

Б.М. Маматкулов, В. ЛаМорт, Н.Рахманова

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.
ОСНОВЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Учебное пособие для магистрантов медицинских вузов

Ташкент - 2011

Авторский коллектив:

Профессор Маматкулов Б.М., директор Школы общественного здравоохранения, ТМА;

Профессор Эпидемиологии, Вэйн Ламорт, Бостонский университет, Школа общественного здравоохранения (США);

Ассистент, Рахманова Н, магистр общественного здравоохранения, ТМА.

Рецензенты:

Б.Д. Маткаримов, профессор, доктор медицинских наук, заместитель начальника ГСЭУ МЗРУз;

Л.Ю.Купцова, доцент кафедры организации здравоохранения, экономики и управления здравоохранением ТашИУВ;

Питер Кемпбелл, Консультант в области Международного здравоохранения

Рекомендовано Министерством здравоохранения Республики Узбекистан в качестве учебного пособия для резидентов магистратуры высших учебных медицинских заведений

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ	6
СТРУКТУРА КНИГИ	8
ГЛАВА 1 . ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЮ. ОСНОВЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ	9
Основные принципы клинической эпидемиологии	11
Клиническая эпидемиология – основа доказательной медицины	13
Предпосылки развития и понятия доказательной медицины	18
Практические упражнения.....	23
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ: ИСТОРИЧЕСКАЯ ПРОСПЕКТИВА	24
Эволюция идей о причинах и профилактике заболеваний	24
Практические упражнения.....	31
ГЛАВА 3. СПОСОБЫ ИЗУЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПОПУЛЯЦИИ	32
Практические способы измерения заболеваемости	32
Способы измерения частоты возникновения заболевания в аспекте клинической эпидемиологии.....	41
Распространенность	45
Кумулятивная заболеваемость	47
Специальные методы измерения заболеваемости.....	54
Практические упражнения.....	61
ГЛАВА 4. ДИЗАЙН ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	67
1. Описательные исследования	68
2. Аналитические исследования.....	71
3. Клинический эксперимент или испытания	75
Практические упражнения.....	78
ГЛАВА 5. СПОСОБЫ ИЗМЕРЕНИЯ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	79
Понятие о риске	79
Относительный риск	82
Добавочный риск.....	86
Доля добавочного риска	89
Практические упражнения.....	91
ГЛАВА 6. ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	94
Описательные исследования	94
Специальные виды описательных исследований.....	101
Практические упражнения.....	109
ГЛАВА 7. КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	110
Дизайн когортных исследований	110

Сравнение рисков в рамках когортного исследования.....	115
Преимущества когортного исследования	118
Практические упражнения.....	122
ГЛАВА 8. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ТИПУ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»	124
Дизайн исследования «случай-контроль».....	125
Отбор случаев	129
Отбор контролей.....	130
Оценка степени связи в исследованиях методом «случай-контроль»	134
Практические упражнения.....	134
ГЛАВА 9. КЛИНИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ ИЛИ ИСПЫТАНИЯ	137
Дизайн клинических испытаний	137
Вмешательство.....	140
Сравнение.....	140
Слепой метод	145
Оценка исходов.....	147
Внутренняя и внешняя достоверность	147
Практические упражнения.....	149
ГЛАВА 10. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СЛУЧАЯ В ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ	150
Формирование выборки и обобщение.....	150
Нулевая и альтернативные гипотезы.....	150
Категорийные и непрерывные переменные	151
Доверительный интервал.....	153
Критерий хиквадрат	156
Практические упражнения.....	159
ГЛАВА 11. СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ОШИБКА И ПОСТОРОННИЕ ФАКТОРЫ	161
Систематическая ошибка при отборе	162
Систематическая ошибка при сборе информации.	163
Способы предотвращения систематических ошибок	167
Посторонние факторы.....	168
Последствия влияния посторонних факторов	170
Контроль посторонних факторов на этапе планирования исследования	171
Контроль посторонних факторов во время анализа.....	173
Практические упражнения.....	175
ГЛАВА 12. СКРИНИНГ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	179
Скрининг заболевания	179
Практические упражнения.....	188
ГЛАВА 13. КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ С	
ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ	191
Понятие о критической оценке медицинской информации	191
Формулирование клинического вопроса.....	193
Стратегия поиска	195
Критерии оценки медицинской информации	198
Практические упражнения.....	201

ТАБЛИЦЫ КРИТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ.....	202
Таблица доказательств для поперечных (одномоментных) исследований	202
Таблица доказательств для когортных исследований	203
Таблица доказательств для исследований случай-контроль.....	204
Таблица доказательств для рандомизированных клинических исследований.....	205
Таблица доказательств для исследований по диагностике	206
ГЛАВА 14. ИЕРАРХИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ	207
Иерархия доказательств	207
Систематический обзор	210
Метаанализ.....	213
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ.....	216

Предисловие

Посмотреть - это одно.

Увидеть то, на что посмотрел - это другое.

Понять то, что увидел - это третье.

Обучиться тому, что понял - это что-то совсем другое.

Но действовать согласно тому, чему обучился, вот что действительно важно.

Michael LeBoeuf

Клиническая эпидемиология изучает распространение заболевания, его определяющие факторы и частоту возникновения среди человеческой популяции. Этот предмет лежит в основе предмета доказательной медицины, который широко пропагандируется в мире как инструмент принятия научно-обоснованных клинических решений. Клиническая эпидемиология как основная специальная дисциплина изучается на факультетах общественного здоровья. Изучение основ эпидемиологии позволяет глубже понять область доказательной медицины, ее принципы и инструменты.

В настоящее время, теоретические и практические основы клинической эпидемиологии и доказательной медицины все более необходимы в системе здравоохранения Узбекистана, но недостаточно внедрены в систему медицинского образования. Одна из причин заключается в том, что практически вся имеющаяся литература написана на английском языке и не всегда доступна как для большинства студентов, так и для преподавателей. Поэтому данное пособие является необходимым инструментом для преподавания в первую очередь магистрантам медицинских вузов и Школы общественного здравоохранения. Оно разработано с учетом Государственного образовательного стандарта и типовой учебной программы, а также потребностей магистрантов. Пособие полезно для

аспирантов, ординаторов, врачей и организаторов здравоохранения. Следует отметить, что, 80% содержания пособия посвящено клинической эпидемиологии, которая разрабатывалась с учетом материалов Бостонской Школы общественного здравоохранения, и многие примеры взяты из исследований, проведенных в США.

Главы, посвященные доказательной медицине направлены на приобретение навыков критической оценки как способности правильно применять знания к конкретной клинической проблеме. Дополнительно они прививают навыки отношения к информации как органичного признания потребности в использовании на практике знаний и навыков по доказательной медицине. Немаловажным является приобретение навыков поведения как органичной потребности в поиске необходимой информации и использования ее и имеющихся навыков на практике. Следует отметить, что информация по клинической эпидемиологии и доказательной медицине в учебнике сочетается с большим ударением на клиническую эпидемиологию, как на фундаментальную область.

Изучение и применение клинической эпидемиологии и доказательной медицины позволит достичь понимания сильных и слабых сторон клинических данных, приводимых в научных публикациях. Повышаются эффективность восприятия информации, интеллектуальное удовлетворение и уверенность в работе, поскольку врач или магистрант теперь может, исходя из фундаментальных принципов, быстро разобраться, какие статьи или источники информации заслуживают доверия.

Данное пособие стало возможным благодаря поддержке проекта «Здоровье-2» (кредит Всемирного Банка) министерства здравоохранения Узбекистана, а также технической поддержке проекта «ЗдравПлюс», финансируемого USAID, Агентством США по международному развитию.

Структура книги

Учебный пакет, включает данное пособие, а также перечень презентаций и раздаточных материалов, необходимых для полноценного преподавания этого предмета. Он был подготовлен в сотрудничестве с профессором Вэйн Ламорт (Школа общественного здравоохранения, Бостонский университет, Массачусетс, США) на основе протестированных материалов.

Данное пособие включает описание эпидемиологических исследований, методов обоснования статистической достоверности, расчета эпидемиологических показателей, а также программ скрининга с точки зрения клинической эпидемиологии. Пособие также включает информацию по определению достоверности клинических исследований, что позволит врачам и резидентам судить о надежности научных публикаций, а также собственных клинических данных или наблюдений своих коллег. Глава начинается с утверждения навыков и знаний, которые студент должен усвоить при изучении. Множество примеров позволяют лучше понять теоретические концепции клинической эпидемиологии и доказательной медицины. В каждой главе рассматриваются типы исследований, применяемых для ответа на поставленные клинические вопросы. В конце главы помещены вопросы и практические задания, которые необходимы для закрепления полученных знаний.

Глава 1 . Введение в клиническую эпидемиологию. Основы доказательной медицины

После изучения этой главы, студент должен знать:

1. Определение понятия "клиническая эпидемиология" и ее значение;
2. Определение понятия «доказательная медицина»;
3. Взаимосвязь клинической эпидемиологии и доказательной медицины

Клиническая эпидемиология – это область, изучающая распространенность, факторы риска, а также частоту состояний здоровья среди популяции. Это междисциплинарная область, которая включает в себя элементы биостатистики и клинической медицины. Это наука, позволяющая прогнозировать состояние здоровья для конкретного пациента на основании изучения аналогического клинического течения болезни групп больных. Ее цель – разработка и применение таких методов клинического наблюдения, которые позволяют сделать правильные заключения, избегая систематических и случайных ошибок.

Термин «клиническая эпидемиология» произошел от названий двух «родительских» дисциплин: клиническая медицина и эпидемиология. Эта наука «клиническая», потому что стремится ответить на клинические вопросы и рекомендовать клинические решения, основанные на самых надежных фактах. А «эпидемиология» она потому, что многие из ее методов разработаны эпидемиологами, и помощь конкретному больному рассматривается в контексте большой популяции, к которой принадлежит больной.

Традиционное медицинское обучение ориентировано на познание механизмов развития заболеваний на основе сведений, полученных из биохимии, анатомии, физиологии и других фундаментальных наук. Такое обучение определяет научное мировоззрение студентов-медиков и основу последующих клинических исследований и публикаций. Воспитывает в них

убеждение в том, что выяснение деталей патологического процесса у конкретного больного составляет суть медицины и, следовательно, зная механизмы заболевания, можно предсказать течение болезни и выбрать правильное лечение.

Личный опыт и знания механизмов развития заболеваний, безусловно, важны, но необходимо принимать во внимание следующее:

- в большинстве случаев диагноз, прогноз и результаты лечения для конкретного больного однозначно не определены и потому должны быть выражены через вероятности;
- эти вероятности для конкретного больного лучше всего оцениваются на основе предыдущего опыта, накопленного в отношении групп аналогичных больных;
- поскольку клинические наблюдения проводятся на свободных в своем поведении больных, и делают эти наблюдения врачи с разной квалификацией и собственным мнением, то результаты могут быть ошибочными и вести к неверным заключениям;
- любые наблюдения (и клинические тоже) подвержены влиянию случайности.

Чтобы избежать неверных выводов, врачи должны полагаться на эпидемиологические исследования, основанные на строгих научных принципах, с использованием методов минимизации систематических и учета случайных ошибок.

Стоимость медицинской помощи достигла такого уровня, при котором даже самые богатые группы населения не в состоянии оплатить все желаемые виды услуг. Показано, что использование новых клинических методов совсем не обязательно влияет на клинический исход, то есть, для больного полезны далеко не все общепринятые или дорогостоящие виды лечения. Сейчас разрабатываются способы более тщательной оценки клинических данных. Сложилось единое мнение, что медицинская помощь должна основываться на результатах самых строгих исследований и

оцениваться по результатам и с учетом финансовых затрат, которое общество может себе позволить. Кроме того, конкретные пациенты рассматриваются в качестве составной части больших групп аналогичных больных; это помогает не только делать более точные индивидуальные прогнозы, но и выбирать наиболее целесообразный путь использования ограниченных медицинских ресурсов для оптимальной помощи возможно большему числу людей.

Более конкретные примеры использования принципов эпидемиологии приведены внизу:

- 1) изучение истории здоровья популяции для дальнейшего его прогнозирования;
- 2) диагностика здоровья сообщества (распространенность, заболеваемость, смертность, изменения в образе жизни);
- 3) улучшение медицинского обслуживания (диагностика, лечение, профилактика);
- 4) оценка индивидуальных факторов риска;
- 5) определение синдромности: изучая распределение и ассоциации конкретного клинического феномена;
- 6) дополнение клинической картины заболевания;
- 7) установление причинно-следственных связей.

Основные принципы клинической эпидемиологии

Главная цель клинической эпидемиологии - внедрять методы клинического наблюдения и анализа данных, обеспечивающие принятие верных решений. Часто врачи не могут оценить вклад эпидемиологии, так как, по их мнению, она слишком теоретична. Однако именно эпидемиология дает ответы на вопросы, которые возникают у больного и врача (Таблица 1.1)¹.

¹ Адаптировано из Клинической эпидемиологии, Флетчера

Таблица 1.1 Стереотипные вопросы врача.

Предмет обсуждения в эпидемиологии	Вопрос клинициста
Отклонение от нормы	Здоров или болен пациент?
Диагноз	Насколько точны методы, использованные для диагностики заболевания?
Частота	Насколько часто встречается данное заболевание?
Риск	Какие факторы связаны с повышенным риском заболевания?
Прогноз	Каковы последствия заболевания?
Лечение	Как изменится течение заболевания при лечении?
Профилактика	Существуют ли меры предупреждения болезни у здоровых людей? Улучшается ли течение заболевания при его раннем распознавании и лечении?
Причина	Какие факторы приводят к заболеванию?
Стоимость	Сколько стоит лечение данного заболевания?

Клинические явления, предоставляющие интерес для клинической эпидемиологии, это прежде всего, исходы, имеющие наибольшее значение для больных и медицинского персонала. В английском языке они обозначены пятью “D”* (Таблица 1.2).²

Таблица 1.2 Исходы заболевания.

Смерть (Death)	Плохой исход, если смерть преждевременна
Заболевание (Disease)	Набор симптомов, физикальных и лабораторных данных, отклоняющихся от нормы
Дискомфорт (Discomfort)	Боль, тошнота, отдышка, зуд, шум в ушах
Инвалидизация (Disability)	Неспособность к обычной деятельности дома, на работе, во время отдыха
Неудовлетворенность (Dissatisfaction)	Эмоциональная реакция на болезнь и проводимое лечение, например, тоска или гнев
Финансовые затруднения (Destitution)	Затраты средств самого пациента или общества

² Адаптировано из Клинической эпидемиологии, Флетчера

Именно эти исходы врачи пытаются понять, предсказать, интерпретировать и изменить при лечении больных. Важное отличие клинической эпидемиологии от других медицинских наук состоит в том, что все явления изучаются непосредственно на людях, конечно же, с соблюдением этических норм, а не на животных или клетках и тканях человеческого организма.

Биологические явления не могут считаться эквивалентом клинических исходов, пока не получено прямого доказательства их взаимосвязи. Наивно полагать, что влияние вмешательства на исход заболевания может быть обусловлено исключительно воздействием на физиологические параметры, поскольку конечный результат определяется и многими другими факторами.

Таким образом, клиническая эпидемиология может ответить на ряд конкретных и глобальных вопросов медицинской практики и здравоохранения. Клинические решения должны основываться на непосредственных данных об улучшении клинических исходов как таковых.

Клиническая эпидемиология – основа доказательной медицины

Согласно одному из определений **доказательной или научно-обоснованной медицины** - это добросовестное, точное, разумное использование всех наилучших доказательств для принятия решения об индивидуальном лечении пациента. Эпидемиология является фундаментальной основой доказательной медицины. Если эпидемиология направлена на проведение исследований для проверки различных гипотез, то доказательная медицина направлена на оценку, взвешивание и обобщение результатов этих исследований для использования в медицинской практике.

Несмотря на то, что область доказательной медицины (ДМ) - новая, уже разработано большое количество терминов и понятий. Термин ДМ впервые был предложен в 1990 г. учеными из Университета Мак Мастера (Торонто, Канада). Методологическим центром современной доказательной медицины

является так называемое Кокрановское Сотрудничество — международная организация, целью которой является поиск и обобщение достоверной информации о результатах медицинских вмешательств. Кокрановское Сотрудничество постоянно работает над пополнением исчерпывающего регистра всех рандомизированных клинических исследований, необходимых для составления систематических обзоров. Чтобы обеспечить единую методологическую основу и единый электронный формат для Кокрановских обзоров, создана Кокрановская электронная библиотека. Для этого разработано специальное программное обеспечение — программа RevMan. Завершенные обзоры и протоколы обзоров, а также информация, полученная от подразделений Кокрановского Сотрудничества (центров, групп по областям интересов, рабочих групп по методологии обзоров, Кокрановской сети потребителей и др.), регулярно пересылаются в главную базу данных Кокрановского Сотрудничества. Именно из этой, непрерывно обновляемой базы данных отбираются Кокрановские обзоры и информация о деятельности Кокрановской Ассоциации для публикации в Кокрановской электронной библиотеке.

Доказательная медицина - предполагает поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств для использования в интересах больных. Это новый подход или технология сбора, анализа, обобщения и интерпретации научной информации. Применение доказательной медицины означает интеграцию индивидуального клинического опыта с лучшими возможными клиническими доказательствами систематических исследований.

Под индивидуальным клиническим опытом подразумевается опыт, который клиницисты приобретают в повседневной практике. Увеличение опыта проявляется несколькими путями, но главным образом - эффективностью и точностью поставленных диагнозов, сострадательным отношением к нуждам и потребностям каждого пациента, уважением прав и желаний пациентов относительно методов их обследования и лечения. Под

лучшими и доступными клиническими доказательствами подразумевается эпидемиологические исследования, в которых изучается аккуратность и точность диагностических тестов, сила прогностических маркеров, эффективность и точность терапевтических, реабилитационных и профилактических режимов и др. Клинические доказательства дают возможность заменить старые, ранее применяемые диагностические тесты и методы лечения, на новые - более точные, эффективные и безопасные.

Хороший врач использует не только индивидуальный клинический опыт, но и наиболее доступные доказательства: он понимает, что и одно без другого - неэффективно. Без клинического опыта практика врача может оказаться перегруженной клиническими доказательствами и тогда даже самые отличные из них окажутся бесполезными для данного больного. Без необходимых же научных доказательств, практика врача рискует стать устаревшей и даже опасной для пациента.

Трудность, испытываемая современными врачами, заключается в нехватке времени для ознакомления с новыми достижениями медицины: любому специалисту, чтобы быть в курсе событий хотя бы в своей области необходимо читать ежедневно 365 дней в году около 19 оригинальных исследований в день. Возможно ли это для крайне занятого врача? Согласно исследованию А. М. Kathleen et all врачи в среднем (в год), читают 7-8 часов в неделю, но половина этого времени уходит на чтение медицинской документации. В другом исследовании, британские врачи посвящают чтению только один час в неделю.

И, тем не менее, например в США, аудит современных работ по научно обоснованной медицине, показал, что по крайней мере в отделениях терапии, хирургии, психиатрии практикуются научно-обоснованные методы лечения и диагностики. Это свидетельствует о том, что если врач посвящает свое скудное свободное время эффективно ориентированному поиску, оценке и внедрению лучших научных доказательств, то эффективность его практики значительно повышается.

Клинические доказательства могут помогать, но никогда не замещать индивидуальный клинический опыт, который и решает какое доказательство необходимо выбрать для данного больного и как его правильно применить. Клинический опыт – это важный компонент для правильного использования научных данных, особенно при постановке правильного диагноза. Точно также любой протокол должен быть объединен с индивидуальным клиническим опытом для принятия решения: соответствует ли данное решение состоянию пациента, его положению и предпочтениям.

Некоторые опасаются, что ДМ будет взята на вооружение руководителями здравоохранения и потребителями для снижения цены медицинского обслуживания. Это не только неправильное использование научно - обоснованной медицины, но и фундаментальное непонимание ее финансовых последствий. Врачи, практикующие ДМ, должны внедрять наиболее эффективные вмешательства, чтобы максимально улучшить качество и продолжительность жизни каждого больного, а это может увеличить затраты здравоохранения.

