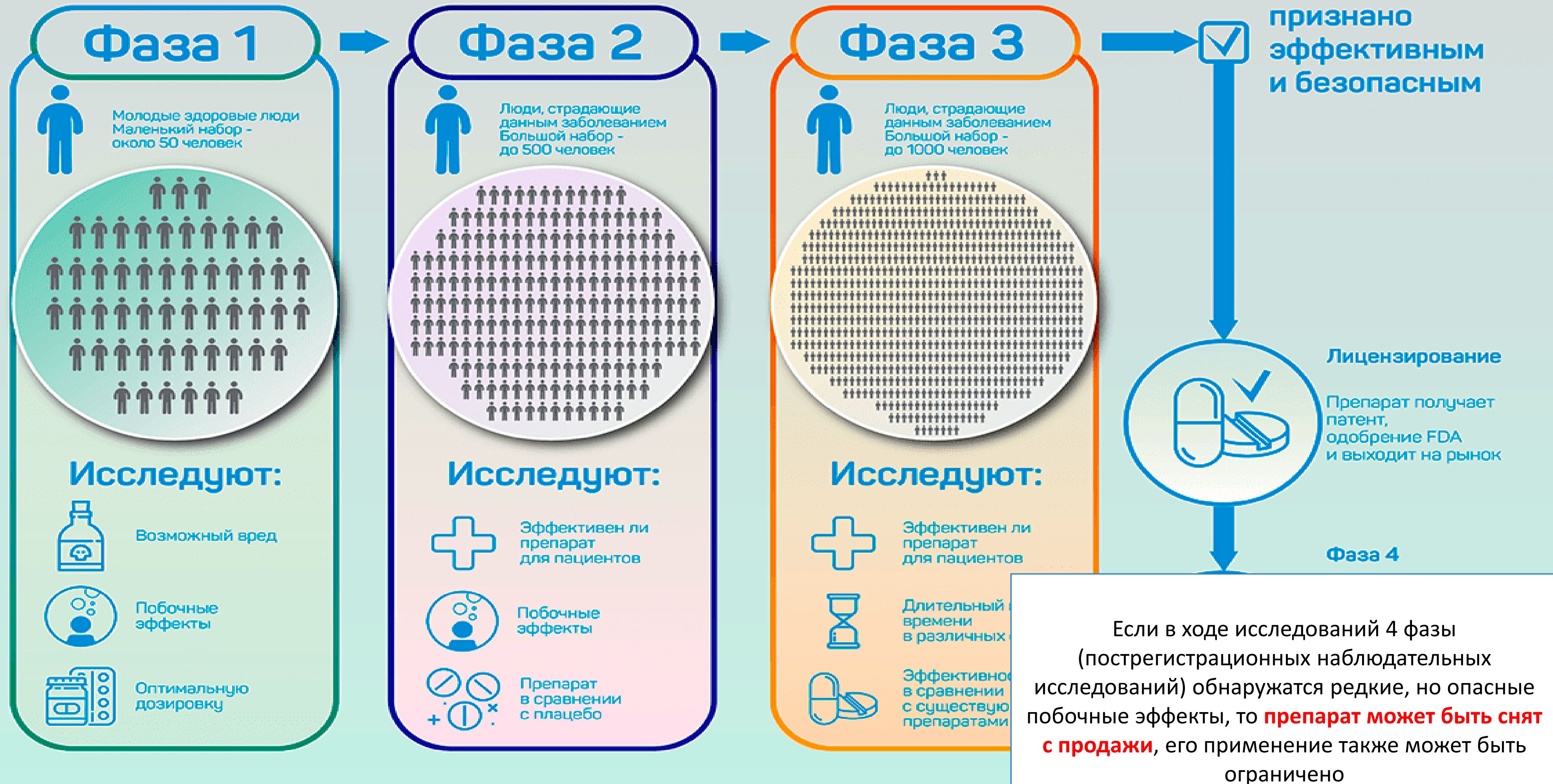
Экономическая эффективность
(англ. efficiency)

- оценивают в фармакоэкономических исследованиях

Экономическая эффективность - этот параметр показывает, целесообразно ли применять препарат с учетом его стоимости, количества потенциальных потребителей, ожидаемого эффекта от лечения и т. д.