Доказательная медицина не ограничивается только рандомизированными исследованиями, систематическими обзорами и метаанализом. Она включает наилучшие клинические доказательства, при помощи которых мы отвечаем на клинические вопросы. Например, для того, чтобы выяснить точность диагностических тестов, мы должны найти соответствующее поперечное, нерандомизированное исследование у пациентов, у которых подозревается наличие существенного заболевания. Для того, чтобы ответить на вопрос о прогнозе, необходимы длительные когортные исследования пациентов, до этого собранных в группы на ранней стадии заболевания. Иногда необходимые нам доказательства мы находим в таких дисциплинах, как генетика и иммунология. Когда возникают вопросы о выборе терапии, мы должны избегать не-экспериментальных подходов, так как они обычно дают ложноположительные заключения об эффективности лечения. Так как рандомизированные исследования, особенно

систематические обзоры нескольких объединенных исследований, вероятнее всего, являются достоверными, то они превратились в "золотой стандарт" для оценки эффекта или вреда от лечения. Тем не менее, некоторые вопросы не требуют рандомизированных исследований, как уже говорилось выше.

Согласно Гордону Гайату, 2003 г. для правильной практики доказательной медицины следует помнить о трех важных вещах:

- 1) для принятия клинического решения только научных доказательств недостаточно. Например, если у вас 90-летний пациент, страдающий деменцией, без семьи, диагностированный пневмококковой пневмонией, при которой антибиотики очень эффективны, вы задумаетесь: стоит ли назначать данному пациенту антибиотики, хотя их эффективность научно обоснованна;
- 2) достоверность сведений, полученных в ходе разных исследований, различна. Доказательства имеют разную степень или градацию доказательности. Во-первых, сами исследования имеют ограничения в плане достоверности и надежности; во-вторых, редкие вмешательства эффективны абсолютно для всех пациентов;
- 3) при выполнении исследований не исключены систематическая или случайная ошибки или вмешательство неучтенного фактора, о которых будет говориться в последующих главах. Следует также помнить и об обобщаемости результатов исследований, так как, например определенное вмешательство может быть эффективно для пациентов с конкретными характеристиками (возраст, раса, социальное положение) и совсем неэффективно для немного отличной популяции.

Дефицит времени для овладения информацией можно обойти, если изучать метаанализы и систематические обзоры, объединяющие результаты разных исследований по одной и той же теме. Это дает и увеличивает объем информации и экономит время.

В чем же заключается взаимосвязь между клинической эпидемиологией и доказательной медициной? ДМ является практической

областью и особенно ценна тем, что позволяет принять необходимое клиническое решение в отношении конкретного больного. Однако доказательную медицину невозможно понять до конца, если не овладеть теоретическими основами клинической эпидемиологии. Например, необходимо назначить лечение пациентке с ВИЧ-положительным статусом, одновременно диагностированной туберкулезом. Возникает несколько вопросов: следует ли отменить терапию от ВИЧ и лечить больную от туберкулеза, сочетать ли оба лечения или пока не лечить туберкулез, так как от каждой терапии возникает огромное количество побочных эффектов. В учебниках об этом написано туманно, нужно обратиться к источникам доказательной медицины и оценить результаты исследований по данной проблеме. Для того, чтобы достоверно оценить каждое исследование недостаточно просто знать, что рандомизированное исследование достовернее, чем когортное: надо еще знать - почему. Клиническая эпидемиология позволяет ответить на этот вопрос, она дает уверенность и знания для осознанного принятия решения.

Предпосылки развития и понятия доказательной медицины

«Мои студенты приходят в уныние, когда я говорю им, что половина из того, чему Вас учат, через 10 лет будет признана ошибочной. Проблема только состоит в том, что никто не знает, какая это будет половина».

С. Барвелл, Декан Гарвардского факультета медицины (1956)

В эпоху научно-технического прогресса, требования к медработникам увеличились, от них ожидают гораздо большего. Диагностика и лечение становятся более сложными, так как врач должен учитывать не только эффективность и безопасность, но также экономичность, целесообразность, культурную приемлемость медицинских вмешательств. Сегодня в мире наблюдаются тенденции, которые подтверждают необходимость развития области доказательной медицины:

- большое количество проводимых биомедицинских исследований;
- широкий спектр лекарственных средств (ЛС) на фармацевтических рынках;
- увеличение потока медицинской информации (издается около 40 000 биомедицинских журналов, публикующих примерно 2 млн статей ежегодно);
- остро стоит проблема рационального расходования средств в системе здравоохранения;
- многообразие вариантов в деятельности индивидуальных медицинских работников и лечебно-профилактических учреждений.

Именно поэтому возникла необходимость критически оценивать информацию и выбирать системные подходы для принятия решений (лечебных, диагностических, управленческих и др.). А это возможно только на основе обобщения биомедицинских знаний и широкого информирования медицинской общественности о результатах новейших исследований.

Традиционно, любое новое лекарство до того как получить лицензию по использованию для людей проходит очень строгую и серьезную научную оценку, обычно в форме рандомизированных клинических испытаний, в то же время нелекарственные вмешательства не проходят такой систематической оценки, что нерационально. При клиническом наблюдении за пациентами, пережившими инфаркт миокарда, иногда как осложнение развиваются сердечные аритмии, которые могут приводить к смерти. С патофизиологической точки зрения, существует ряд антиаритмических препаратов, которые могут подавлять эту аритмию. Клинический вопрос в такой ситуации звучит как "Приводит ли терапия анти-аритмическими средствами к уменьшению пост-инфарктной смертности?" Было проведено рандомизированное клиническое исследование (РКИ) и каково же было удивление исследователей, когда в группе лечения смертность оказалась выше, чем в группе плацебо. Таким образом, стало очевидно, что только патофизиологические умозаключения не могут диктовать клиническую

практику. Любое медицинское вмешательство: лекарственное или нелекарственное должно проходить испытание путем рандомизированного клинического исследования. Благодаря статистической обработке множества РКИ (мета-анализ и обзоры), посвященных аналогичной теме были найдены новые доказательства терапевтических вмешательств. Безусловно, следует учитывать появление новых доказательств и это должно отражаться и менять медицинскую практику соответственно.

Один из инструментов, облегчающих врачу принятие решения и являющийся мостом между практикой и быстро развивающейся наукой – это клинические руководства и протоколы. Они позволяют врачу выбирать метод терапии не на основании мнений, а доказательств. В Узбекистане под техническим руководством Центра доказательной медицины разрабатывается ряд руководств и протоколов в области терапии, педиатрии, акушерства-гинекологии и общеврачебной практики. Под кураторством Центра лекарственной политики разработаны и периодически обновляются лекарственные формуляры. Однако еще не по всем тематикам разработаны клинические руководства, поэтому обязанностью каждого врача является умение критически и грамотно оценивать медицинскую информацию. Закончивший медицинский институт врач, должен помнить, что приобретенные им знания быстро устаревают и их необходимо обновлять. Хотя информация обновляется необыкновенно быстро, ее рождение в виде публикации может занять ряд лет. Например, подсчитано, что время от появления доказательства и до его публикации в медицинских учебниках может занять до 13 лет.

Методология ДМ позволяет систематизировать медицинскую информацию наиболее качественным образом и предоставлять врачу в уже удобной и, самое важное, достоверной форме. Необходимость ДМ также диктуется и требованиями к здравоохранению, особенно в плане эффективности и безопасности. Еще до сих пор используются устаревшие, не всегда эффективные и даже небезопасные медицинские методы, твердо

вошедшие в сознание и практику медицинских работников. Например, распространенное и доступное использование антибактериальных препаратов при обычной простуде или гриппе, что вызывает глубокую резистентность к антибиотикам среди населения; широко распространены внутривенные вливания и витаминотерапия как при недомогании, так и для профилактики заболеваний. Очень популярны иммуностимуляторы, гепато- и ангиопротекторы, хотя они отсутствуют в западных фармацевтических справочниках.

Ни один практический врач не обладает достаточным опытом, позволяющим свободно ориентироваться во всем многообразии клинических ситуаций. Можно полагаться на мнения экспертов, авторитетные руководства и справочники, однако это не всегда надежно, так как информация быстро устаревает [Antman E.T. et al., 1992]. Есть множество примеров по использованию принципов ДМ, связанных с фактором времени или преобладанием профессионального мнения в акушерской практике.

Например, назначение стероидов во время пренатального периода женщинам с риском недоношенности для минимизации риска респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, о чем было известно уже в 1960 годы. На 1980-е годы было уже собрано достаточно рандомизированных клинических испытаний, подтвердивших эффект стероидной терапии, но лишь после 1989 года в результате систематического обзора было подтверждено, что польза стероидной терапии превышает ее возможный вред. Как много новорожденных лишились получения этой эффективной терапии в результате задержки. Следующий пример задержки связан с преимуществом профессионального мнения над доказательством при лечении эклампсии. Северо-американская школа акушер-гинекологов считала, что использование Magnesium sulfate эффективно и запретило использование Diazepam вследствие неонатальной гипотонии. В то же время, Европейская школа утверждала наоборот преимущество Diazepam над Magnesium sulfate, который может привести к одышке со стороны матери. И

лишь в поздние 1980-е годы лечение эклампсии было изучено с помощью РКИ и была показана эффективность Magnesium sulfate по сравнению с Diazepam.

Внизу приведены дополнительные примеры недоказательной практики, часть которых еще имеет место в практике и в настоящее время:

1. Кровопускание как вмешательство во время эклампсии является примером небезопасной практики.

2. Диуретики в лечении преэклампсии. Теперь нам известно, что диуретики не снимут признаков отека при этом состоянии и даже сократят объем межсосудистой жидкости, что приведет к ухудшению состояния.

3. Рутинная эпизиотомия, основанная на предположении, что она уменьшит релаксацию дна таза.

4. Бывшая поговорка "если раз сделано кесарево, то и потом будет кесарево", теперь опровергнута, так как доказано, что влагалищные роды в некоторых случаях безопасны и после кесарева сечения.

5. Хирургическое удаление ипсилатерального яичника при эктопической трубной беременности было основано на предположении, что это увеличит шанс будущих беременностей.

Таким образом, информация, основанная на ДМ позволяет усовершенствовать работу врача в отношении следующих аспектов:

- описания заболевания (этиология, распространенность, клиническая картина и т.д.);
- разработки алгоритма диагностических процедур (программа обследования, показания и противопоказания к назначению диагностических манипуляций);
- лечения (тактика, описание конкретных лекарств и лечебных мероприятий, критерии эффективности и прекращения лечения);
- осложнений, прогноза, показаний к госпитализации, диспансерному наблюдению и др.

Она также может быть полезна для системы здравоохранения в разработке лекарственных формуляров; в разработке и применении медицинской техники и разработке клинических протоколов ведения и лечения больных. Таким образом, в системе создались обстоятельства, которые привели к развитию области доказательной медицины. Теперь ясно, что если медицинскую практику не основывать на доказательной практике, она может быть неэффективной и даже небезопасной. Загруженным медицинским работникам сложно следить за всеми инновациями в медицине через чтение биомедицинских журналов, однако врач может быть в курсе грамотно пользуясь методологией доказательной медицины. Основная цель внедрения принципов доказательной медицины в практику здравоохранения — оптимизация качества оказания медицинской помощи с точки зрения безопасности, эффективности, стоимости и др. значимых факторов.

В Узбекистане уже имеются свидетельства продвижения в области внедрения доказательной практики: создан Центр Доказательной Медицины при Ташкентском институте усовершенствования врачей, разработан (на основе международных стандартов) ряд клинических руководств в области общеврачебной практики, педиатрии и акушерства-гинекологии; внедрено изучение основ доказательной медицины на до- и постдипломном уровне. Тем не менее, еще есть пространство для улучшения в этой области.

Практические упражнения

1. Дайте определение понятия "клиническая эпидемиология" и раскройте ее значение;
2. Дайте определение понятия «доказательная медицина» и раскройте ее значение;
3. Назовите примеры недоказательных практик;
4. На практическом примере, расскажите взаимосвязь клинической эпидемиологии и доказательной медицины.

ГЛАВА 2. Клиническая эпидемиология: историческая перспектива

После изучения этой главы, студент должен знать:

1. Исторический прогресс в области эпидемиологии;
2. Эволюция определения понятия "эпидемиология"

Клиническая эпидемиология - это наука об эпидемиях и эпидемических заболеваниях (медицинский словарь Стедмана; Stedman's medical dictionary, Thomas Lathrop, 2005). Термин "эпидемия" был создан для описания вспышки заболевания, т.е. любого необычного роста заболеваемости среди популяции по сравнению с обычными показателями. Первоначально изучая в основном инфекционные заболевания, эпидемиология значительно модифицируется после 70-х годов, когда начинают преобладать хронические заболевания. Клиническая эпидемиология обогащается новыми методологиями изучения заболеваний и становится одним из основных дисциплин общественного здравоохранения. Одно из современных определений эпидемиологии звучит таково: «изучение распространенности, факторов риска, а также частоты возникновения состояний здоровья среди человеческой популяции».

Эволюция идей о причинах и профилактике заболеваний

Эпидемиология является такой же древней областью, как и медицина. Еще Гиппократ предложил гипотезу причинности заболевания, связанную с внешней средой и средой самого индивида. После Гиппократа еще около 2000 лет не было сделано попыток доказать те или иные гипотезы, связанные с заболеваемостью. Только в 1662 г. Джон Грант (Великобритания) опубликовал статью «Природа и политические наблюдения по смертности», в которой он описал результаты анализа недельной отчетности по рождаемости и смертности в Лондоне. Установив, что мужчины чаще рождаются и умирают, чем женщины, он отмечает высокую младенческую

смертность и сезонную вариацию смертности. Через 2 века врач Уильям Фарр (1839г.) разработал систему рутинной регистрации смертности и ее причин. Позже доктор Джон Сноу, также внес значительный вклад в развитие эпидемиологии не только доказав свою гипотезу, связанную с распространением холеры в Лондоне, но также и продемонстрировав практическую ее ценность для общественного здравоохранения.

К образованию эпидемиологии подтолкнули и динамично меняющиеся частота и картина заболеваемости и смертности, которые зависели от многих факторов. Ниже приведены исторические эпохи развития человечества, распространенность характерных заболеваний и смертности, и моменты развития понимания причин смертности и заболеваемости.

Древний мир. Охотники-собиратели (10 000 лет назад). Жизнь охотников короткая и непредсказуемая, но, относительно свободная от болезней и эпидемий. Жили они небольшими группами, которые переезжали с места на место; не было перенаселения или загрязнения окружающей среды, питание было разнообразным, но обеспеченность пищей была нестабильной. Смерть наступала от диких животных, голода и природных катастроф.

Период развития земледелия. Пастухи и фермеры. Они были более обеспечены пищей, но это и подготовило почву для возникновения болезней. Постоянные поселения: большие группы людей, проживавших в непосредственной близости друг от друга, домашние животные, мусор и экскременты способствовали распространению болезней, загрязняя запасы воды и привлекая насекомых, которые могли быть переносчиками болезни. Характерно было использование, главным образом, одной или двух крахмалосодержащих зерновых культур; в рационе отмечался недостаток протеинов, витаминов и минералов.

В течение многих веков объяснение причин заболевания основывалось не на науке, а на религии, суевериях и мифах. В сборнике “**Кодекс/Корпус Гиппократа**” (Corpus, 400 г. до н. э.) заболевание рассматривалось как

нарушение равновесия сил природы или дисбаланс жидкостей в организме. Несмотря на то, что это положение было недоработанным и приблизительным, оно предоставляло определенное логическое обоснование для понимания здоровья и болезни. Греческие врачи прописывали изменения в рационе питания или образе жизни, а также лекарства и хирургические операции.

Гален (родился в 129 г. н. э.) развивал основы, заложенные в “Кодексе/Корпусе Гиппократов”, в качестве диагностической информации использовал наблюдения, ощупывание и измерение пульса; прописывал изменения в рационе питания, применение лекарств и отваров, рекомендовал кровопускание для лечения практически всех заболеваний, даже при потере крови.

Гиппократ и Гален подчеркивали важность тщательных наблюдений. Каждый по своему, они разработали концепцию заболевания как физиологического дисбаланса, вызванного факторами окружающей среды, питанием, образом жизни и даже наследственностью. В данной концепции заложена идея о том, что человек может вмешаться в этот процесс и принять меры для предотвращения или лечения заболевания и сохранения здоровья.

Средневековье: в раннем средневековье развитие медицины в Европе было приостановлено на несколько веков. В 1348-1352 приходит черная смерть в виде бубонной чумы, которая унесла жизни до 1/3 населения Европы. *Yersinia pestis* вызывает катастрофические последствия для здоровья населения. Бактерия грызунов и их блох: блохи, паразитирующие на крысах, передают заболевание другим крысам и людям; при этом поражаются лимфатические сосуды, образуются бубоны, возникают высокая температура, сильная головная боль, бредовое состояние. Чума вызвала полный упадок социальных обычаев; люди спасались бегством или сидели взаперти; предприятия и фермы оставались без присмотра; повсюду были массовые захоронения и груды гниющих трупов. Среди населения объяснения причины возникновения чумы были следующими: божья кара,

невидимые пары или миазмы (вредные испарения), умысел евреев, контакт с прокаженным, пребывание под жаркими лучами солнца и т.д. Действительная причина осталась неизвестной. Непрофессионалы и медицинские специалисты предприняли множество почти абсолютно неэффективных мер в ответ на эпидемию. Идея о систематизированной проверке гипотез о причине заболевания в группах людей еще не получила своего развития.

В средние века также были распространены диарея, оспа, туберкулёз, тиф, корь, менингит, пневмония. Средняя продолжительность жизни была небольшой, особенно среди бедного населения. Дегенеративные заболевания (рак, атеросклероз, остеопороз) встречались реже, так как весьма немногие люди доживали до их возникновения.

Индустриализация. Для этой эпохи характерен рост населения и индустриализация: все это нанесло урон здоровью людей. Для этого периода характерны проблемы, связанные с работой (*массовое производство*): длительность рабочей смены; тесные фабрики; плохая вентиляция/контроль температуры, механизация (производственные травмы и профессиональные заболевания) приводили к пневмокониозам, асбестозам, силикозам. В индустриализированных городах возникали болезни из-за бедности (рахит, туберкулез); высокая плотность населения и плохие санитарные условия вызвали распространение таких инфекционных заболеваний как дифтерия, оспа, тиф и скарлатина.

Джон Прингл (середина 18 в.) обнаружил взаимосвязь сыпного тифа с грязью и перенаселенностью; рекомендовал предоставить заключенным возможность купаться и стирать одежду. Пытался методично определить факторы или условия, связанные с сыпным тифом, и предложил меры по профилактике заболевания.

Джеймс Линд (1754г.) обнаружил, что цинга, возникает при нехватке витамина С: приводит к чрезмерной хрупкости капилляров и вызывает кровотечение, анемию, отеки, желтуху, сердечную

недостаточность, даже смерть. Цинга представляла большую проблему среди моряков вследствие хронической нехватки свежих фруктов и овощей во время длительного плавания. Линд предполагал, что цитрусовые фрукты могут предотвратить цингу, провел, возможно, первое в мире, контролируемое клиническое исследование с двенадцатью моряками с цингой: 2 из них, получавшие лимоны и апельсины, вылечились, остальные – нет.

Франсуа Бруссе и Пьер Луи (1832г.). Бруссе был активным сторонником кровопускания пиявками при лечении широкого ряда заболеваний. Пьер Луи, его современник, верил в количественный метод оценки эффективности лечения. Луи изучил кровопускание и признал его неэффективным, но многие не согласились с его выводами.

Холера. В 1832 г. Лондон, Париж и Нью-Йорк были поражены холерой. Постепенно начали предприниматься систематизированные попытки исследовать причины заболеваний и определить эффективность профилактики и лечения.

Джон Сноу (1854г.). В это время царило распространенное мнение: холера распространялась или от человека к человеку или через миазмы (нечистые испарения) болот или стоячей воды. На самом деле, холеру вызывает бактерия – холерный вибрион (*Vibrio cholera*). Заболевание передается при употреблении зараженной воды или пищи. Сноу считал, что если бы холера распространялась через загрязненный воздух (миазмы), то она вызывала бы легочные симптомы, но так как симптомы были желудочно-кишечные, значит «виной» были вода или пища. Первоначально Сноу отметил высокий уровень заболеваемости холерой в районах, в которые поступала водопроводная вода из компаний, качающих воду из Темзы, зараженной нечистотами. Ее качали 2 компании, одна из которых вскоре начала качать менее зараженную воду выше по течению. Сопоставив показатели смертности от холеры в районах, с зараженной и более чистой водой, Сноу доказал, что действительной причиной возникновения холеры

была грязная вода и работа водопроводной компании, поставляющей зараженную воду, была закрыта.

В августе 1854 г. имела место вспышка холеры в районе Брод-стрит Лондона, Сноу заметил, что случаи холеры наблюдались целыми группами неподалеку от водокачки на Брод-стрит. Он нанес места, где были случаи холеры со смертельным исходом на карту и определил источник воды, которым пользовались жертвы холеры. Сноу предоставил свои выводы властям, которые распорядились немедленно закрыть водокачку. Таким образом, Сноу выполнил несколько задач:

- выдвинул новую гипотезу о распространении холеры;
- методично проверил эту гипотезу, сравнивая смертность от холеры в двух различных районах;
- установил связь между потреблением зараженной воды и случаями холеры;
- настоял на профилактическом мероприятии, которое предотвратило новые случаи.

Таким образом, эпидемиология основывается на двух краеугольных предположениях:

- болезнь человека не возникает случайным образом: существуют определяющие факторы, которые могут повысить или снизить вероятность развития заболевания;
- данные причины и предупреждающие факторы выявляются путем систематического обследования популяции.

Основным количественным показателем является частота возникновения заболевания. Ее определяют оценкой и сопоставлением степени риска или вероятности возникновения заболевания среди различных групп населения. Под распространением подразумеваются количество заболевших людей, их характеристики, а также место и время появления болезни.

Например, рассмотрим взрыв “Челленджера”, который произошел 28 января 1986г. Его причиной стало повреждённое кольцевое уплотнение между сегментами твердотопливных ракетных ускорителей. Признаки повреждения кольцевого уплотнения были обнаружены после 7-го из предыдущих 24-х челночных полетов. Вопрос состоял в том, было ли связано повреждение кольцевого уплотнения с низкими температурами во время запуска? По прогнозам, температура во время запуска “Челленджера” должна была быть в диапазоне 30° по Фаренгейту (65°С).

Исследователи не смогли увидеть связь между низкими температурами и повреждением кольцевого уплотнения: увеличивают ли низкие температуры риск повреждения кольцевого уплотнения или повреждение кольцевого уплотнения является случайным событием, не связанным с температурой?

А ведь если сопоставить температуру, при которой состоялись все запуски, то выяснится, что все 4 пуска при температуре ниже 65°С имели повреждения кольцевых уплотнений, а количество повреждений при температуре выше 65 градусов составило лишь 15%. Это дает основание полагать, что риск повреждения кольцевого уплотнения значительно увеличивался (в 7 раз) при температуре ниже 65. [Вероятность того, что эти различия были всего лишь случайностью, составляет 3 : 1000].

Пример показывает, как важно уметь принимать адекватные решения на основе ограниченных данных. Недостаточно лишь иметь данные, важно то, как вы их рассматриваете и находите закономерности, чтобы принять правильные решения.

Таким образом, основной принцип эпидемиологии – сравнение факторов и результатов, которое позволит установить причинно-следственные связи, оценить информацию и принять правильные решения, которые повысят качество результатов. Данная глава помогла продемонстрировать на исторических примерах, что эпидемиология – это область знаний, метод размышления о проблемах, позволяющий сделать обоснованные выводы и

принять верные решения – даже за пределами сферы распространения эпидемии и обычной концепции охраны здоровья.

Практические упражнения

1. Как эволюционировало определение понятия "эпидемиология"?
2. Какие заболевания были характерны в разные периоды исторического развития и как прогрессировало знание об изучении заболеваний?

ГЛАВА 3. Способы изучения заболеваемости популяции

После изучения этой главы, студент должен знать:

1. Определение понятия "*обследуемая популяция*";
2. Различие между *фиксированной (немигрирующей) и динамичной (мигрирующей) популяцией*;
3. Различие между параметрами: *соотношение, доля и коэффициент/показател.*;
4. Определение термина "*группа риска*";
5. Определение понятия "человеко-лет".

После изучения этой главы, студент должен уметь рассчитывать:

- распространенность заболевания;
- *кумулятивную заболеваемость* и (*показатель заболеваемости*);
- *рассчитывать среднюю продолжительность заболевания;*
- *общие показатели;*
- *специальные показатели;*
- *возрастные показатели;*
- *показатели с учетом расовых особенностей;*
- *скорректированные/стандартизированные показатели;*

Практические способы измерения заболеваемости

В Узбекистане существуют системы сбора, обработки и анализа информации, необходимые для проведения оперативных или организационных мероприятий в области эпидемиологии. С этой целью осуществляется специальный учет инфекционных болезней (малярия, брюшной тиф, сибирская язва и т.д.), который связан с необходимостью оперативного применения противоэпидемических мероприятий. Кроме того, особому учету подлежат некоторые распространенные неэпидемические заболевания (рак, туберкулез, венерические болезни, психические заболевания и др.). Диспансерное наблюдение и учет таких больных важны как в эпидемиологическом, так и в социальном отношении. На диспансерный учет берутся и некоторые хронические заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертония, сердечнососудистые заболевания), которые

находятся в десятке первых состояний, ответственных за смертность. Наконец, вследствие важности учета экономических потерь на производстве особо выделяется учет заболеваемости с временной утратой трудоспособности.

Инфекционная заболеваемость. Основой контроля за инфекционными заболеваниями является регистрация каждого случая обнаруженного инфекционного заболевания и оповещение Центра Государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ЦГСЭН) в виде обязательного экстренного сообщения (ф. № 058/у). В Узбекистане список обязательных для извещения заболеваний определяет Министерство здравоохранения РУз.

Все подлежащие обязательному оповещению в РУз инфекционные заболевания можно разделить на следующие группы:

- карантинные заболевания (чума, холера, оспа, желтая лихорадка);
- заболевания, информация о которых собирают специализированные лечебно-профилактические учреждения с одновременным оповещением санитарно-эпидемиологической службы о некоторых из них (туберкулез, сифилис, гонорея, грибковые заболевания, лепра);
- заболевания, о которых лечебно-профилактические учреждения представляют в санэпидстанции только суммарные (цифровые) сведения (грипп, острые инфекции верхних дыхательных путей и т.п.);
- заболевания, о каждом случае которых в местную санэпидстанцию поступает подробное сообщение (брюшной тиф, паратиф и другие сальмонеллезы, дизентерия, энтериты, корь, коклюш, менингиты, энцефалиты, инфекционный гепатит, скарлатина, столбняк, полиомиелит, бешенство, малярия, краснуха и др.).

Срочное сообщение о выявленном инфекционном заболевании (ф. № 058/у) или о подозрении на него должен сделать врач поликлиники (или другого лечебного учреждения, выявившего больного), независимо от того, является ли больной жителем района обслуживания или живет в другом районе или городе.

Для учета и контроля, отправленных и полученных извещений в лечебно-профилактических учреждениях и санэпидстанциях имеются специальные журналы (ф. № 060/у). Форма извещения и запись в журнале содержит только основные информационные характеристики.

Извещения и журналы используются также для подготовки отчета инфекционных заболеваний для вышестоящих органов здравоохранения. При анализе заболеваемости используется детальная разработка материалов уточненных извещений, а также специальных карт «Эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания» (ф. 357/у).

Цифровую информацию можно классифицировать по следующим показателям:

- частота выявления заболеваний и отношение выявленных заболеваний к численности населения данной территории, определяемое на 100000 населения;
- сезонность, т. е. в основу разработки берутся данные о числе заболеваний по месяцам, рассматриваются динамические критерии по абсолютным данным и месячным показателям; иногда число заболеваний за год распределяют по месяцам (в % процентах);
- частота госпитализации и охват госпитализацией. В первом случае - это отношение числа госпитализированных к численности населения, а во втором – это отношение числа госпитализированных к числу выявленных заболеваний, умноженное на 100 (%);
- групповой показатель частоты заболеваний;
- очаговость (число заболеваний делится на число очагов).

Следует отметить, что такая система учета и регистрации была создана в свое время для оперативной оценки и скорого принятия мер, чтобы предупреждать распространение заболевания и немедленно оказать помощь. Но сегодня структура заболеваемости изменилась и некоторые инфекционно-эпидемиологические заболевания неактуальны. Следует пересмотреть и

упростить некоторые формы учета и регистрации, связанные с теперь уже ставшими редкими инфекционными заболеваниями.

Важнейшие неэпидемические заболевания. В государственной статистике учитываются некоторые неэпидемические заболевания: выявляются их распространенность, тяжесть исходов, эпидемиологическая значимость и социальная характеристика. Статистические характеристики этих заболеваний, а также причины их возникновения, факторы риска дают возможность целенаправленно организовать первичную профилактику.

Изучение распространенности, закономерности и тенденций, установление факторов риска является методической основой исследования многих хронических заболеваний.

Заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ). Единицей учета заболеваемости с временной утратой трудоспособности является случай потери трудоспособности по поводу заболевания. В РУз существует полный учет случаев нетрудоспособности. Листок нетрудоспособности выдается врачами лечебно–профилактических учреждений больному, который по окончании заболевания сдает его администрации предприятия, а затем этот документ переходит в ведение профсоюзных органов для составления отчета (ф. № 16-ВН).

Основными показателями заболеваемости с временной утратой трудоспособности являются случаи и дни на 100 работающих, средняя длительность случая, структура дней и случаев, процент нетрудоспособности, частота длительно и часто болеющих.

Госпитализированная заболеваемость. Одно из важных мест занимают сведения о составе госпитализированных больных, которые широко используются для планирования и организации больничной помощи. При выписке больного заполняется «Статистическая карта выбывшего из стационара» (ф. № 066/у). Отчет лечебно – профилактического учреждения содержит таблицу о распределении больных, находящихся в стационаре, по заболеванию, месту жительства, длительности лечения и исходу. Единицей

наблюдения является случай госпитализации по поводу заболевания в любое лечебное учреждение страны.

Статистическими показателями госпитализированной заболеваемости являются: частота госпитализированных на 1000 чел. населения по поводу определенного заболевания, показатели госпитализированных (пол, возраст, место жительства, профессия), структура госпитализированных по заболеваниям.

Сведения о госпитализированной заболеваемости позволяют судить о характере и объеме больничной медицинской помощи, продолжительности лечения, летальности.

Рассмотрим **пример** проведения исследования трех состояний (анемии, гипертонии и пневмонии у детей) на уровне Центральной районной больницы в трех районах Ферганской области в 2004 г. На этом примере также проиллюстрированы другие показатели, которые позволяют объяснить тенденции в заболеваемости или госпитализации.

Результаты исследования анемии в Кувинской ЦРБ

- *Ежегодное число пациентов, госпитализированных с анемией, увеличилось за последние 5 лет (1999-2003) на 14%. Одной из причин этого может быть Приказ № 100 Министерства здравоохранения, в соответствии с которым все беременные женщины с гемоглобином ниже 90 должны направляться к специалисту в ЦРБ.*
- *Заболеваемость железодефицитной анемией регистрируется среди всех обследуемых женщин (100%). Хотя тяжелая форма анемии теперь наблюдается реже, возможно, требуется провести калибровку лабораторного оборудования или заменить его.*
- *Аудит 30 медицинских карт женщин репродуктивного возраста с уровнем гемоглобина ниже 120 мг/л (или 110 мг/л в случае беременности) показал: 24 женщинам (80%) был поставлен диагноз анемии (как первичный или сопутствующий диагноз).*

- Из 30 пациентов с анемией только 15 (50%) было назначено лечение железосодержащими препаратами во время их пребывания в стационаре.
- Пациенты с анемией принимали в среднем 10 препаратов, 50% из которых были инъекционными.

Результаты исследования острой пневмонии у детей младше 5 лет в Язъяванской ЦРБ

- Количество детей, госпитализированных с острой пневмонией в 2003г., снизилось по сравнению с 1999г. в 3 раза. Это, возможно, является интегрированного ведения болезней детского возраста в СВП (стратегия ВОЗ), согласно которому к специалисту направляются только дети с тяжелой формой пневмонии.
- Респираторные заболевания остаются главной причиной смертности среди детей (включая острую пневмонию).
- Аудит 30 медицинских карт детей, госпитализированных с острой пневмонией показал: 54% пациента обратились в ЦРБ самостоятельно; у 74% пациентов температура при приеме была выше 37,5°; у 40% пациентов частота дыхания была ниже 40 в мин. Персонал больницы указал на то, что четких критериев приема детей с острой пневмонией не существует.
- Всем детям назначались антибиотики, в среднем по 8 препаратов на каждого ребенка, 46% из этих препаратов были инъекционными.

Результаты исследования гипертонии в Ташлакской ЦРБ

- Общий уровень госпитализации с 1999 по 2003 гг. вырос на 35% . По словам районного координатора, этот рост начался после закрытия СУБ³ в 2001 г., и поток пациентов был направлен в ЦРБ.
- Аудит 30 медицинских карт пациентов с диагнозом гипертонии показал: у большинства пациентов артериальное давление (АД) было между 170- 180 мм. рт.

³ СУБ – Сельская участковая больница

ст. систолического давления и 100-120 мм. рт. ст. диастолического. В соответствии со стандартами ВОЗ⁴, пациенты должны направляться к специалисту в случае, если АД >220/120мм. рт. ст., т.е. большинство пациентов, находящихся на стационарном лечении в ЦРБ, можно было лечить амбулаторно.

- Оценка стадии болезни с помощью тестов была неодинаковой: у 80% пациентов проверялось глазное дно; у 70% - проводили ЭКГ; у 40% - анализ провели содержание глюкозы в крови; и у 6% - содержание белка в моче.
- 74% пациентов получали инъекционные препараты, в среднем 9 препаратов на каждого пациента.
- 32% пациентов назначали лечение от гипертонии при выписке.

Современные исследования **общей заболеваемости** используют 4 источника получения информации: обращаемость населения за медицинской помощью на основе врачебных записей в медицинских документах, медицинские осмотры населения, опрос населения о перенесенных заболеваниях, анализ причин смерти.

В последние десятилетия значительно возросла роль такого источника сведений о заболеваемости населения, как медицинские осмотры, дополняющего сведения о заболеваемости по обращаемости. Во время осмотров обнаруживаются в основном хронические заболевания, ранее неизвестные, или те, по поводу которых население активно не обращается в медицинские учреждения.

При изучении **общей заболеваемости** за единицу учета принимают первое обращение к врачу по данному заболеванию в календарном году. Диагноз острого заболевания регистрируется при каждом его новом возникновении, хронические заболевания учитываются только 1 раз в году, обострение хронического заболевания в том же году не учитываются. Статистические показатели общей заболеваемости и методика их получения отражаются в специальной таблице (Таблица № 3.1).

⁴ Бюллетень ВОП Узбекистана, 2004. - № 2,- с.2.

Методика изучения общей заболеваемости и отдельных болезней. Основными сформированными методами можно считать постоянно совершенствуется:

- изучение на основе сплошной регистрации всех случаев выявления заболеваний по обращаемости и медицинским осмотрам;
- выборочные исследования заболеваемости отдельных контингентов и отдельных заболеваний по более широким характеристикам, включающими особенности их выявления, факторы риска и закономерности, определяющие патологию;
- слежение за тенденциями состояния здоровья в специально отработанных опорных пунктах в течение длительного времени;
- создание регистра или банка данных (на основе электронно-вычислительной техники) по группам населения или отдельным контингентам больных лиц;
- комплексные социально-гигиенические исследования заболеваемости;
- эпидемиологические исследования важнейших неэпидемических болезней с применением специфических методик отбора контингента наблюдения, тестов и методик выявления патологии, определения факторов риска и т. д.;
- изучение экономического ущерба от заболеваемости по соответствующим методикам.

Таблица 3.1 **Основные показатели общей заболеваемости**

Показатель	Методика вычисления	Источник информации
Показатели частоты заболеваний:	<u>Числитель</u> Знаменатель	Специальная методика изучения заболеваемости с использованием официальной документации
-вновь выявленные болезни (первичная заболеваемость)	Число вновь возникших <u>заболеваний за год X 1000 чел.</u> Средняя численность населения	

Показатель	Методика вычисления	Источник информации
- все имевшиеся заболевания (распространенность)	Число всех имевшихся заболеваний у населения за год <u>X 1000 чел.</u> Средняя численность коек	
- заболевания в момент осмотра	Число заболеваний, имеющих в данный <u>момент у населения X 1000 чел.</u> Средняя численность населения	
Специальные показатели частоты заболеваний по группам	Число заболеваний у лиц в <u>возрасте 20-29 лет X 1000 чел.</u> Численность населения в возрасте 20-29 лет	Медицинская карта амбулаторного больного (ф. 025/у)
Структура заболеваемости (удельный вес каждого заболевания среди других заболеваний)	<u>Число заболеваний ангиной X 100 чел.</u> Число всех вновь выявленных заболеваний в течение года	Статистический талон для регистрации заключительных диагнозов (ф. 025-2/у) Сводная ведомость учета заболеваний, зарегистрированных в данном учреждении (ф. 025/у)
Кол-во ни разу не болевших лиц, %: лица, практически здоровые по заключению медосмотра;	Число лиц, признанных <u>практически здоровыми, на 1000 чел.</u> Число осмотренных	Контрольная карта диспансерного наблюдения (ф. 030/у)

Показатель	Методика вычисления	Источник информации
- лица, не болевшие острыми заболеваниями на протяжении года - лица ни разу не обратившиеся в поликлинику	Число ни разу не обратившихся в <u>поликлинику на 1000 чел</u> Численность населения района	Карта подлежащего периодическому медосмотру (ф. 046/у)
Длительность заболевания: - с момента возникновения заболевания - с момента начала данного случая (обострение хронического заболевания) - госпитализация временной трудоспособности	Число дней лечения у больных <u>с данными заболеваниями</u> Число случаев данного заболевания	Карта учета диспансеризации (ф. 131/у)

В определении понятий и показателей заболеваемости, принятых в настоящее время в мире есть много совпадений и различий. Видимо в будущем некоторые концепции и вычисления следует стандартизировать.

Способы измерения частоты возникновения заболевания в аспекте клинической эпидемиологии

На протяжении многих веков знания о причине заболевания и о том, как его лечить или предотвратить, были почти полностью основаны на отдельных случаях. Значительные успехи были достигнуты, когда

изменилась стратегия изучения заболевания: началось изучение групп людей и использование количественного метода для проведения важных сравнений. Первоначально просто считали заболевших людей. И хотя это очень простой способ измерения частоты заболевания, он очень важен, так как фиксирует определенные события. Только после этого возможно определить тенденции или внезапное возникновение проблемы. Этот способ необходим для должностных лиц, планирующих и вырабатывающих политику общественного здравоохранения, для определения потребности населения в ресурсах.

Например, количество случаев СПИД в городке А. в разные годы (1981-1985гг) составило: 1981 - 0, 1982 - 1, 1983 - 5, 1984 - 22, 1985 - 58. Сами по себе данные подсчета не позволяют нам полностью понять проблему. Например, в 1984г. было 22 случая, но мы не знаем, были ли все они включены в статистику 1985г. Если никто из этих 22 человек, не умер и не переехал, то в 1985г. должно быть только 36 новых случаев СПИД, а если эти больные умерли или переехали, то все 58 случаев, зарегистрированных в 1985г., были новыми. Следовательно, один из недостатков простых подсчетов заключается в отсутствии различий между имеющимися и новыми случаями.

Второе ограничение простых подсчетов заключается в том, что их нельзя объективно сравнивать, например, сопоставить масштаб проблемы СПИДа в двух городах. Предположим, что в городе Б зарегистрировано 35 новых случаев. По всей видимости, это означает, что в городе А проблема несколько более серьезная, так как в городе А – 58 новых случаев СПИДа, в городе Б – 35 новых случаев СПИДа. Тем не менее, в этих случаях важную роль играют такие дополнительные факторы как период времени и общая численность популяции.

Необходимо принимать во внимание период времени, в течение которого появились новые случаи. (Таблица 3.2) Возможно, 35 случаев, зарегистрированных в городе Б, - это новые, возникшие в течение двух лет.

Данные будет легче сравнить, если мы выразим количество случаев по отношению к одному и тому же периоду времени. Если в городе Б возникло 35 случаев за 2 года, то в среднем, там появлялось примерно 17,5 случая в год.

Таблица 3.2 Простой подсчет случаев

Город	Новые случаи СПИД	Отчетный период	Новые случаи / год
А	58	1985	58
Б	35	1984 и 1985	17,5

Далее, необходимо принимать во внимание численность популяции, которые мы сравниваем. Предположим, что в городе А проживает 25000 чел., а в городе Б - 7000 чел. Следовательно, в городе А показатель СПИД составлял 58 новых случаев на 25000 чел. в год, в городе Б - 35 новых случаев на 7000 чел. за 2 года. Было бы легче сравнить показатели, если бы в обоих городах была одинаковая численность населения, а наблюдение велось в течение одного периода времени.