Клинические исследования

Существует 3 фазы клинических исследований



ТАЛИДОМИДОВАЯ ТРАГЕДИЯ (1)



Памятник жертвам талидомида в Лондоне

Препарат талидомид был представлен в 1954 году

- средство от судорог + ярко выраженное успокаивающее и снотворное действие

Испытания ранее прошли только на крысах.

- Препарат не показал побочных действий.

Широкое использование препарата в Европе, особенно среди беременных.

Последствия:

- рождение детей с врожденными аномалиями – более 10 000 детей в Европе, Австралии, Японии
- высокая смертность младенцев – до 40% детей умирали в течение первого года после рождения

ТАЛИДОМИДОВАЯ ТРАГЕДИЯ (2)



Френсис Олдхэм Келси предотвратила трагедию в США.

- В сентябре 1960 года талидомид добрался до США.
 - Компания Richardson-Merrell принесла его на рассмотрение FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) под названием Kevadon.
- Френсис Олдхэм Келси отклоняла заявки до конца 1961 года (до выявления связи уродств детей с приемом препарата во время беременности).
 - На нее давили, пытались действовать через руководство, упрекали в некомпетентности и жаловались на бюрократию.
 - Келси настаивала, что доказательства безопасности были неубедительными, и требовала от компании William S. Merrell Company провести свое исследование.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ



Контролируемость



Рандомизированность



Обязательное соблюдение
всех принципов и
этических норм,
представленных в
Хельсинкской декларации



РЕГУЛИРУЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ

Основной стандарт, регулирующий проведение клинических исследований **в мире** — **GCP (Good Clinical Practice, «Надлежащая клиническая практика»)**.

- Составляет научную, этическую и организационную основу.

Регулирующие документы в России

Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;

Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»;

Приказ МЗ РФ № 200н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;

Решение № 79 от 3 ноября 2016 г. «Об утверждении правил Надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»;

Приказ Росздравнадзора № 1071 от 15 февраля 2017 г. «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».

Соблюдение установленных правил в России контролирует Министерство здравоохранения, на территории Евросоюза — ЕМА, в США — FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США).

ИСХОДЫ

Исходы (целевые признаки) - события, по которым проводится оценка эффективности лечения или других вмешательств.

Выделяют клинически важные исходы: летальность, продолжительность жизни, частоту обострений, сохранение работоспособности.