Попробуем скорректировать различия и зададим вопрос: «Сколько случаев появилось бы в каждом городе в один период времени, если бы у них была одинаковая численность?»

Например, сколько было бы случаев, если бы в городах А и Б проживало по 100000 человек и наблюдение велось бы в течение одного года? Главное здесь в том, чтобы у сопоставляемых популяций был один и тот же знаменатель.

В городе А 58 случаев появились в течение одного года, так что нам нужно лишь скорректировать численность популяции. Если на 25000 жителей было 58 случаев, то сколько было бы случаев, если бы численность популяции была 100000 человек?

Выясняем среднее количество случаев на одного жителя в год: 58 случаев разделить на 25000 жителей = 0,00232 сл. Частное (0,00232)

умножаем на число жителей и получаем гипотетический показатель новых случаев СПИД. Таким образом, если бы в городе А было 100000 жителей, то за исследуемый год в нем появилось бы 232 случая заболевания.

Город Б. Аналогично рассчитываем показатель города Б и получаем 250 новых случаев СПИД.

Таким образом, мы рассмотрели соотношение новых случаев и численности популяции в течение одного и того же периода времени. Сравнивая полученные показатели, мы понимаем, что, в действительности, в городе Б показатель новых случаев СПИД немного выше, чем в городе А.

Единицы учета периода времени. Наиболее часто используется период в один год, но можно рассчитать показатель новых случаев за один месяц или даже неделю, если это необходимо.

Например, если вы рассматриваете, как менялись показатели заболеваемости гастроэнтеритом в течение года в различных географических зонах.

Единицы учета численности популяции. Имеет смысл использовать числа, кратные 10, например, количество случаев на 100; 1000; 10000 или 100000 чел. Как правило, выбирается та численность популяции, которая позволяет выразить показатель новых случаев в виде удобного целого числа вместо дроби. Например, рассчитав данные двух городов в виде показателя в год на 100000 человек, мы получили 232 против 250 случаев.

Таблица 3.3 Расчет случаев на 100 и на 100,000 населения

	Новые случаи СПИДа	Отчетный период	Популяция	Новые случаи в год на 100.000 человек	Новые случаи в год на 100 человек
Город А	58	1985	25,000	232	0,232
Город Б	35	1984 и 1985	7.000	250	0,250

Определение «популяции»

Популяция, участвующая в исследовании, – это просто группа людей с определенными общими характеристиками (возраст, раса, пол или место

жительства). **Например:** жители Ташкента, члены молодежной организации «Камолот», женщины в постменопаузе в Намангане; шахтеры в Донбассе; врачи-мужчины в Узбекистане.

Также различают фиксированную (немигрирующую) популяцию и динамичную (мигрирующую) популяцию. Фиксированная популяция - принадлежность к группе постоянна и определена каким-либо событием. (**Например,** люди, пережившие атомные взрывы в Японии). Динамичная популяция - временная принадлежность к группе, например, жители конкретного города.

Распространенность и заболеваемость

Распространенность и заболеваемость являются двумя основополагающими способами измерения частоты возникновения заболевания. Прежде чем понять эти два фундаментальных понятия в эпидемиологии следует ясно представлять, что значит соотношение. Соотношение – это число, которое получают простым делением одного числа на другое. Соотношение не обязательно подразумевает определенную связь между числителем и знаменателем. **Например,** если бы в классе было 100 девочек и 20 мальчиков, то соотношение было бы $100/20$ или 5 девочек на каждого мальчика. Это простое соотношение, которое показывает, во сколько раз одна величина больше другой. Тем не менее, для измерения частоты возникновения заболевания существуют два других вида соотношений, которые весьма полезны при сравнении групп, так как они связывают количество людей, имеющих данное заболевание с популяцией, к которой они относятся, и, возможно, с ее численностью и периодом наблюдения. Таким образом, важно провести различия между имеющимися и новыми случаями.

Распространенность

Распространенность - это доля популяции, у которой в определенный момент времени наблюдается то или иное изучаемое состояние. **Например,** в

1980 г. исследователи в рамках Фремингемского кардиологического исследования (Framingham Heart Study) оценили распространенность катаракты: они осмотрели 2477 человек и у 310 - диагностировали катаракту. Доля популяции с катарактой составляла $310:2477=0,125$. Эта десятичная дробь обычно выражается равнозначными процентами - 12,5%.

Иногда распространенность также называют **распространенностью “на определенную дату”**, потому что все, что необходимо сделать, это оценить наличие или отсутствие состояния в один конкретный момент времени у каждого представителя популяции. Заметьте, что люди с катарактой являются подгруппой общей группы людей, участвующей в исследовании. Они являются частью целого. **Например.** Определение доли (или части) женщин старше 50 лет в городе N., у которых была гистерэктомия. В числителе - число женщин старше 50 лет в городе N., у которых была гистерэктомия. В знаменателе - общее число женщин старше 50 лет в городе N. Заметьте, что все женщины, учтенные в числителе, также включены в знаменатель, но знаменатель еще и включает всех женщин старше 50 лет, без гистерэктомии, т.е. числитель является подгруппой знаменателя.

Распространенность – это часть или доля популяции, у которой имеется заболевание или состояние в определенный момент времени; это не показатель. Чтобы лучше понять распространенность, представьте, что вы сделали **моментальный фотоснимок** всей популяции, и всех заболевших людей можно легко выявить определенным образом. Предположим, к примеру, что в первый день занятий вы попросите поднять руку всех студентов, у которых есть респираторная вирусная инфекция, и сфотографируете их. Распространенность в этот день будет равняться количеству человек, поднявших руки, поделенному на общее число студентов, присутствовавших на занятии.

Характерным для распространенности является то, что оценка распространенности основана на наблюдениях в определенный момент времени. Тем не менее, можно захотеть оценить распространенность месяц

спустя. С момента начала занятий некоторые студенты могли оставить курс или другие студенты могли присоединиться к нему, так что состав от группы может измениться. Кроме того, простуженные студенты могли выздороветь, но заболели другие. Тогда распространенность респираторной вирусной инфекции будет равна количеству простуженных студентов в *этом* день, поделенному на число студентов, присутствующих в аудитории месяц назад. В основе описательных поперечных исследований лежит оценка распространенности. Распространенность также можно оценить по обращаемости больных с определенным состоянием за медицинской помощью. Однако последний способ является менее точным, так как обратиться могут лишь часть на самом деле страдающих больных и поэтому оценка может быть заниженной.

Кумулятивная заболеваемость

Заболеваемость - это способ измерения, который оценивает уровень, появления в популяции новых случаев заболевания среди людей, подверженных риску развития болезни, в течение периода наблюдения.

Заболеваемость коренным образом отличается от распространенности по нескольким аспектам. Ключевое отличие заключается в том, что для подсчета заболеваемости популяцию необходимо рассматривать дважды: первый раз - для определения количества людей, подверженных риску заболевания, и второй

раз - для определения количества людей, у которых это заболевание развилось в течение периода наблюдения. Для оценки заболеваемости простудой в группе можно составить список всех студентов, у которых не было простуды в первый день занятий, а через неделю узнать у них же, не простудились ли они. В противоположность этому, распространенность оценивается иначе: каждый человек рассматривается лишь один раз, чтобы определить, имеется ли у них то или иное состояние.

Заболеваемость предоставляет способ количественного определения риска, т.е. вероятности того, что у человека разовьется заболевание в течение определенного периода времени. Существует два способа измерения и выражения заболеваемости: кумулятивная заболеваемость и показатель заболеваемости или плотность заболеваемости.

Кумулятивная заболеваемость предполагает, что за всеми объектами исследования наблюдение велось в течение определенного периода времени. Кумулятивная заболеваемость – это доля людей, у которых развилось заболевание в установленный период времени. **Например.** У 12 женщин, использовавших оральные контрацептивы, в начале исследования не были обнаружены бактерии в моче. В течении трех лет наблюдений у 3 из 12 развились бактериальные инфекции. Таким образом, кумулятивная заболеваемость составила $3:12 = 0,25$, что можно представить как 25%. **Например.** В рамках исследования по риску развития раневой инфекции, сопоставлялись показатели послеоперационных раневых инфекций в ограниченный период времени после этапной лапаротомии. У них либо развивается раневая инфекция в течение первой или второй недели после хирургического вмешательства, либо нет. 131 объектов перенесли хирургическое вмешательство в разное время, но за всеми ними в течение 2 недель велось наблюдение, чтобы узнать, не развилась ли у них раневая инфекция. У 7 из них развилась инфекция, и кумулятивная заболеваемость за две недели наблюдения составила $7:131=5,3\%$

Кумулятивная заболеваемость – это количественное соотношение, так как на самом деле мы не определяем, сколько времени человек подвергается риску. Мы лишь предполагаем, что люди подвергаются риску развития заболевания в определенный период, и что за ними всеми ведется наблюдение в течение всего этого периода. В действительности, ни одно из этих предположений не является верным. **Например,** мы знаем численность населения города N в 2001г., а также количество больных СПИД в городе N. Если вычесть число случаев СПИД из общей численности населения, то

получится приблизительное количество жителей, подверженных риску приобретения СПИД. Можно установить число новых случаев СПИД, зарегистрированных в 2002 г. Если предположить, что численность населения не изменилась, то можно рассчитать кумулятивную заболеваемость СПИД в городе N. за 2002г. На самом деле мы точно не знаем, будут ли все эти люди жить в городе N в конце 2002 г., и не знаем, сколько людей переедут в город N в течение этого года. Нам лишь известно число лиц, у которых не было СПИД в начале года, и до конца года будем наблюдать, у скольких людей разовьется СПИД. Если предположить, что знаменатель не изменится в течение года, то можно рассчитать долю людей, у которых развился СПИД в 2002 г. Тем не менее, поскольку мы точно не знаем, как долго велось наблюдение за каждым из этих людей, время на самом деле не является составляющей знаменателя. Период времени лишь указывается (например, мы можем сказать, что у 1,5% населения развился СПИД в течение 2002г.).

Показатель заболеваемости (или плотность заболеваемости)

Рассчитывая кумулятивную заболеваемость (инцидентность от англ. слова *incidence*), мы предполагаем, что наблюдение за всеми объектами исследования велось в течение одного и того же периода времени. В действительности, это происходит редко. Фремингемское кардиологическое исследование – это крупное исследование, которое началось в конце 40-х годов XX века для определения факторов, связанных с болезнью сердца. Несколько тысяч жителей г. Фремингем (штат Массачусетс, США), были задействованы в исследовании. И наблюдение за ними вели в течение многих лет: осмотры и анкетирование проводили каждые два года. Несмотря на старания исследователей, периоды наблюдения за объектами исследования отличались вследствие нескольких факторов: объекты исследования были включены в исследование в разное время; некоторые объекты выпали из исследования, так как переехали или умерли или больше не желали участвовать в исследовании. Как только у объекта развивалось заболевание,

он уже не считался подверженным риску. Чтобы узнать, у какого числа людей развилось заболевание в период наблюдения, необходимо определить период подверженности риску каждого объекта исследования (Таблица 3.4) т.е. время от начала его участия в исследовании до завершения исследования или до выхода объекта выпадет из исследования, или до начала его заболевания в годах или месяцах.

Таблица 3.4 Расчет инцидентности по времени наблюдения

X – заболевшие ----- время под наблюдением Годы														Время подверженнос ти риску в годах		
Объек ты	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	лет
A	-----														8.3	
B	-----X														11	
C	-----														14	
D	-----														14	
E	-----														10.2	
F	-----X														3	
G	-----														12	
H	-----														7	
I	-----														10	
J	-----														3	
K	-----														9	
L	-----X														6.2	
	Инцидентность = $3:107.7 = 0.28$ человеко-лет или 28 на 1000 человек														Общее время под наблюдением –107.7 человеко-лет	

Для расчета заболеваемости в числителе указываем количество новых случаев в группе, в знаменателе - сумму времени подверженности риску

всей обследуемой группы. Колонка справа показывает период наблюдения каждого пациента, выражаемое как сумма времени подверженности риску этих людей составляло 107,7 лет или 107,7 человеко-лет показатель заболеваемости (или плотность заболеваемости) составляет $3/107,7$ или 0,028 на человеко-год.

Для расчета кумулятивной заболеваемости предполагается, что за всеми объектами исследования наблюдение велось в течение всего установленного периода (даже если они ушли из исследования или заболели). Следовательно, на самом деле в знаменателе лишь количество объектов, которые потенциально могли заболеть в начале периода наблюдения, и кумулятивная заболеваемость - это часть группы, которая заболевает к концу периода наблюдения.

В некоторых исследованиях наблюдение за объектами ведется с интервалами, чтобы посмотреть, не развилось ли у кого-либо заболевание, не умерли ли они и могут ли продолжать участвовать в исследовании, так что можно довольно точно узнать время наблюдения каждого объекта.

Пример: показатель заболеваемости в Исследовании здоровья медицинских сестер, в котором изучалась зависимость ишемической болезни сердца (ИБС) от гормоно-заместительной терапии (ГЗТ).

Таблица 3.5 Зависимость ишемической болезни сердца (ИБС) от гормоно-заместительной терапии (ГЗТ)

Город	Есть ИБС	Нет ИБС	Время наблюдения
ГЗТ принимал	30	-	54,308 ч.л.
ГЗТ не принимали	60	-	51,477 ч.л.
Расчет инцидентности на 100,000	$30:54,308=55/100,000$ человеко-лет (в группе принимавшей ГЗТ)	$60:51,477=116/100,000$ человеко-лет (в группе не принимавшей ГЗТ)	

В данном исследовании, у женщин, получающих гормонозаместительную терапию, заболеваемость составляла 30 случаев в течение 54 308,7 человеко-лет наблюдения, или 55,2 / 100 000 человеко-лет. В группе женщин, которые эту терапию не получали было 60 случаев в течение 51 477,5 человеко-лет наблюдения, или 116,6 / 100 000 человеко-лет.

Что означает 100 “человеко-лет”?

100 человеко-лет означает, что за группой людей велось наблюдение в течение периодов времени, составляющих в сумме сто лет. Это может быть результатом наблюдения за 100 людьми в течение 1 года за каждым или за 10 людьми в течение 10 лет за каждым, или за 50 людьми в течение 2 х лет за каждым и еще за 25 людьми в течение 4 лет за каждым, и т.д.

Таким образом,

Распространенность= все заболевания в опр. период времени *100%

люди в обследуемой популяции

Первичная заболеваемость

=новые случая заболевания за опр. период времени*1000

люди в обследуемой популяции

Заболеваемость: Знаменатель должен включать только людей в “группе риска”. При расчете заболеваемости знаменатель должен включать только тех людей, которые действительно подвержены риску развития заболевания, а не людей, у которых уже есть заболевание, или у которых оно не может развиваться, потому что они слишком стары, молоды, были ранее иммунизированы или перенесли хирургическое вмешательство.

Например: При изучении факторов риска развития рака матки у женщин в постменопаузе следует исключить женщин, перенесших гистерэктомию, так как они уже не подвергаются риску. Это может быть важным, если вы сопоставляли показатели рака матки в различных географических регионах или за большой промежуток времени, так как могут быть значительные отклонения в вероятности проведения гистерэктомии.

Если в знаменатель включить людей, не подверженных риску, то рассчитанная заболеваемость будет недооценивать действительную заболеваемость.

Взаимосвязь между распространенностью и заболеваемостью

Заболеваемость – это показатель, при котором новые случаи заболевания появляются среди популяции, и по средней продолжительности заболевания определяют, как долго они остаются случаями. Распространенность это доля популяции, у которой есть то или иное состояние в определенный момент времени. Даже если заболеваемость низкая, распространенность может быть высокой, если заболевание у людей длится долго. Следовательно, распространенность зависит:

1. от заболеваемости: как часто новые случаи заболевания появляются среди популяции;
2. от средней продолжительности заболевания: как долго случаи остаются случаями: если болезнь легкая и непродолжительная (простуда) или стремительно приводит к летальному исходу [лихорадка Эбола], то случаи недолго являются случаями.

Эту связь можно описать следующей формулой:

$P = I \times D$, где P = распространенность; I = заболеваемость;

D = продолжительность заболевания (среднее время от начала заболевания до излечения или смерти).

Распространенность гастроэнтерита и диабета

У вирусного гастроэнтерита довольно высокая заболеваемость, но он проходит через несколько дней. Следовательно, распространенность низкая. В противоположность этому, ежегодный показатель заболеваемости диабетом среди взрослых ниже, но распространенность этого заболевания довольно высока, так как оно не приводит стремительно к летальному исходу и не излечивается – а просто поддается контролю.

Приведенная выше формула является верной только при определенных обстоятельствах: **заболеваемость** должна быть относительно постоянной; распределение продолжительности также должно быть постоянным. Если чудесное исцеление вдруг сократит среднюю продолжительность заболевания, взаимосвязь будет недействительной.

Расчет средней продолжительности заболевания

Если $P = I \times D$, то $D = P:I$

Таким образом, если вы знаете распространенность заболевания и его заболеваемость, вы можете рассчитать среднюю продолжительность болезни.

Пример. Заболеваемость раком легких составляет 46 новых случаев на 100000 человеко-лет, а распространенность – 23 на 100000 человек, так как

$$D = P/I, \quad \text{то} \quad D = \frac{46 \text{ на } 100000 \text{ человек}}{23 \text{ на } 100000 \text{ человек}} = 0,5 \text{ года}$$

Вывод. Люди с раком легких в среднем живут 6 месяцев со времени постановки диагноза до смерти.

Специальные методы измерения заболеваемости

Среднегодовой показатель заболеваемости: количество не смертельных случаев заболевания среди популяции за определенный период времени. Например, в 1982г. было 25250 не смертельных случаев туберкулеза (ТБ) среди населения США. Численность среднегодового населения составляла 231 млн. 534 тыс. чел. Показатель заболеваемости ТБ = $25250:231534 \text{млн.} = 11$ случаев на 100000 чел. в год.

Можно также рассчитать заболеваемость в зависимости от возраста.

Возрастной показатель заболеваемости: при этом делят население на возрастные группы и отдельно для каждой группы рассчитывают заболеваемость (Таблица 3.6)

Таблица 3.6 Заболеваемость с учетом возраста

Возрастная группа, год	#Новые случаи инсульта/за год	Размер группы	Заболеваемость (1000 чел. в год)
0-34	0	582.083	0,00
35-44	28	113.561	0,25
45-54	114	114.206	1,00
55-64	320	91.464	3,50
65-74	550	61.155	9,00
75+	1.126	37.531	30,00

Показатель пораженности: кумулятивная заболеваемость за определенный период времени (например, эпидемия). **Например**. Острое пищевое отравление после праздника в городе N. На празднике было 75 человек; 46 заболели в течение нескольких часов. 54 человека съели ванильное мороженое; 43 из них заболели. Показатель пораженности среди тех, кто ел ванильное мороженое, был 80%.

Исследования по оценке распространенности и частоты новых случаев

Распространенность болезни определяется наблюдением за группой лиц, часть которых в данный момент имеет, а другая не имеет изучаемого заболевания. Доля больных в исследуемой группе определяет *распространенность заболевания*. Такие однократные обследования популяций, включающих больных и здоровых людей, называются *исследованиями распространенности*, или *одномоментными исследованиями*. Это один из наиболее часто встречающихся методов исследования. Распространенные в нашей системе профилактические осмотры являются хорошим примером исследования распространенности. **Например**. Какова распространенность деменции в общей популяции пожилых людей? Для ответа на этот вопрос в Англии (Кембридж) было обследовано 1968 человек в возрасте старше 75 лет. С помощью краткого

опросника определяли когнитивный статус каждого участника. Затем применяли последовательное тестирование: лица, получившие по результатам опроса 25 и менее баллов, проходили стандартное обследование у психиатра, который и устанавливал окончательный диагноз. Распространенность слабоумия составила около 10% в общей популяции, причем в каждом следующем пятилетнем возрастном интервале этот показатель удваивался.

При оценке частоты новых случаев, в отличие от оценки распространенности, сначала выделяют группу лиц, не имеющих изучаемого заболевания, и обследуют их в течение определенного срока, выявляя новые случаи заболевания. Такая группа или когорта может состоять из здоровых людей, наблюдаемых вплоть до начала болезни, или из больных, наблюдаемых до наступления исхода.

Другой метод оценки заболеваемости состоит в подсчете числа новых случаев болезни в постоянно меняющейся группе, где время наблюдения неодинаково для разных участников (или *плотностью новых случаев* - incidence density). Типичный **пример** подобного исследования - клинические испытания длительного лечения хронически больных, когда набор группы проводится в течение нескольких лет, так что пациенты, включенные в начале исследования, подвергаются лечению и наблюдению более длительное время, чем те, кто вошел в группу позднее. Для того чтобы вклад разных пациентов был соразмерен со сроком их наблюдения, в качестве знаменателя в формуле расчета плотности новых случаев используют не число пациентов, включенных в испытание за определенный период времени, а время наблюдения каждого пациента до возникновения изучаемого события (исхода). Так, вклад больного, которого наблюдали в течение 10 лет и у которого не развился изучаемый исход, составляет 10, а пациента, наблюдаемого 1 год, - только 1. Плотность заболеваемости представляет собой дробь, в числителе которой находится число

возникших в ходе наблюдения исходов, а в знаменателе - суммарное число человеко-лет.

Применением показателя «человеко-лет» полезно и при оценке заболеваемости в больших популяциях известной численности, когда возможен точный подсчет новых случаев и известна группа риска, например, при использовании популяционного регистра онкологических заболеваний.

Недостаток подхода с применением плотности заболеваемости состоит в том, что при этом смешиваются пациенты с разной продолжительностью наблюдения. При расчетах малое число пациентов, наблюдаемых продолжительное время, может внести в знаменатель такой же вклад, как и большое число пациентов с коротким сроком наблюдения. Если пациенты, наблюдаемые систематически в течение длительного времени, отличаются от больных, наблюдаемых короткое время, то результат частоты новых случаев окажется недостоверным.

Интерпретация частотных показателей в клинике

Врачи применяют показатели частоты новых случаев и распространенности для трех основных целей: 1) определение прогноза для конкретного больного; 2) оценка вероятности наличия у больного определенного заболевания; 3) проведение сравнительного анализа.

1. Прогнозирование

Частота новых случаев - это частота, с которой болезнь или ее исход возникает за некоторый период времени в группе лиц, не имеющих данного состояния к началу наблюдения. Показатель может быть использован для прогнозирования вероятности того, что у лиц с аналогичными характеристиками такое же событие произойдет в будущем.

Пример. Для решения вопроса о наиболее приемлемом методе лечения аденомы предстательной железы в большом когортном исследовании пожилых мужчин в Новой Англии оценивалась вероятность различных исходов операции трансуретральной резекции предстательной

железы. Опрос более 300 мужчин, перенесших трансуретральную резекцию, показал, что эффективность операции зависела от степени тяжести симптомов до операции: после операции зарегистрировано улучшение у 93% мужчин с исходно выраженными симптомами, у больных же с умеренными симптомами улучшение наступило только в 79% случаев.

Одномоментные исследования не дают надежных оснований для прогноза. Если к примеру, в одномоментном исследовании у 30% больных с инсультом выявлена депрессия, то это не значит, что у других больных с инсультом без депрессии она наступит в будущем. Это может означать только, что депрессия предрасполагает к развитию инсульта или же инсульт способствует депрессии, либо что больные с инсультом без депрессии выздоравливают быстрее. Для того чтобы установить долю больных с инсультом, у которых разовьется депрессия, необходимо периодически наблюдать заболевших инсультом для выявления у них симптомов депрессии.

2. Оценка вероятности наличия у больного определенного заболевания

Одномоментные исследования особенно полезны для принятия решения о диагнозе и лечении. Знание вероятности наличия у пациента определенного заболевания при конкретном сочетании демографических и клинических характеристик влияет на применение и интерпретацию диагностических тестов. От этого может зависеть и выбор тактики лечения. Влияние распространенности или априорной вероятности на выбор пути решения клинических проблем видно на примере лечения ангины.

Пример. Были исследованы три подхода к лечению ангины. Каждый из них оценивали, сопоставляя потенциальную эффективность профилактики ревматизма и вероятность развития аллергии к пенициллину. Эти три подхода таковы: 1) сделать посев мазка из зева и лечить пенициллином только тех, у кого выделен бета-гемолитический стрептококк группы А; 2) лечить

всех больных, не делая посева мазка; 3) никому не делать посев мазка и никого не лечить.

Анализ показал, что оптимальный выбор зависит от вероятности положительного результата при посеве мазка. А ее (вероятность) оценивают, исходя из распространенности стрептококковой инфекции в регионе в данный момент, а также наличия или отсутствия у больного лихорадки. Был сделан вывод, что при вероятности положительного результата посева мазка больше 20%, больного необходимо лечить, не делая посева; если меньше 5%, то можно не делать посева и не лечить; если же вероятность составляет 5 - 20%, то нужно делать посев мазка и затем назначать лечение в зависимости от результата посева [13].

Это исследование демонстрирует рациональный подход к использованию распространенности в качестве показателя индивидуальной вероятности заболевания при необходимости принятия клинического решения.

3. Сравнение

Хотя показатели частоты новых случаев и распространенности информативны сами по себе, их роль в выборе решения значительно возрастает при сравнительном анализе. Именно сравнение частот случаев заболевания между группами обследуемых с определенными характеристиками (или не имеющих их), обеспечивает самые строгие доказательства.

Например, риск развития рака легкого (заболеваемость) у интенсивно курящих мужчин составляет около 0,17% в год, что едва ли можно рассматривать как распространенное явление. Лишь при сопоставлении этого показателя с заболеваемостью среди некурящих (примерно 0,007% в год) вред курения становится очевиден. Клиницисты используют анализ частоты как один из подходов для сравнительной оценки связи между фактором риска и заболеванием или его исходом.

Таким образом, на большинство вопросов, встающих перед клиницистами, можно получить ответ, исходя из частоты событий при тех

или иных обстоятельствах. Частота клинических событий выражается вероятностью или отношением, где в числителе - число событий, а в знаменателе — численность группы, в которой они выявляются.

Таким образом, существует два показателя частоты: распространенность и частота новых случаев. Распространенность - это доля пациентов, имеющих изучаемый исход (заболевание) в данный момент времени. Частота новых случаев (заболеваемость) - это доля лиц в группе обследования, у которых возникли новые случаи изучаемого исхода (заболевания) в течение установленного срока.

Распространенность определяется по результатам однократного обследования группы лиц, включающей больных и здоровых; оценка частоты новых случаев требует нескольких обследований за определенный срок в группе лиц, исходно не имеющих изучаемого состояния (заболевания или исхода).

Таким образом, одномоментные исследования выявляют только пациентов, которые живы и у которых диагноз установлен на момент обследования, а когортные исследования выявляют все новые случаи исхода (заболевания). Между тем полученные при однократном обследовании результаты могут оказаться недостоверными, так как не учитывают тех, кто уже умер или выздоровел. Кроме того, одномоментные исследования часто не обеспечивают четкого представления о временном соотношении между причинным фактором и болезнью.

Для того чтобы разобраться в смысле показателей частоты новых случаев и распространенности, врач должен знать, на каком основании устанавливался диагноз заболевания и каковы характеристики популяции, представленной в знаменателе. Последнее особенно важно при попытке решить вопрос о том, применимы ли конкретные значения распространенности и частоты новых случаев к пациентам, с которыми врач имеет дело в собственной практике.

Частота новых случаев считается наиболее подходящей для прогнозирования. Распространенность служит количественным выражением вероятности того, что пациент с некоторыми характеристиками имеет заболевание в данный момент времени, и поэтому используется для принятия решений при диагностике и скрининге. Однако наиболее важная область применения показателей частоты новых случаев и распространенности - сравнительный анализ альтернативных клинических решений.

Оценка болезни и ее исхода по показателю частоты новых случаев - необходимая составляющая количественного подхода к принятию решений. Анализ принятия решений позволяет определить альтернативные клинические подходы, а затем оценить их количественно, сравнивая ожидаемые результаты по частоте и клинической значимости основных исходов.

Практические упражнения

Часть I

Укажите, какой вид математического параметра (доля или показатель) и какой способ измерения частоты возникновения заболевания (распространенность, кумулятивная заболеваемость, показатель заболеваемости) наилучшим образом описывает каждый из нижеследующих примеров:

- Количество (%) младенцев, принятых в ясли, у которых появилось импетиго во время эпидемии. [Импетиго – это распространенная наружная бактериальная инфекция, вызываемая стрептококками или стафилококками передаваемыми при контакте человека с человеком].
- Число (%) потенциальных новобранцев, не принятых в армию по причине плохого зрения.
- Количество случаев простуды за один год среди тысячи человек, у которых не было простуды на 1 января.

- Число умерших мужчин, у которых на аутопсии был обнаружен рак предстательной железы.
- Количество людей, имеющих форму малярии, резистентную к лечению хлорохином.
- Количество впервые диагностированных опухолей головного мозга за один год на 100 000 детей.
- Число живорожденных младенцев с пороком сердца на 100 000 новорожденных.
- Количество новых случаев рака легких на человеко-год наблюдения в когортном исследовании.

Часть II

В рамках эпидемиологического исследования, начавшегося 1 января 1994г. была определена группа в 1000 человек, среди которых у 4 было обнаружено изучаемое заболевание. В течение года исследования произошло еще 6 случаев заболевания. Из 10 больных шестеро в течение года умерли.

В Таблице 3.7 ниже указано время, когда был выявлен каждый случай, периоды наблюдения в рамках исследования и состояние (умер или жив) на момент окончания наблюдения. Стрелка в начале диаграммы (пациенты 1 - 4) указывает, что человек заболел до начала исследования.

Таблица 3.7

1994 г

1995 г

	янв	фев	мар	апр	май	июн	июл	авг	сен	окт	ноя	дек	янв
1х	----- -----жив												
2х	-----умер												
3х	-----умер												
4х	-----умер												
5	----- -----жив												
6	-----умер												
7	----- -----жив												
8	-----умер												
9	----- -----жив												
10	----- -----умер												

Предположите, что остальные 990 человек, участвовавших в исследовании, не заболели и не умерли в течение года исследования. На основе представленной информации и диаграммы рассчитайте:

- распространенность заболевания на 1 января, 1 июля и 31 декабря 1994г.;
- кумулятивную заболеваемость в течение года;
- показатель смертности среди популяции в течение года (для расчета используйте численность популяции в начале года);
- показатель летальности в течение года;

Какой из вышеперечисленных способов измерения был бы наилучшим индикатором для каждой из следующих целей:

- определение эффективности нового метода лечения;
- оценка эффективности программы по профилактике заболевания;

- оценка потребностей медицинских учреждений для лечения заболевания.

Измерение частоты возникновения заболевания

А. Какой вид измерения частоты возникновения заболевания наилучшим образом описывает нижеследующее?

1. Число (%) студентов колледжа, у которых развился грипп в течение весеннего семестра 1995г.
2. Число (%) студентов, записавшихся на занятия по эпидемиологии, у которых была ангина в первый день занятий.
3. Количество (%) пациентов, страдающих раком молочной железы, которые перенесли мастэктомию в 1995г.
4. Количество (%) мужчин, у которых на ежегодном медосмотре было обнаружено высокое артериальное давление.
5. Количество впервые диагностированных случаев СПИД за год на 100 000 человек.
6. Число (%) младенцев, рожденных с расщепленным позвоночником (spina bifida), на 1000 живорожденных.
7. Количество водителей, официально признанных находящимися в состоянии алкогольного опьянения, на 1000 дорожно-транспортных происшествий

Б. Вы хотите рассчитать среднюю продолжительность заболевания (с момента возникновения до летального исхода). Какие два способа измерения частоты возникновения заболевания вам необходимо знать для того, чтобы произвести расчеты? Объясните почему?

В. В течение года (января - декабрь) проводится мониторинг популяции численностью 1000 человек, и отмечаются случаи кори. Ни у кого не было кори в начале исследования. У 30 человек корь развилась к 30 июня, у 20

человек – к 30 сентября; 8 человек ушли из исследования к 31 марта, 24 человека к 30 ноября. Ни у кого из тех, кто ушел из исследования, перед этим не развилась корь. Предположим, что корью можно заболеть один раз.

1. Какова кумулятивная заболеваемость корью?
2. Каков показатель заболеваемости корью?
3. Какова распространенность кори на 1 июля?
4. Какой из трех вышеуказанных способов измерения наиболее точно описывает заболеваемость корью среди данной популяции?

Г. В рамках эпидемиологического исследования, начавшегося 1 января 1980г. была определена популяция численностью 1000 человек, у 3 из них уже была выявлена лейкемия. На протяжении 10 лет исследования, было диагностировано 5 новых случаев лейкемии. В период исследования произошло 4 летальных исхода. Еще 2 человека, у которых не было лейкемии, ушли из исследования. В таблице 7 представлены случаи 10 участников исследования. Символы означают:

* - диагноз лейкемия;

- смерть;?

? - выпавших из исследования.

Ни один из оставшихся 990 участников исследования не заболел, не умер и не ушел из исследования в течение всего изучаемого периода. (Таблица 3.5)

Принимая во внимание тот факт, что численность исследуемой популяции сокращается в ходе исследования, ответьте:

- 1) какова была распространенность лейкемии на 1 января 1985г.?
- 2) какова была кумулятивная заболеваемость лейкемией в течение 10-летнего периода исследования?
- 3) каков был показатель заболеваемости лейкемией в течение 10-летнего периода исследования?
- 4) каков был показатель летальности в течение 10-летнего периода исследования?

Таблица 3.8

Учас тник	Год ы	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	состояние
1		----	*---	----	----	----	----	----	----	----	----	ЖИВ
		--	-	--	--	--	--	--	-			
2		----	----	----	*---	----	----	----	----	----	----	ЖИВ
		--	--	--	-	--	--	--	-			
3	*<-	----	----	----	----	----	----	----	?--			умер
	--	--	--	--	--	--	--	--				
4		----	----	----	----	?						выпал из исследования
		--	--	--	--							
5		----	----	----	----	----	----	*---	?--			умер
		--	--	--	--	--	--	-				
6		----	----	----	----	----	----	----	----	----	*----	ЖИВ
		--	--	--	--	--	--	--	-			
7		----	*---	----	----	?---						умер
		--	-	--	--							
8	*<-	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	ЖИВ
	--	--	--	--	--	--	--	--	-			
9		----	----	----	----	----	----	----	?			выпал из исследования
		--	--	--	--	--	--	--				
10	*<-	----	----	?---								умер
	--	--	--									

ГЛАВА 4. Дизайн эпидемиологических исследований

После изучения этой главы, студент должен знать:

1. Основные типы эпидемиологических исследований
2. Различия между описательными, аналитическими исследованиями и экспериментальными
3. Различия между видами описательного исследования
4. Различия между видами аналитического исследования

После изучения этой главы, студент должен уметь на конкретных примерах описать преимущества и недостатки каждого вида описательного и аналитического исследований

Эволюция медицинской информации и дизайн эпидемиологических исследований

Медицинская информация становится известной публике пройдя ряд этапов так называемой медицинской эволюции: так например, когда возникает новая медицинская проблема усилия направлены на описание характеристик и на генерацию гипотезы. Следующим этапом является тестирование гипотезы путем проведения аналитических исследований (когортного или случай-контроль). На последнем этапе, для проверки определенного терапевтического вмешательства может использоваться рандомизированное клиническое испытание.

У эпидемиолога в арсенале имеется перечень исследований, и выбор дизайна зависит от имеющейся информации по изучаемой теме, и от поставленного вопроса. Различают два основных вида исследований: описательные и аналитические, которые в свою очередь разделяются на подтипы. В данной главе мы вкратце опишем каждый вид, в последующих

главах будут даны более подробные описания этих видов исследований. В некоторых учебниках эпидемиологии различают: обсервационные, экспериментальные и квази-экспериментальные исследования, но мы этого разделения придерживаться не будем.

1. Описательные исследования

Указанные исследования описывают распределение заболеваемости по отношению к человеку (популяции), месту и времени. Если рассматривается человек, то учитывается возраст, пол, раса, семейное положение, образ жизни, образование, профессия и т.д. Характеристики места включают географическую распространенность заболевания, указывая различие между городом и селом (например, распространенность железодефицитной анемии в селе выше, чем в городе). С точки зрения времени рассматривается зависимость заболевания от сезона (например, распространенность диареи летом, а гриппа - в осенне-зимний сезон выше, чем в другие времена года). Временные вариации также наблюдаются в разрезе 10, 50, 100 лет назад и т.д.

А. Сообщение о случае и серии случаев. Это основные виды эпидемиологического исследования. Исследователь или поставщик медицинских услуг выявляет необычное свойство болезни и представляет подробный отчет на основе данных одного пациента или небольшой группы аналогичных пациентов. В серии случаев исследователь описывает группу лиц (10 и более пациентов), имеющих необычную проблему, таким образом, ищет у них сходные черты, которые могли бы предоставить ключ к пониманию этиологии проблемы. Большое число случаев позволяет оценить роль случайности, достоверности и другие статистические показатели.

Пример (сообщение случая): ассоциация между оральными контрацептивами и тромбозом. В 1961г. У. М. Джордан (WM Jordan) опубликовал сообщение о случае в журнале “Ланцет” (the **Lancet**), в котором задавался вопросом, повышают ли оральные контрацептивы риск

возникновения тромбоэмболии. Основной целью этого сообщения было привлечение внимания к новой или необычной клинической проблеме.

Являясь самым распространенным способом описания клинической картины заболевания, а также достаточно информативным и удобным, главный недостаток сообщения о случае или серии заключается в отсутствии групп сравнения. Иногда это оказывается непринципиальным.

Например, спустя несколько лет после того, как впервые был описан СПИД и определены его признаки, ученые из Центра по контролю за заболеваниями собрали информацию о проживающих в США 1000 больных, у которых симптомы соответствовали критериям диагностики этого заболевания. Были описаны демографические и поведенческие характеристики больных, а также осложнения. Пневмоцистная пневмония и саркома Капоши были выявлены у 50 и 28% больных, соответственно; сочетание этих заболеваний у 8% больных: у 11% из них выявлены инфекции, отличные от пневмоцистной пневмонии. Почти все больные (91%) входили в одну или несколько следующих групп: гомосексуалисты или бисексуалы, лица, применяющие наркотики внутривенно, уроженцы Гаити и больные гемофилией .

В данном исследовании отсутствовала контрольная группа, составленная из лиц без СПИД. Кроме того, некоторые критерии диагностики СПИД были описаны позднее. Тем не менее, поскольку сопутствующие заболевания достаточно редки у лиц без СПИД, а характеристика групп риска - весьма выразительна, то это сообщение прояснило представление об этой болезни и положило начало более детальному изучению ее проявлений и факторов риска.

С другой стороны, если два признака часто встречаются вместе, то отсутствие группы сравнения может привести к ошибочному выводу.

Пример. Многие врачи объясняют боли в пояснично-крестцовой области смещением одного или нескольких межпозвоночных дисков. С помощью магнитно-резонансной томографии изучали анатомические особен-

ности пояснично-крестцового отдела позвоночника при таких болях. У большинства больных в межпозвоночных дисках имелись отклонения от нормы, что подтверждало роль патологии дисков в возникновении боли. Однако такая же распространенность патологии дисков была установлена у лиц, симптомы заболевания у которых отсутствовали. Это ставит под сомнение причинно-следственную связь между болями в пояснично-крестцовой области и смещением дисков.

Исследования серии случаев часто являются ретроспективными, и это ограничивает их ценность для анализа прогноза или изучения причинно-следственных связей.

Б. Поперечные (одномоментные) исследования. Известны еще как исследования распространенности (prevalence studies). С их помощью оценивают наличие заболевания и факторов риска в данный момент времени.

Например, обследование здоровья нации с помощью анкет. Собирается разнообразная информация о заболеваниях, привычках, влияющих на состояние здоровья, факторах риска и демографических характеристиках, которая позволяет отследить изменения в состоянии здоровья и потребности популяции в медицинской помощи с течением времени. Такая информация полезна и для предположения возможных связей между факторами риска и заболеваниями. Тем не менее, временная связь между фактором риска и заболеванием неясна.

С. Корреляционные исследования. Используют данные обо всей популяции и сопоставляют частоту возникновения заболевания среди популяции со степенью возможного фактора риска, которому подвержена эта популяция. Этим исследованиям характерно следующее:

- данные обычно легко доступны; следовательно, их можно получить быстро и недорого;
- коэффициент корреляции представляет способ количественного измерения связи/зависимости;
- хорошо подходит для выдвижения гипотез;

- ограничение: невозможно установить, что наличие фактора риска действительно связано с заболеванием

Таким образом, роль описательных исследований следующая:

- а) информируют о клинически важных наблюдениях;
- б) предупреждают медицинское сообщество о новых серьезных проблемах со здоровьем;
- в) выдвигают гипотезы;
- г) являются важным первым этапом для последующих аналитических исследований.