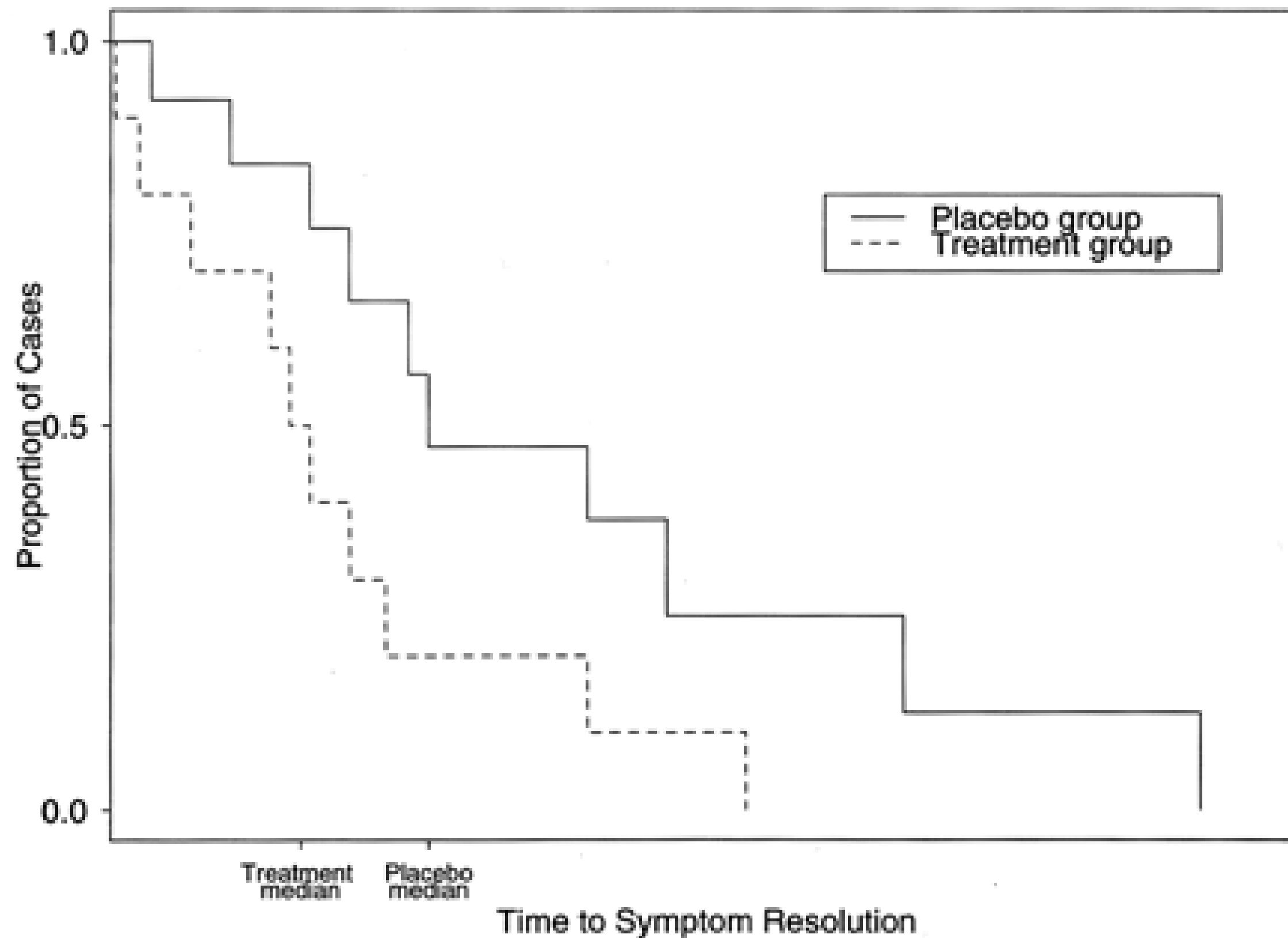
Также выделяют промежуточные, косвенные и суррогатные ИСХОДЫ.

- *Оценку таких исходов следует проводить в случае, когда клинически важные исходы нельзя оценить, или до тех пор, пока клинически важные исходы еще не изучены.*

ПОКАЗАТЕЛИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Абсолютное снижение риска, ACP (<u>Absolute Risk Reduction, ARR</u>)	Частота явления (риск) в контрольной группе	–	Частота явления (риск) в группе лечения
Снижение относительного риска, COP (<u>Relative Risk Reduction, RRR</u>)	Частота явления (риск) в контрольной группе	–	Частота явления (риск) в группе лечения
	Частота явления (риск) в контрольной группе		
Число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один нежелательный исход, ЧБНЛ (<u>Number Needed to Treat, NNT</u>)		1	
	Частота явления (риск) в контрольной группе	–	Частота явления (риск) в группе лечения

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНАЛИЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ В РКИ



Сравнивается время до разрешения симптомов заболевания между группами лечения и плацебо.

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса оценивает шансы более раннего наступления события у членов изучаемой группы по сравнению с контрольной группой с помощью показателя отношения рисков (HR)

Отношение рисков

$$\text{Hazard ratio} = \frac{\text{treatment hazard rate}}{\text{placebo hazard rate}}$$

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

- При оценке эффективности вмешательства не следует забывать об оценке качества жизни.
- Иногда небольшое увеличение продолжительности жизни может достигаться неприемлемыми страданиями в процессе лечения, например в онкологии.