Тем не менее, вследствие своих неотъемлемых ограничений, описательные исследования не могут установить обоснованность связи/зависимости. Главным недостатком описательных исследований, которая ограничивает тестирование ассоциации – это отсутствие контрольной группы.

2. Аналитические исследования

Аналитические исследования фундаментально отличаются от описательных исследований тем, что исследователь собирает группы для систематической оценки установления связи между фактором и следствием и в отличие от описательных исследований здесь есть группа сравнения.

При аналитических исследованиях изучают группы людей, чтобы определить, связаны ли на самом деле определенные факторы риска с конкретным заболеванием или исходом. Другими словами, исследователь собирает данные, чтобы проверить гипотезу о связи между факторами риска и заболеванием или его исходом. Конечно же, цель этого исследования – определить, что приводит к заболеванию.

Существуют три основных вида аналитических исследований:

- А. когортное исследование;
- В. исследование методом «случай-контроль»;

С. клиническое испытание.

Каждый из них пытается **установить связи** путем определенного **сравнения** соответствующих групп.

Таблица 2x2 (The 2x2 Table) – это инструмент, который позволяет сравнивать две группы для определения взаимосвязи между фактор риска или заболевания. Аналитические исследования часто проводят сравнения относительно **категорийных переменных**, например, когда фактор риска или присутствует, или нет, и когда у объектов исследования или имеется изучаемое заболевание, или нет.

Таблица 2x2 (Таблица 4.1) содержит 4 клетки часто используется для подведения итогов наблюдений о факторе риска и заболевании. Слева всегда идет обозначение наличия или отсутствия фактора риска, а сверху обозначение наличия или отсутствия заболевания. Числа в 4 клетках обозначают количество объектов исследования в каждой из 4 возможных категорий состояния риска и заболевания. Например, в этой таблице подводится итог исследования 24 объектов. 14 объектов исследования из 24 были подвержены определенному риску, а 10 ему подвержены не были. Среди 14 подверженных риску объектов исследования у 6 развилось заболевание, а у 8 нет. Среди 10 объектов исследования, которые не подвергались риску, только у одного развилась болезнь, представляющая интерес для данного исследования.

Таблица 4.1 Таблица 2x2

2x2	Есть заболевание	Нет заболевания	Все го
Есть фактор риска	6	8	14
Нет фактора риска	1	9	10

А. Когортные исследования

В когортном исследовании определяется группа объектов, у которых нет заболевания, представляющего интерес для исследования, но они различаются по степени подверженности предполагаемому фактору риска. Они группируются согласно их подверженности фактору риска и затем наблюдаются для сравнения частоты новых случаев заболевания.

Таблица 4.2 Таблица 2x2 по когортному исследованию

		Раневая инфекция			Новые случаи заболевания, %
		да	нет	всего	
Попутная я аппендэктомия (фактор риска)	да	7	124	131	5.3
	нет	1	78	79	1.3
	всего	8	202	210	

Проблемы при проведении когортного исследования

Иногда когортное исследование неэффективно. Это происходит в тех случаях, когда исследователь сталкивается с новым заболеванием, но информации о факторах риска у него нет. Или если он интересуется редким заболеванием, а количество пациентов с этим заболеванием такое незначительное, что не возможно провести значимого сравнения.

Например, в 1966 – 1969 гг. в больнице Vincent Memorial Hospital, США наблюдали 7 девушек в возрасте 15-22 года с аденокарциномой влагалища. Неизвестно, чем было вызвано это заболевание, так как оно крайне редко встречается, тем более у совсем молодых девушек.

Б. Метод «случай-контроль»

Определяют 2 группы: пациенты, у которых есть заболевание, и лица (контроль), не имеющие данного заболевания. Затем сравнивают частоту факторов риска в обеих группах.

Когортные исследования и исследования методом «случай-контроль» имеют *общую цель*: установить, наличие связи между фактором риска и

заболеванием. Но средства, при помощи которых они исследуют эту связь, отличаются.

Когортное исследование начинается с объектов исследования, у которых изначально нет заболевания, и они группируются в соответствии с их подверженностью предполагаемому фактору риска. Затем за ними ведется наблюдение некоторое время, и задается основной вопрос: “Различается ли частота развития заболевания в группах?”

Метод «случай-контроль» начинается с поиска объектов, у которых уже *есть заболевание*, а затем их сравнивают с объектами без заболевания. В этом случае основной вопрос таков: “Были ли заболевшие объекты достоверно подвержены определенным факторам риска ранее?”

Ретроспективность по сравнению с проспективностью в исследовании методом «случай-контроль» и когортном исследовании

Исследование методом «случай-контроль» всегда ретроспективно: заболевание или исход, представляющие интерес для исследования, уже возникли или произошли ко времени проведения исследования. **Когортное же исследование** может быть ретроспективным и проспективным.

Пример, ретроспективной когорты: исследование раневых инфекций после гистерэктомии. Это исследование когортное, так как пациентов группируют в зависимости от подверженности фактору риска, а затем определяют, развилось ли у них впоследствии заболевание. Это исследование ретроспективное, так как и подверженность риску и заболевание уже произошли до начала исследования.

Пример, проспективной когорты (Prospective Cohort) - Фремингемское кардиологическое исследование (Framingham Heart Study): исследователи собрали информацию по демографическим показателям, об истории болезни, привычках, и т.д.; затем за объектами исследования велось наблюдение для отслеживания развития сердечно-сосудистого заболевания.

3. Клинический эксперимент или испытания

Рандомизированное клиническое испытание. Клиническое испытание аналогично проспективному когортному исследованию, но отличается тем, что исследователи сами относят каждый объект исследования к одной из групп лечения. Если исследователь делает это случайно (произвольно) и если имеется достаточное количество объектов исследования, то другие факторы, которые могут повлиять на результат, будут равномерно распределены среди изучаемых групп.

Являются ли клинические испытания самой лучшей формой исследований? Тщательно проведенное клиническое испытание предоставляет веские доказательства. Хорошо проведенное исследование «случай-контроль» или когортное может предоставить новую важную информацию и привести к обоснованным выводам. Их проведение может быть необходимым перед клиническим испытанием. Но следует помнить, что в некоторых случаях клиническое испытание провести невозможно по этическим и другим причинам. Например, при изучении радиационного излучения на здоровье человека, нельзя подвергнуть людей воздействию этого фактора, это можно изучить лишь при помощи наблюдационного исследования.

Какой дизайн исследования следует использовать?

Это зависит от характера вопроса, на который вы пытаетесь получить ответ; иногда преимущества использования одного вида исследования перед другим очевидны, но в некоторых случаях можно применить любой из трех видов исследования.

Решение об использовании того или другого вида исследования зависит от нескольких факторов: уровень знаний о проблеме, распространенности заболевания, и о распространенности фактора риска, возможности осуществления (длительности исследования, его стоимость, этические соображения и др.).

Естественное развитие эпидемиологического мышления и исследования – это осознание того, что проблема существует; выработка предположения о причинном факторе ее возникновения; формулировка конкретной гипотезы, которая включает в себя определенное сравнение.

Пример. “Люди, которые курят сигареты, подвержены большему риску умереть от рака легких по сравнению с некурящими людьми.”
Предположение может быть сделано на основе нескольких источников данных: наблюдений в клинической практике, результатов лабораторных исследований, воображения исследователя. Часто предположение **перерастает в гипотезу** вследствие того, что описательное исследование изучает:

- клиническую картину болезни;
- характеристику одного человека или группы людей с данным заболеванием;
- результаты корреляционного исследования;
- результаты поперечного исследования.

Затем проводят аналитическое исследование, чтобы определить, имеется ли на самом деле связь между изучаемым фактором, т.е. проверяют гипотезу.

Цель эпидемиологии установить связь

Все 3 вида аналитического исследования пытаются установить, связь между определенным фактором и конкретным исходом или заболеванием.

Пример. В исследовании 1950г. утверждается, что курение вызывает рак легких. Исследователи отобрали по 50000 курильщиков и некурящих и наблюдали за ними. Оказалось, что рак легких развился у 100 курильщиков и у 20 некурящих лиц. Сделали вывод: рак легких у курильщиков возникает в 5 раз чаще, чем у некурящих людей.

1-ый вопрос: является ли наблюдаемая связь **обоснованной?**

Необходимо принять во внимание следующее:

- **роль шанса/случайности.** Если связь обнаруживается в выборке, то исследователь делает вывод о типичности этой связи для всей популяции. Но

что если выборка слишком мала? Какова вероятность того, что различия, наблюдаемые в выборке, были всего лишь случайностью?

- систематическая ошибка (предвзятость). Подразумеваются ошибки, которые могут привести к мысли о наличии (отсутствии) связи там, где ее на самом деле нет (есть). Например, исследователи провели рентгенографию грудной клетки у всех курильщиков, а некурящим просто позвонили и спросили, есть ли у них рак легких. Это склонит результаты исследования в пользу того, что рак легких в большинстве случаев был обнаружен у курильщиков;

- посторонние/прочие факторы. Имеются в виду факторы, которые могут повлиять на результат исследования и запутать очевидную связь. В исследовании установлено, что заболеваемость раком легких у курящих была в 5 раз выше, но риск развития рака находился под влиянием других факторов - возраст и род занятий. Если бы все курильщики были пожилыми шахтерами, а некурящие были бы молодыми фермерами, это бы исказило очевидные последствия курения.

Если вы решили, что случайность, систематическая ошибка и посторонние факторы, все-таки, не повлияли на ваше исследование, то можно сделать вывод об обоснованности установленной связи. Тем не менее, это не всегда означает наличие причинно-следственной связи.

2-ой вопрос. Является ли это *причинно-следственной связью*?

Выводы о причинной обусловленности являются суждением. Не существует строгих правил, по которым делается суждение, но есть определенные критерии, которые выполняют функции полезных руководящих принципов.

Причинная обусловленность: критерии Хилла (Hill's Criteria):

- временная последовательность: чтобы быть причиной, фактор должен предшествовать результату;
- степень связи: сильные связи укрепляют нашу уверенность в том, что связь является причинной;

- согласованность: показывают ли исследования других популяций аналогичные результаты;

- биологическая достоверность: имеется ли достоверное биологическое объяснение причинной связи;

- доза-ответ: если увеличение степени подверженности фактору связано с очевидным увеличением степени риска развития заболевания, это также укрепляет значимость суждения о причинной обусловленности.

Таким образом, инструментами эпидемиологии являются три вида исследований каждый из которых имеет свой определенный дизайн, преимущества и недостатки. Дополняя и совершенствуя друг друга, тем не менее эти исследования не могут доказать причинную связь, которую следует проверить рядом факторов (критерии Хилла).

Практические упражнения

Попросите студентов принести статью из медицинского журнала и написать краткий критический разбор статьи, рассмотрев следующие пункты:

- 1) каков вывод?
- 2) отвечали ли методы требованиям?
- 3) были ли какие-нибудь слабые места или недостаток информации в статье?
- 4) по вашему мнению, является ли вывод обоснованным?

Критический обзор должен быть кратким: один или два параграфа (не более одной страницы), раскрывающие основные моменты.

ГЛАВА 5. Способы измерения риска возникновения заболевания

После изучения этой главы, студент должен знать:

Понятия:

Фактор риска, относительный риск, добавочный атрибутивный риск (разница рисков), процент добавочного риска (доля атрибутивного риска), отношение шансов

После изучения этой главы, студент должен уметь:

- составлять таблицу 2x2 для резюмирования эпидемиологических данных;
- рассчитывать указанные риски;
- интерпретировать результаты.

Понятие о риске

Под риском обычно понимают вероятность какого-то неблагоприятного события. В эпидемиологии термин "риск" используется как вероятность того, что у лиц, подвергшихся влиянию некоторых факторов ("факторов риска"), возникнет определенное заболевание. Практически каждого человека волнует, насколько велик риск возникновения у него того или иного заболевания, например, риск развития рака молочной железы вследствие хронического стресса, риск заражения СПИД при опрометчивом сексуальном поведении или риск развития ИБС при насыщенной жирами диете.

Факторами риска называются особенности организма или внешние воздействия, приводящие к увеличению риска возникновения заболевания. Факторы риска можно разделить на экзогенные (поведение, диета, инфекции) и эндогенные (наследственность). Например, ряд заболеваний ассоциирован со специфическими генами в качестве факторов риска: шизофрения, рак толстой кишки, остеопороз, боковой амиотрофический склероз и др. Другие факторы риска (возбудители инфекций, фармакологические препараты и токсины) находятся в окружающей среде. К числу примеров экзогенного фактора риска можно отнести курение, избыточное потребление алкоголя,

пренебрежение ремнями безопасности при езде на автомобиле, беспорядочную половую жизнь. Даже к примеру, эмоциональная нагрузка в связи с разводом может рассматриваться как фактор риска, который повышает частоту не только психических, но и соматических заболеваний.

Имеет значение время экспозиции (т.е. воздействие факторов риска всегда предшествует развитию заболевания), ее кратность (воздействие может быть однократным, например, облучение населения при аварии на атомной станции) и доза (длительное воздействие курения, артериальной гипертензии, инсоляции при хронических заболеваниях).

Следует отметить, что многие болезни имеют продолжительный латентный период, например, рак щитовидной железы у взрослых после лучевой терапии по поводу тонзиллита в детстве. Следует помнить и о том, что необязательно фактор риска является единственной причиной развившегося состояния. Для того, чтобы подтвердить, что фактор риска является причиной, следует применить критерии Хилла (Глава 4). Часто фактор риска является маркером заболевания, например, низкий уровень образования у матери является фактором риска рождения младенца с низкой массой тела. Это маркер, а не причина, так как с уровнем образования матери связаны и более прямые причины низкой массы тела новорожденного - неправильный образ жизни и плохое питание в период беременности, курение и т.д. Значение фактора риска в данном случае важно для прогнозирования исхода.

Лучшим способом выяснить, действительно ли воздействие потенциального фактора риска увеличивает вероятность заболевания, является эксперимент. Для этого лиц, не имеющих в данный момент изучаемой болезни, нужно объединить в группы с одинаковой предрасположенностью к ней. Затем одну группу подвергают воздействию определенного фактора риска, а другая - служит контролем. Во всех других отношениях обе группы должны быть в одинаковых условиях. Различие в

заболеваемости между этими двумя группами можно было бы отнести на счет фактора риска.

К сожалению, воздействие большинства факторов риска на человека нельзя изучать с помощью экспериментальных исследований, когда исследователь определяет, кого подвергать воздействию, так как это не всегда этично. Люди протестуют, когда их в течение длительного времени контролируют. Следовательно, для изучения риска необходимы более щадящие методы. Клинические исследования, в которых исследователь собирает данные путем простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно, называются *обсервационными исследованиями*. Таково большинство исследований риска; сюда относятся *когортные исследования*, и *исследования «случай-контроль»*.

Исходы воздействия фактора риска. В основном различают два типа исходов: дискретные исходы (смертность, плотность заболеваемости, заболеваемость, обострение, ремиссия) и изменение в маркерах заболевания (функциональные, физиологические, биохимические изменения).

Исход может содержать полный спектр проявлений состояний, важных для пациента. Это не только болезнь и смерть, но и боль, страдание, неспособность обслуживать себя или совершать обычные действия. Улучшение только биологических показателей, которые не могут прямо осознаваться пациентами (например, уменьшение размера опухоли, нормализация биохимических и серологических показателей крови), не является окончательной целью лечения. Эти биологические феномены целесообразно рассматривать в качестве клинически значимых исходов только в том случае, если известно, что между ними существует причинно-следственная связь. Так, гиперкальциемия является важным клиническим исходом в течении гиперпаратиреоза, только если она вызывает такие симптомы, как сонливость или жажду, либо если есть основания полагать, что она приведет к осложнениям в виде заболеваний почек и костей. Если же исход нельзя связать с каким-либо признаком, который ощущается

пациентом, то эта информация не должна использоваться для оценки лечения, хотя она может быть весьма важной для оценки этиологии и патогенеза заболевания.

Относительный риск

Одно из важнейших понятий в эпидемиологии, который следует рассчитывать и понимать – это относительный риск развития определенного состояния в связи с воздействием определенного фактора. Условно факторы риска можно разделить на эндогенные (например, наследственная предрасположенность) и экзогенные (факторы поведения - прием алкоголя, курение, питание с повышенным холестерином и факторы окружающей среды – экология, работа на заводе).

В действии факторов риска имеет значение время и доза их экспозиции. **Например**, однократное излечение или курение в течение 30 лет. При изучении хронических заболеваний выявление определенного фактора риска затруднено, вследствие долгого латентного периода от времени воздействия фактора риска до проявления заболевания. Кроме того, хронические заболевания являются следствием воздействия ряда факторов риска. Показатели риска рассчитывают с целью прогнозирования, и выявления причинно-следственной связи. Следует отметить, что не всегда факторы риска являются причиной заболевания или исхода, они могут являться также маркерами исхода. Например, в развитии рака шейки матки самую значительную роль играет инфицирование папилломавирусом человека, но играет роль и инфицирование другими половыми инфекциями (хламидиоз, генитальный герпес). В то же время излечение от этих инфекций не предотвращает развития рака шейки матки, поэтому они являются маркерами, но не причиной заболевания и профилактика беспорядочных половых связей предотвращает развитие этого заболевания.

Эпидемиологу важно определить ассоциацию между исходом (например заболевание) и определенным фактором риска (например, алкоголь). Для

этого, он формирует две или более групп людей, чтобы, методично сравнивая их, определить, *связаны* ли определенные факторы с тем или иным. **Пример.** В 1994 г., исследователи пытались доказать взаимосвязь между фактом сексуального насилия в детстве среди мальчиков и попытками суицида в юношестве. Согласно расчетам в таблице 5.1 относительный риск суицида среди юношей, пострадавших в детстве от сексуального насилия равен 2.46 по сравнению со второй группой юношей.

Таблица 5.1. Расчет относительного риска путем сравнения

История сексуального насилия	Попытка суицида была	Попытки суицида не было	Итого
Да	14	9	21
Нет	49	149	198
Относительный риск			$(14/23)/(49/198)=2.46$

Мы уже говорили о риске, в предыдущей главе, когда рассчитывали кумулятивную заболеваемость и плотность заболеваемости. При расчете, если речь идет о двух группах, то следует воспользоваться двумя нижеследующими способами:

Рассчитать соотношение заболеваемости или инцидентности (путем деления одного значения на другое, см Таблицу 5.2) или рассчитать разницу между ними (путем вычитания одного значения из другого).

Таблица 5.2. Пример расчета относительного риска

Действие фактора	Заболевание есть	Заболевание нет	Всего	Расчет кумулятивной заболеваемости	Расчет относительного риска
Да	A	B	a+b	$a/(a+b) = E$	E/F
Нет	C	D	c+d	$c/(c+d)=F$	
Всего	a+c	b+d	a+b+c+d		

На первом этапе следует рассчитать заболеваемость в группе, подверженной действию фактора = $a/(a+b)$ и заболеваемость в группе, не подверженной действию фактора = $c/(c+d)$. Для расчета же относительного риска нужно эти значения поделить друг на друга. Продемонстрируем это на нижеследующем примере.

Пример. В исследовании по определению риска развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ МЛУ), гипотезой, выдвинутой исследователями, было то, повторные госпитализации в противотуберкулезные учреждения увеличивают риск приобретения ТБ МЛУ, по сравнению с амбулаторным лечением. При изучении медицинской документации 210 пациентов с ТБ, были выделены 131 пациент, подвергшихся повторной госпитализации по поводу ТБ, и 79, которые лечились амбулаторно. «Фактором риска» в данном исследовании является повторная госпитализация, а исходом является развитие ТБ МЛУ. Внизу приведена суммация данных по этому исследованию с расчетом заболеваемости и риска. Таким образом, можно сравнить заболеваемость в двух группах, составив соотношение, чтобы определить относительный риск.

Таблица 5.3 Пример расчета относительного риска

Госпитализован более 1раза:	Есть ТБ МЛУ	Нет ТБ МЛУ	Всего	Заболеваемость	Относительный риск
- Да	7	124	131	$7/131=5.3\%$	5.3/1.3=4.2
- Нет	1	78	79	$1/79=1.3\%$	
- Всего	8	202	210		

Вывод: Результаты исследования свидетельствуют о том, что у тех пациентов, которые подвергались повторной госпитализации относительный риск (ОР) развития ТБ МЛУ в 4.2 раза выше, чем у тех кто лечился амбулаторно.

Интерпретация относительного риска

Если относительный риск (ОР) составляет 1,0, это означает, что нет никакой разницы в рисках (заболеваемость в каждой группе одинаковая).

ОР = 2,0 означает, что риск заболеть у людей в группе, подверженной действию фактора, в два раза выше, чем у людей в группе, не подверженной действию фактора.

ОР = 1,6 означает, что риск заболеть у людей в группе, подверженной действию фактора, в 1,6 раз выше, чем у людей в группе, не подверженной действию фактора (или риск на 60% процентов выше в группе, подверженной действию фактора).

ОР > 1 говорит о профилактическом эффекте фактора риска, когда фактор риска имеет защитный, а не вредный эффект. Рассмотрим это подробнее на нижеследующем примере. **Пример.** Изучалось влияние малых доз аспирина на возникновение инфаркта миокарда. В контрольной группе (которая употребляла плацебо) заболеваемость была 2,2%, а в группе, которая принимала аспирин, заболеваемость составляла лишь 1,3%, таким образом, ОР $(1.3/2.2) = 0,57$. Эти данные свидетельствуют о том, что риск развития инфаркта миокарда у тех, кто регулярно принимает малые дозы аспирина, на 43% сокращает риск развития инфаркта миокарда.

Можно сравнивать более две группы и сводить данные в немного другой таблице, которая является логическим расширением таблицы. “2 x 2”. Согласно нижеследующему примеру, исследователи изучали связь между воздействием магнитных полей от столбов (проводов) под высоким напряжением и риском развития лейкемии. В данном исследовании выделены три группы: с низким, средним и высоким риском воздействия. Для расчета относительного риска нужно выбрать группу низкого риска в качестве справочной группы, относительно которой сравниваются другие. В таблице 5.4 приведен пример расчета относительного риска когда количество сравниваемых групп превышает 2. Группа, наименее подверженная действию фактора, используется в качестве “контрольной группы”. Чтобы рассчитать

относительный риск, группы, подверженные среднему и сильному действию фактора, сравниваются с контрольной группой.

Таблица 5.4 расчет относительного риска, когда количество групп превышает 2

Магнитные поля частоты	Есть лейкемия	Нет лейкемии	Всего	Заболеваемость	Относительный риск
Низкая	2.264	65.160	67.424	$2.264/67.424=0,0336$	$0,0336/0,0336=1,00$
Средняя	61	1.408	1.469	$61/1.469=0,0415$	$0,0415/0,0336=1,23$
Высокая	30	644	674	$30/674=0,0445$	$0,0445/0,0336=1,33$

Таким образом, после расчета относительного риска в 2-х группах относительно контрольной, данные можно интерпретировать следующим образом: по сравнению с детьми, подвергавшимися воздействию магнитных полей низкой частоты, риск заболеть лейкемией у тех, кто подвергался воздействию средних и высоких частот был в 1,23 (23%) и соответственно 1,33 (на 33%) выше.

Добавочный риск

Добавочный риск (ДР) – это **разница рисков**, т.е. (заболеваемость в группе, подверженной действию фактора) – (заболеваемость в группе, не подверженной действию фактора). ДР позволяет рассмотреть вопрос по-иному, делая акцент на абсолютном воздействии фактора риска. Он обозначает **избыточный риск** приобретения заболевания среди тех, кто уже подвержен действию фактора.

Например, в исследовании связи между госпитализацией и риском ТБ МЛУ добавочный риск будет равен: $ДР = 5,3/100 - 1,3/100 = 4/100$

Так как ДР рассматривает абсолютную разность в отношении избытка случаев заболевания, его будет легче интерпретировать, если выразить разницу рисков в количестве людей, а не в процентах. Когда мы рассматривали риск подобным образом, то признаем, что в независимости от госпитализации или амбулаторного метода всегда существует неотъемлемый риск развития ТБ МЛУ., т.е. 1,3 ТБ МЛУ на 100 амбулаторно леченных пациентов с ТБ (или 13 на 1000). Повторная госпитализация при ТБ в противотуберкулезные учреждения сопряжена с добавочным риском развития ТБ МЛУ и видимо, увеличивает этот риск на 4 ТБ МЛУ на 100 повторных госпитализаций, так что заболеваемость или риск, который можно отнести на счет только повторной госпитализации, будет составлять 4 ТБ МЛУ на каждые 100 повторных госпитализаций. Добавочный риск можно также представить в виде человеко-дней.

Например, переломы бедра являются частой проблемой у пожилых. В 90-х гг. XX в. было зафиксировано в мире 1,7 млн. переломов бедра (240 000 - в США). Исследователи клиники Майо в Миннесоте исследовали частоту переломов в зависимости от сезона: летом она составила 0,41 на 100000 чел.-дней, зимой - 0,29. Таким образом разница рисков составила 0,12 чел.- дней.

Относительный риск и добавочный риск позволяют рассмотреть вопрос под разными углами зрения. Интерпретация добавочного риска зависит от предположения, что существует причинно-следственная связь между действием фактора и заболеванием. Относительный риск – это способ определения степени связи между фактором и заболеванием или его исходом. Добавочный риск позволяет оценить последствия фактора риска для здоровья населения, и рассматривает количество случаев, которые можно было бы предотвратить путем устранения фактора риска.

Пример. Рассмотрим пример экономической целесообразности применения анализа кала на скрытую кровь (Fecal Occult Blood Testing (FOBT)) в качестве скрининг-теста для выявления рака кишечника. Согласно мнению многих ученых, необходимо проводить анализ кала на скрытую

кровь, так как исследование показало, что среди обследованных людей старше 40 лет смертность от рака кишечника сократилась на 33% процента (т.е. OR = 0,67) по сравнению с теми, кому анализ не проводили. Другими словами, риск летального исхода у тех, кто был обследован, был на 33% ниже. Количество смертельных случаев в обследованной группе составляло 6 на 1 000 чел., а в необследованной в группе – 9. Другими словами, скрининг мог бы спасти жизни 3 человек на каждую 1 000 обследованных людей. Сокращение на 33% кажется значительным, но если принять во внимание, что разница рисков составляла, возможно, всего 3 на 1000 чел., то похоже, что массовый скрининг людей старше 40 лет на скрытую кровь не приносит особой пользы.

Рассмотрим еще один пример по влиянию курения на развитие рака легких и ишемической болезни сердца. (Таблица 5.5)

Таблица 5.5 Годовые показатели смертности от рака легких и ишемической болезни сердца на 100000 чел.

Годовой показатель смертности на 100000 человек		
	Рак легких	Ишемическая болезнь сердца
Курильщики	140	669
Некурящие	10	413
<i>Относительный риск</i>	14,0	1,6
<i>Добавочный риск</i>	130/100 000	256/100 000

Вероятность умереть от рака легких у курильщиков в 14 раз выше, чем у некурящих, а вероятность умереть от ишемической болезни сердца у курильщиков в 1,6 раз выше, чем у некурящих. Таким образом, курение является более серьезным фактором риска развития рака легких, чем ишемической болезни сердца. Тем не менее, добавочный риск по ишемической болезни сердца почти в два раза выше, чем по раку легких. Следовательно, если курение находится в причинной связи с этими заболеваниями, то его прекращение предотвратит намного больше смертей

от ишемической болезни сердца, чем от рака легких. Объяснить этот феномен можно еще и тем, что к факторам риска ишемической болезни сердца можно перечислить еще более распространенные среди населения, чем курение явления (питание, сидячий образ жизни, алкоголь и тд)

Доля добавочного риска

Аналогичная информация позволяет рассчитать долю случаев заболевания, которую можно отнести на счет действия фактора в группе, подверженной действию этого фактора. Это доля случаев заболевания в группе, подверженной действию фактора, которую можно предотвратить путем устранения фактора риска. Ее можно рассчитать, поделив добавочный риск на заболеваемость в группе, подверженной действию фактора, и затем умножить результат на 100, чтобы получить долю в процентах.

$DR \% = \frac{DR}{\text{Заболеваемость в группе риска}} \times 100$

Рассмотрим это на примере связи между использованием оральных контрацептивов и развитием бактериурии (выделения бактерий с мочой).

Добавочный риск бактериурии при использовании оральных контрацептивов составляет 0,01566 или 1,566 на 100000 чел. Ожидается, что из 100000 женщин, использующих ОК, у 5,6 тыс. разовьется бактериурия. Причем, в следствии использования ОК она разовьется у 1566 женщин, а у остальных - по другим причинам. Если 100000 женщин перестанут использовать ОК, то можно будет предотвратить

1566 случаев бактериурии. $DR\% = 0.01566 * 100 / 0.056$

Таким образом, доля бактериурии среди женщин, использующих ОК, составляет 28%. Или 28% бактериурии можно предотвратить, если женщина контрацептивы использовать не будет.

Степень связи в исследованиях методом случай-контроль

Все вышеизложенные примеры относились к когортным исследованиям, но если рассмотреть вопросы заболеваемости, относительного и добавочного

рисков в исследованиях методом случай-контроль, то возникнут некоторые сложности.

Предположим, что этим методом выясняются связь курения с развитием рака мочевого пузыря. Отобраны 299 человек с раком мочевого пузыря и 287 чел. без него (контроль) для опроса - являются ли они курильщиками. Мы, конечно, узнаем, кто является курильщиком, но не сможем *рассчитать заболеваемость* и следовательно, относительный риски, добавочный риски, или процент добавочного риска, так как заболевание к моменту опроса уже произошло.

Исследование методом случай-контроль рассматривает *различия в частоте факторов риска*. Это можно сделать, оценив шансы на то, что больной человек является курильщиком, и шансы на то, что здоровый человек является курильщиком.

Таблица 5.6. Расчет отношения шансов

курение	Есть рак (случай)	Нет рака (контрль)	Всего	Расчет шансов	Отношение шансов
курит	256	202	458	$256/43=5.9$	$5.9/2.3=2.5$
Не курит	43	85	129	$202/85=2.3$	

В этом случае, **шансы** на то, что курит онкологический больной, равны $256/43$, а шансы на то, курит человек в контрольной группе, равны $202/85$, таким образом, **отношение шансов** (ОТ) составляет 2,5. В действительности, это означает, что вероятность заболевания раком мочевого пузыря, у курильщика в 2,5 раза больше чем у некурящего.

Таким образом, оказывается, что данное отношение шансов очень похоже на относительный риск и интерпретируется аналогичным образом. ОШ равное 1,0 предполагает отсутствие связи между фактором риска и развитием заболевания, а $ОШ < 1,0$ – то, что фактор связан с меньшим

риском развития заболевания, по сравнению с теми, кто не подвержен действию фактора.

В исследовании методом случай-контроль можно рассчитать только отношение шансов, а в когортном исследовании - еще и рассчитать относительный риск.

Практические упражнения

Упражнение 1

58-ой ежегодный съезд Американского легиона проходил в Филадельфии 21-24 июля 1976г. Помимо делегатов, в нем приняли участие члены их семей и другие легионеры недеlegates. После съезда в период с 29 июля по 30 августа некоторые участники заболели пневмонией, которую впоследствии назвали “болезнью легионеров”. Ни один из участников съезда не заболел после 30 августа (табл.5.7). Участники съезда, у которых развилась болезнь легионеров в с 20 июля по 30 августа (период в 41 день).

Участник съезда	Развилась болезнь легионеров		Всего
	Да	Нет	
Делегат	125	1724	1849
Неделегат	3	759	762

1. Рассчитайте “показатель” болезни легионеров среди делегатов и недеlegates. Какой это способ измерения частоты возникновения заболевания?
2. Рассчитайте относительный риск развития болезни легионеров для делегатов по сравнению с недеlegates. Объясните значение данного относительного риска.
3. Рассчитайте добавочный риск (разницу рисков) развития болезни легионеров для делегатов. Объясните значение данного добавочного риска.

Все вопросы рассматривают ситуацию с позиции ретроспективного когортного исследования. Теперь посмотрите на нее с точки зрения исследования методом «случай-контроль», рассчитав шансы на то, что

“случай” был делегатом и шансы на то, что “контроль” был делегатом. Рассчитайте отношение шансов для данного исследования. Объясните его значение.

Упражнение 2

Когортное исследование связи курения и рака легких было проведено среди населения небольшого острова. В исследовании приняли участие 1000 человек, и оно продолжалось свыше 10 лет. 400 человек были курильщиками, а 600 – некурящими. Среди курильщиков рак легких развился у 50 человек. Среди некурящих - у 10.

А. Составьте таблицу 2 X 2 по данной обследуемой популяции. Подпишите все ячейки и границы таблицы.

Б. Для определения степени связи между курением и раком легких в данной популяции:

- 1) какой способ определения связи между фактором риска и заболеванием вы бы использовали для данного когортного исследования?
- 2) какова формула для данного способа определения связи?
- 3) сделайте расчеты по данному способу определения связи, используя формулу;
- 4) изложите значение вашего ответа в одном предложении.

В. Чтобы рассмотреть последствия курения для здоровья населения:

- 1) какой способ определения связи вы бы использовали для вышеописанного когортного исследования?
- 2) какова формула для данного способа определения связи? Сделайте расчеты по данному способу определения связи на основе вышеуказанных данных;
- 3) изложите значение вашего ответа в одном предложении.

Г. Чтобы выяснить, у какого процента (т.е. доли) курильщиков рак легких развился вследствие курения (а не по другой причине):

- 1) какой способ определения связи между фактором риска и заболеванием вы бы использовали для вышеописанного когортного исследования (исходя из предположения, что причинная связь между курением и раком легких была установлена)?
- 2) какова формула для данного способа определения связи? Сделайте расчеты по данному способу определения связи, используя эту формулу;
- 3) в одном предложении объясните свой ответ.

ГЛАВА 6. Описательные исследования

После изучения этой главы, студент должен знать:

1. роль описательных исследований в определении проблем и формулировании гипотез;
2. как характеристики человека, места и времени используются в описательных исследованиях;
3. основные особенности, преимущества и недостатки следующих видов описательных исследований (примеры по каждому из них):
 - исследование случая или серии случаев;
 - корреляционные исследования;
 - поперечные/одномоментные исследования.

После изучения этой главы, студент должен уметь:

- давать примеры по всем видам описательных исследований;
- объяснять, что подразумевается под понятием “корректирование” или «стандартизация»;
- рассчитывать скорректированный/стандартизированный показатель заболевания или смертности с использованием прямого метода стандартизации;
- рассчитывать:
 - общие показатели;
 - специальные показатели;
 - возрастные показатели;
 - показатели с учетом расовых особенностей;
 - скорректированные/стандартизированные показатели.

Описательные исследования

Описательные исследования важны для выявления проблем и формулирования гипотез, так как являясь фундаментальным методом эпидемиологического исследования они дают идею о возможной связи между фактором и исходом, но они не позволяют устанавливать действительные связи, так как при таких исследованиях не проводится тщательного систематического сравнения групп.

Один из примеров подобного описательного исследования в практике – это профилактический осмотр определенной когорты населения, проводимый для выявления определенных патологий. Еще пример –

эпидемиологический надзор за выявлением случаев особо опасных инфекционных заболеваний, включающий регистрацию, анализ и оповещение. Основное значение описательных исследований заключается в том, что они полезны: 1. для выявления новых проблем со здоровьем; 2. для мониторинга картины заболевания с изменением географических, демографических и временных характеристик, что важно для распределения ресурсов и планирования образовательных или профилактических программ; 3. для распространения информации о новых или необычных проблемах со здоровьем; 4. для поиска характеристик заболевания, которые могут указать на этиологию и сформулировать гипотезу о заболевании.

Формулирование гипотезы. Первым шагом изучения любого вопроса в эпидемиологии является формулировка гипотезы. Существуют три метода формулирования гипотезы об этиологии заболевания.

1. Метод разностей: если частота возникновения заболевания отличается в различных условиях, то оно может быть вызвано фактором, который в этих условиях отличается. **Например**, частота рака желудка в Японии и США отличается, что может быть связано с особенностями питания. Или, например, частота сердечно-сосудистых заболеваний у рабочих одного завода отличается, в зависимости от частоты и регулярности выполнения физических упражнений.
2. Метод совпадений: если высокая частота возникновения одного и того же заболевания обнаружена при ряде различных обстоятельств, но можно выявить общий фактор, который может быть причиной заболевания. **Например**, СПИД у ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков, которым было сделано переливание крови, и больных гемофилией. В обоих случаях общим фактором является кровь.
3. Метод сопутствующих изменений: если частота возникновения заболевания варьирует в зависимости от определенного фактора, то этот фактор может быть причиной заболевания. **Например**, различия в возникновении ИБС зависят от уровня холестерина в крови: с

повышением уровня холестерина, увеличивается риск ИБС. Или различия в развитии бронхита, эмфиземы зависят от количества и времени потребления сигарет.

В рамках описательных исследований поиск закономерностей ведется путем изучения характеристик человека, места и времени, так как эти исследования описывая, отвечают на вопросы: что?, где? когда?

Человек. Люди, у которых есть заболевание, – кто они? Каковы их характеристики? Возраст и пол являются переменными величинами, которые всегда должны учитываться в эпидемиологических исследованиях: изучение изменения показателя заболевания с учетом возраста и пола может помочь разобраться в патологических процессах. Внизу приведены примеры заболеваемости, связанной с возрастными и половыми особенностями⁵:

- Показатели заболеваемости отитом среднего уха, корью или краснухой характерны для детского возраста. Хронические заболевания начинают доминировать с возрастом;
- Например, мужской пол ассоциируется с повышенным риском смерти от аварий;
- Показатели смертности очень низкие в молодых возрастных группах и одинаковы как среди мужчин, так и женщин;
- Во взрослых возрастных группах показатели смертности резко повышаются и становятся выше среди мужчин;
- Показатель смертности растет с увеличением возраста как среди мужчин, так и среди женщин и различия по половому признаку начинают сокращаться.
- Дополнительные параметры, которые следует учитывать – это расовые и социально-экономические различия. В Таблице 6.1, приведены показатели смертности от разных причин у белого и цветного населения. Убийства,

⁵ [DHHS Publication No. (PHS) 85-1232. Hyattsville, MD: Nat. Center for Health Statistics, 1984]

туберкулез и гипертоническая болезнь гораздо чаще распространены среди цветного по сравнению с белым населением, что возможно в свою очередь объясняется социально-экономическими различиями

Таблица 6.1. Расовые различия в показателях смертности в США⁶

Причина смерти	Белое	Цветное	Соотношение
			цветного и белого населения
Убийство	3,5	32,3	9,2
Туберкулез	2,5	9,6	3,8
Гипертоническая болезнь с поражением сердца	21,1	68,6	3,3
Сахарный диабет	16,6	28,9	1,7
Пневмония	26,0	42,4	1,6
Несчастные случаи (не ДТП)	28,6	43,9	1,5
ДТП	26,5	29,8	1,1
Цирроз печени	13,2	19,9	1,5
Рак легких	28,9	29,8	1,1
Лейкемия	7,4	5,5	0,7
Самоубийство	11,3	5,7	0,5

Этнические и расовые различия в показателях заболеваний могут иметь генетическую основу, например, серповидноклеточная анемия у выходцев с Африканского континента, талассемия у жителей Средиземноморья. Тем не менее, в других случаях в основе данных расовых различий лежат экологические и социально-экономические факторы.

Например, при изучении частоты шунтирования бедренной артерии были отмечены следующие различия:

- Показатели шунтирования бедренной артерии увеличиваются с возрастом;
- Показатели выше среди мужчин;

⁶ Данные из National Center for Health Statistics, Vital Statistics of the United States, Vols. I & II, Us Government Printing Office, Washington, D.C., 1967

- Среди цветного населения показатели выше, чем среди белого

Однако последнее различие скорее объясняется не расовым, а социально-экономическими различиями и более высокой распространенностью курения, диабета и гипертонии среди цветного населения.

В объяснении различий показателей заболеваемости имеет значение даже семейное положение: среди семейных людей частота хронических заболеваний (язва, рак, сердечно-сосудистые заболевания, суициды) и смертность меньше, чем среди одиноких, разведенных или вдов.

Религия также играет роль, так как связана с образом жизни человека. **Например**, адвентисты седьмого дня практикуют вегетарианство и по сравнению с общей популяцией у них гораздо меньше распространены сердечно-сосудистые заболевания. Среди мормонов смертность от рака меньше, чем среди общей популяции, что связано с ограничением кофе и мяса. Кроме того, имеют значение социальная поддержка и идеология, направленные на снижение стресса.