ОСНОВНЫМ РАЗЛИЧИЕМ МЕЖДУ ОБСЕРВАЦИОННЫМ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИССЛЕДОВАНИЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ТОМ, ЧТО В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Исследователь определяет, кто будет подвергаться воздействию, а кто нет

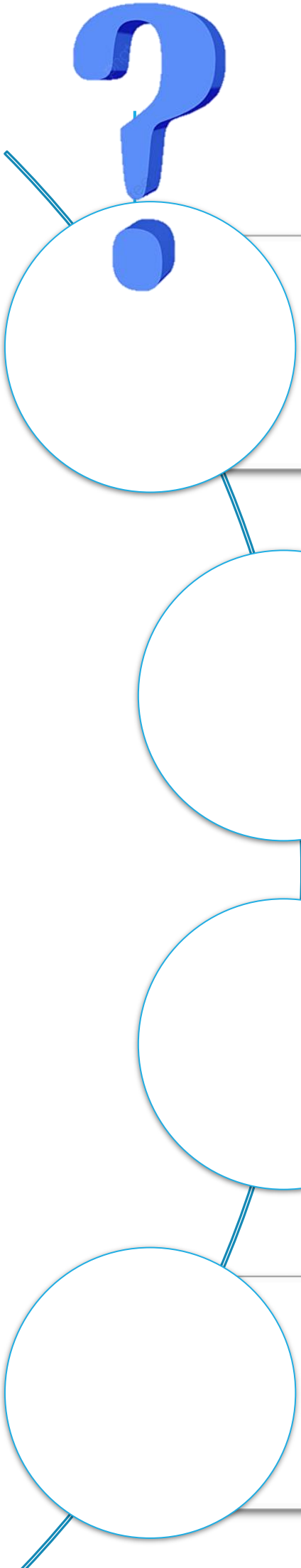
Обязательно используется контрольная группа для сравнения

Контрольная и основная группа одинаковы по численности единиц наблюдения

Используется проспективное, а ретроспективное наблюдение



ОПРЕДЕЛИТЕ ТИПЫ ИССЛЕДОВАНИЙ



Объектами исследования были 59 больных, находящихся в последней стадии рака. Всех подвергли воздействию нового вида лечения. В течение 2 лет ежемесячно проводили учет количества выживших пациентов.

Проводилось изучение здоровья ветеранов войны во Вьетнаме. Объектами исследования были несколько тысяч солдат, служивших во Вьетнаме в 1960-1971 гг и несколько тысяч солдат, размещавшихся в Европе в 1960-1971 гг. В середине 80- годов исследователи определили и сравнили показатели смертности и распространенности заболеваний в обеих группах.

Объектами исследования были больные трихинеллезом, подтвержденным лабораторно, и подобранные из числа их знакомых здоровые лица. Всех участников опросили о потреблении ими свинины и других мясных продуктов.

Объектами исследования были дети, являвшиеся клиентами одной из больниц. В возрасте 18 месяцев каждому ребенку была сделана прививка одной из двух видов вакцин против *Haemophilus influenzae*. Родителей попросили записать возможные поствакцинальные осложнения на карточке и отправить ее обратно через две недели.

ПОДВОДЯ ИТОГИ...

- Каждый дизайн исследования имеет свои достоинства и недостатки.
- Дизайны исследований для изучения этиологических факторов – когортные исследования и ИСК.
- Когортные исследования позволяют выявить редко встречающиеся причины.
- ИСК можно проводить независимо от распространенности изучаемой болезни.
- Наиболее предпочтительный дизайн исследований для оценки эффекта вмешательства – РКИ.
 - Наибольшей научной доказательностью обладают выводы, полученные в РКИ.

Список литературы

1. Designing clinical research / Stephen B Hulley [et al.]. — 4th ed. 367 pp.
2. Эпидемиология: учебник/ В.В. Власов. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 496 с.: ил.
3. Clinical epidemiology : the essentials / Robert H. Fletcher, Suzanne W. Fletcher, Grant S. Fletcher. — 5th ed. 2014
4. Бражников, А. Ю. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины : руководство к практическим занятиям : учебное пособие / под ред. В. И. Покровского, Н. И. Брико. - 2-е изд. , испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 496 с.
5. Как описать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов/Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П.Леонова. — М.: Практическая медицина, 2016. — 480.:ил.
6. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.)
7. Essential epidemiology : an introduction for students and health professionals / Penny Webb and Chris Bain. — 2nd ed., 2011
8. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие/ Петри А., Сэбин К.; перевод с англ. под ред. В.П. Леонова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 216 с.: ил.