Таким образом, среди параметров характеристики человека, которые могут влиять на частоту заболеваемости и смертности следует учитывать следующие: пол; раса; социально-экономическое происхождение; рацион питания; род занятий; страдает ли ожирением? активен ли физически? были ли в роду случаи болезни сердца? и т.д.

Вторая учитываемая в описательных исследованиях характеристика – это **место**. При этом следует учитывать такие вопросы как: Где происходят случаи заболевания? Где оно более или менее распространено? Как меняется частота возникновения заболевания в зависимости от географического положения? Меняется ли частота возникновения заболевания от страны к стране, или от города к городу, или в разных городах или районах? Меняется ли она в различных частях большого производственного помещения?

Например, в Узбекистане показатели заболеваемости сельского и городского населения отличаются. **Например**, железодефицитная анемия

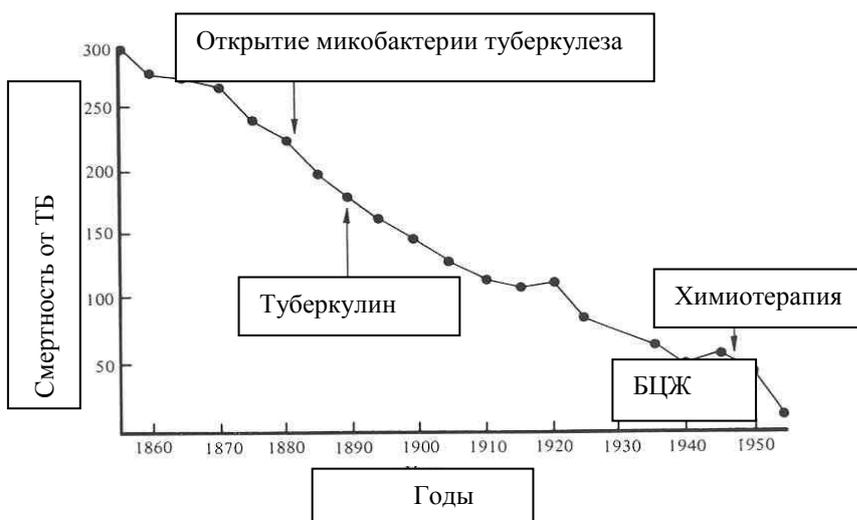
гораздо чаще распространена среди сельских женщин и детей. Или другой **пример**: рак желудка чаще регистрируется у жителей северных стран, что возможно объясняется тем, что они чаще потребляют копченую рыбу?

Среди японцев, живущих в Японии, показатели рака желудка выше, чем среди белого населения Калифорнии. Является ли это следствием генетических различий? Или причина в рационе питания? Показатель рака желудка среди японцев сокращается после того, как они переезжают в США, и еще больше уменьшается среди их потомков. Это можно объяснить тем, что как только японцы переезжают в США, они переходят на местный рацион питания, и эта тенденция еще более выражена среди их детей. Результаты говорят о том, что на самом деле разница в показателях рака объясняется рационом питания: в Японии характерно потребление копченой рыбы в больших количествах, что может быть причиной рака желудка.

Места, где встречается заболевание, также могут иметь большое значение на местном уровне. Если вспомнить исследование Джона Сноу, когда он нанес на карту случаи смерти от холеры, то увидел, что они были сконцентрированы в районе водокачки на Брод-стрит. Удивительным в этом исследовании было намерение искать общие характеристики у заболевших, и отличия между больными и здоровыми. Считается, что Сноу прекратил эпидемию, закрыв водокачку на Брод-Стрит. Но показатель смертности от холеры уже значительно сократился к моменту закрытия водокачки. Скорее всего, одним из факторов, способствовавших резкому сокращению числа случаев холеры, было то, что люди покинули тот район.

Третья учитываемая в описательных исследованиях характеристика – это **время**. Исследователей могут интересовать следующие вопросы: Как показатель заболевания изменился со временем? Изменилась ли частота возникновения заболевания в течение нескольких десятилетий? Меняется ли частота возникновения заболевания циклично, в связи со сменой времен года? Изменилась ли она в течение нескольких дней?

График 6.2. Снижение заболеваемости ТБ с течением времени



До 1900-х годов, Туберкулез (График 6.2) был одной из самых распространенных причин смертности в США.⁷ Многие считают, что число случаев ТБ сократилось благодаря достижениям современной медицины (открытие противотуберкулезных препаратов и вакцины БЦЖ), хотя смертность от ТБ неуклонно сокращалась с 1860г. Были ли тому причиной экологические или социальные факторы?

Исследование взаимосвязи между токсическим шоком и тампонами “Rely”⁸. В США, 1979-81 годы часто наблюдались случаи токсического шока. Две временные взаимосвязи с менструацией навели на мысль врачей об этиологии токсического шока. У женщин, поступивших с токсическим шоком были взяты мазки на бактериальный посев из влагалища. Была установлена связь между токсическим шоком и использованием определенных марок тампонов. Частота случаев токсического шока соотносилась с выходом на рынок тампонов “Rely” и их последующим изъятием с рынка.

Таким образом, иногда информация, связанная с ответами на простые вопросы (Кто?, Что?, Где? И Когда?) бывает порой достаточно для определения источника эпидемии, так как вспышки особенно инфекционных

⁷ Адаптировано из Kass EH: Infectious diseases and social change. J. Infect. Dis . 123:100-114,1971

⁸ из A. Reingold et al., Toxic shock syndrome surveillance in the United States, 1980-1981. Ann. Intern. Med 96:875, 1982

заболеваний достаточно схожи. Иногда эта информация недостаточна для определения источника и тогда необходимо идти дальше и тестировать выдвинутую гипотезу через аналитические исследования.

Причины смертности и заболеваемости сильно изменились за последние десятилетия. Если раньше люди едва доживали до 50 лет и умирали в основном от инфекционных заболеваний, то сейчас продолжительность жизни превышает 70-80 лет и люди в основном болеют неинфекционными, хроническими заболеваниями. Если частота возникновения заболевания или смертность от одного и того же заболевания меняется со временем, то это может быть следствием нескольких факторов: изменение окружающей среды или образа жизни; улучшение диагностики может повысить число зарегистрированных случаев, хотя заболеваемость может не меняться; изменение в ведении медицинской документации (более точное описание) может искусственно увеличить или сократить случаи заболевания; более качественное лечение может снизить показатели смертности; изменение населения может изменить общий показатель заболевания, даже если показатели отдельных возрастных групп не меняются.

Различают три вида описательных исследований: описание случая или серии случаев, корреляционные исследования и поперечные исследования, которые будут разбираться детально в последующем.

Специальные виды описательных исследований

А. Сообщение случая –

- это детальное описание случая необычного заболевания или необычных симптомов, которое позволяет предположить определенную гипотезу.

Пример1. При ранних исследованиях, связанных с ВИЧ в апреле 1983г., когда еще не было доказано, что СПИД может передаваться через кровь или ее крови, был изучен случай рождения младенца с резус-несовместимостью. Ему были влиты препараты крови от восемнадцати

доноров в течение 8 недель: у ребенка развились рецидивирующие инфекции, кандидоз, снижение количества Т-клеток. В семье не было случаев иммунодефицита, но было установлено, что один из доноров умер от СПИД. Это навело исследователей на мысль о том, что возможно причиной иммунодефицита был инфекционный агент, которым младенец заразился через кровь.

Пример 2. Выживание после лечения бешенства методом индуцированной комы⁹. Бешенство относится к летальным заболеваниям. На 2005 год было известно лишь 4 случая выживших, которые получили профилактические прививки после укуса, но до развития симптомов. Автор Willoughby et al. описал случай укуса 15 летней девочки, которая была укушена летучей мышью в левый указательный палец. Рана была промыта перексидом, но к врачу девочка не обращалась и прививки против бешенства поэтому не были во время назначены. Через месяц у девочки стали прогрессировать неврологические симптомы, и она была диагностирована с диагнозом бешенство. В качестве лечения была использована индуцированная кома. Через 8 дней, согласно анализам крови у девочки развился иммунный ответ на вирус бешенства. В последующем девочка пришла в сознание после комы. У нее все еще отмечались серьезные неврологические осложнения, однако ее состояние постепенно улучшалось. Через 76 дней она была выписана. Через 5 месяцев после госпитализации она была в сознании, могла говорить с некоторым нарушением речи и могла ходить с отмечающейся шаткостью походки.

Это описание является примером описания случая у одного субъекта. Отчет имеет значимость, так как он демонстрирует возможность выживания после бешенства даже если профилактические прививки не были сделаны. Однако трудно судить об эффективности лечения по данному описанию.

⁹ Willoughby R, Jr., et al: N Engl J Med 2005;352:2508-14.

В. Серия случаев –

Это описание характеристики группы субъектов, которые все страдают определенным состоянием или заболеванием. Общие признаки у субъектов группы могут дать предположение гипотезе о причине заболевания. Количество случаев может варьировать от нескольких случаев до тысячи и более. Однако главная особенность, которая является и ограничением данного исследования – это отсутствие группы сравнения. Такое исследование дает возможность зародиться гипотезе, которую в дальнейшем следует доказать с помощью аналитического исследования.

Пример серии случаев. Разберем пример пневмоцистной пневмонии и СПИД в 1981г¹⁰. В 1980–1981гг. четверо ранее здоровых молодых людей заболели пневмоцистной пневмонией - “оппортунистической” инфекцией, которая наблюдалась лишь у лиц крайне ослабленным иммунитетом вследствие тяжелой наследственной болезни или вследствие химиотерапии. Эта необычная инфекция навела на мысль о возможной болезни, ранее неизвестной. В историях болезни не сообщалось о предшествовавшей иммунной недостаточности, но у всех молодых людей была сниженная иммунная реакция, со снижением Т-клеток. Все 4 мужчин были сексуально активными гомосексуалистами. Заболевания были зарегистрированы как серия случаев; врачи, опубликовавшие эту работу в *New England Journal of Medicine*, предположили, что иммунная дисфункция была вызвана возбудителем инфекции, передаваемым половым путем.

Хотя описательные исследования позволяют сформулировать гипотезу, они ограничены своей природой при подтверждении гипотезы. Рассмотрим это на **примере** исследования, в котором изучалась ассоциация между оральными контрацептивами и печёчно-клеточным раком. Стимулом для

¹⁰ Gottlieb MS, et al: *N Engl J Med* 1981;305:1425-1431.

исследования стали публикации о серии случаев рака печени у молодых женщин, принимавших оральные контрацептивы. Исследователи хотели собрать информацию о как можно большем числе этих редких случаях рака печени на всей территории США, для чего они использовали информацию из базы данных Американского общества хирургов (см. Таблицу 6.3)

Таблица 6.3. Использование оральных контрацептивов

	Все случаи рака	Случаи рака с учетом возраста		
		16-25 лет	26-35 лет	36-45 лет
	(%)	(%)	(%)	(%)
Да	38 (31%)	11 (28.2%)	17 (43.6%)	11 (28.2%)
Нет	26 (20.6%)	7 (26.9%)	4 (15.4%)	15 (57.7%)
Неизвестно	61 (48.4%)	17 (27.9%)	19 (31.1%)	25 (41%)
Всего	126 (100%)	35 (100%)	40 (100%)	51 (100%)

Хотя количество случаев здесь достаточно большое и на первый взгляд есть группа сравнения (женщины, пользующиеся контрацептивами и женщины, не использующие контрацептивы). Однако следует заметить, что все субъекты изучения – являются случаями и авторы на самом деле просто описывают характеристики внутри изучаемой группы. Нет сравнения инцидентности между двумя группами, поэтому это не когортное исследование. И так как все субъекты случаи и нет группы контроля, это не исследование по типу случай-контроль. Таким образом, авторы здесь просто описывают частоту использования контрацептивов в группе женщин, которые страдают раком печени.

В данном исследовании, где были собраны данные о серии случаев рака печени, результаты выглядят противоречивыми, так как если в одной возрастной группе (26-35) рак превалирует в группе, пользователей контрацептивами, то в другой возрастной группе (36-45 лет) наоборот, рак больше распространен среди не пользовавшихся контрацептивами. Трудно подтвердить ассоциацию между раком печени и использованием контрацептивов без группы для сравнения.

Б. Поперечные (одномоментные, кросс-секционные) исследования

Поперечные исследования, или еще их называют одномоментными или исследованиями по распространенности относятся к одним из самых выполнимых и популярных видов исследования. Многие диссертационные работы проводятся именно на основе дизайна такого исследования. Перепись населения, а также проведенные в Узбекистане демографические исследования здоровья (DHS в 1999 г, UHES в 2003 г.) являются примером одномоментного исследования. При выполнении такого исследования обычно набирается выборка населения, затем определяется распространенность в этой выборке факторов риска и заболеваний. Единицей исследования является индивид, данные собираются одномоментно. С помощью поперечных исследований оценивают наличие и частоту изучаемых заболеваний и факторов риска в изучаемый момент времени в определенной популяции. **Например**, с помощью анкет, которые являются одним из наиболее популярных инструментов исследования, можно оценить состояние здоровья изучаемой популяции, а также выдвинуть гипотезу о возможных связях между изучаемыми факторами риска и заболеваниями. Murray et al. провел опрос по использованию табака среди девятиклассников 4-х школ Миннеаполиса, США. Вопросник, был роздан осенью, чтобы оценить распространенность использования табака среди подростков и определения коррелирующих факторов. Оказалось, что 63% мальчиков и 24% девочек хоть раз пробовали табак; 18.5% мальчиков и 2.4% девочек пользовались им на прошлой неделе. Распространенность табака среди подростков, которые также и пили, или курили сигареты, марихуану была 50.8%, а среди тех, у кого не было этих склонностей, распространенность была 6.9%.

Еще одним ограничением описательных исследований состоит в том, что они не могут показать временную связь между фактором риска и развитием состояния вследствие воздействия фактора. **Например**, в Таблице 6.4

представлены данные исследования ишемической болезни сердца среди белых мужчин-владельцев ферм в зависимости от профессиональной физической активности.

Таблица 6.4 Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) среди фермеров

Физическая активность	Кол-во объектов исследования	мужчины с ИБС	Распространенность на 1000 чел.
Неактивен	89	14	157,2
Активен	90	3	36
Всего	179	17	87

В данном исследовании, распространенность ИБС намного выше среди физически неактивных фермеров, но неясно, когда у них развилась ИБС, и когда они стали неактивными. Возможно, фермерам с болезнью сердца рекомендовали ограничить физическую активность, и их неактивный образ жизни может быть следствием ИБС, а не наоборот.

Обширные поперечные исследования важны для мониторинга состояния здоровья и изменений потребностей популяции в медицинской помощи с течением времени. Они также могут быть полезны для предположения возможных связей между факторами риска и заболеваниями; тем не менее, временная связь между фактором риска и заболеванием неясна.

В. Корреляционные исследования

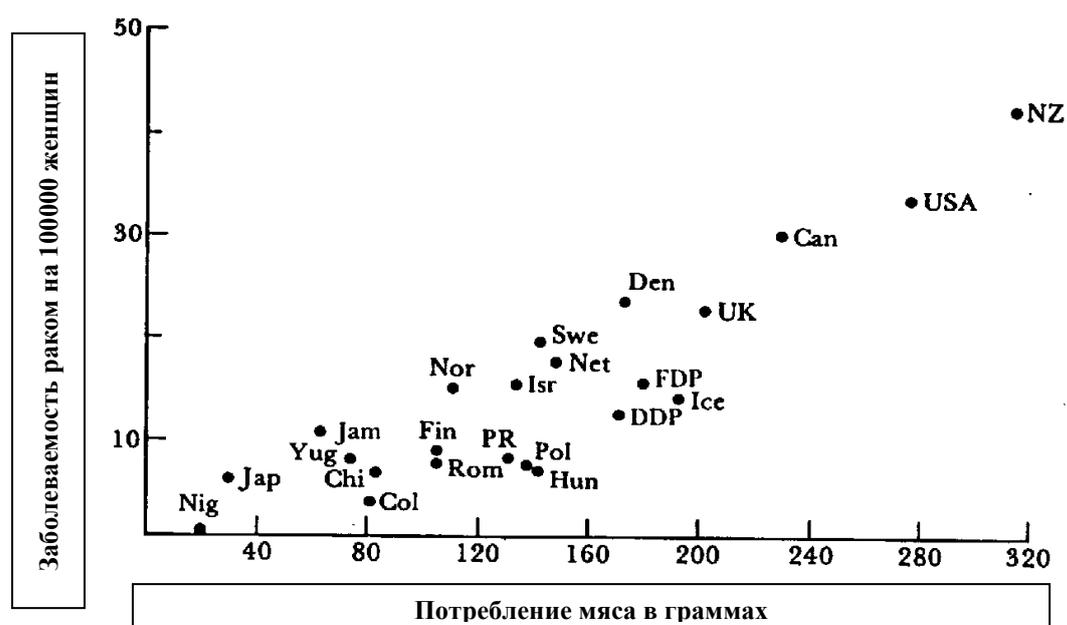
В корреляционных исследованиях по общим данным всей популяции сопоставляется частота возникновения заболевания со степенью возможного фактора риска, которому подвержена эта популяция. Для таких исследований, данные обычно легко доступны, следовательно, их можно получить быстро и недорого; эти исследования хорошо подходят для выдвижения гипотез; коэффициент корреляции предоставляет способ количественного измерения связи/зависимости. Основным ограничением корреляционного исследования является невозможность установить,

что наличие фактора риска действительно связано с заболеванием.

Коэффициент корреляции или величина “ r ” пред оставляет способ определения связи между фактором риска и заболеванием. Значение коэффициента корреляции (r) $+1$ означает линейную положительную корреляцию, т.е. при увеличении одного показателя, повышается и другой. $r = -1$ означает линейную отрицательную корреляцию, т.е. при увеличении одного показателя, другой снижается. $r = 0$ - корреляция между двумя показателями отсутствует. Промежуточное значение r означает степень связи.

Например, на графике 6.5 представлена корреляция между

График 6.5. Корреляция между потреблением мяса и раком



потреблением мяса и частотой возникновения рака толстой кишки.

В этом исследовании, была использована информация по общему потреблению мяса на душу населения среди различных наций. Было рассчитано среднее потребление мяса на одного человека путем деления общего потребления на количество людей (в нашем случае женщин) в стране. То же время в реальности потребление мяса варьирует среди отдельных людей. По графику можно сделать вывод, что в странах с высоким потреблением мяса наблюдается высокая распространенность рака толстой

кишки среди женщин. В данном случае корреляция положительная и, возможно, составляет +0,8 или +0,9, что означает сильную, но не линейную, корреляцию между этими двумя фактами. Если бы корреляция составляла +1, все точки на графике образовали бы прямую линию.

Однако эти данные – это показатели всей популяции, а не конкретных лиц, поэтому невозможно установить связь между фактором риска и заболеванием. Не вполне очевидно, что именно у женщин, употреблявших в пищу больше мяса, развился рак толстой кишки. Так как степень подверженности фактору риска представляет собой средний показатель большой группы людей, то за корреляционными исследованиями могут быть скрыты более сложные взаимосвязи.

Когда в рамках корреляционного исследования были сопоставлены потребление алкоголя на душу населения и показатели смертности от ишемической болезни сердца в разных странах, то была установлена довольно удивительная отрицательная корреляция. Проспективное когортное исследование, которое определило показатели смертности среди объектов, потреблявших алкоголь, показано J-образную связь. У людей, потреблявших много алкоголя, действительно были самые высокие показатели смертности, у тех, кто умеренно потреблял алкоголь были самые низкие показатели смертности, даже ниже, чем у тех, кто потреблял алкоголь в самых малых количествах:

Таблица 6.6. Взаимосвязь между потреблением алкоголя и смертностью на 1000 человек

Среднее кол-во доз алкоголя в день	Кол-во смертей на 1000 чел
<1	80
1	77
2-3	73
4-5	55
6 и более	155

[из AR Dyer et al., Alcohol consumption and 17-year mortality in the Chicago Western Electric Company Study. Prev. Med. 9:78, 1980]

Корреляция необязательно означает наличие причинной связи, особенно потому, что невозможно учесть все вероятные посторонние факторы.

Пример. Мы можем обнаружить сильную корреляцию между средним количеством часов просмотра телевизионных программ и показателем болезни коронарных артерий. Но это не означает, что ТВ само по себе является фактором риска возникновения болезни коронарных артерий. Возможен ряд различий между популяциями, у которых высокие показатели времени просмотра ТВ: более развитая промышленность, меньшая физическая нагрузка, более доступные пищевые продукты, подвергшиеся технологической обработке, насыщенные жиры и т.д. И наоборот, отсутствие корреляции еще не означает отсутствия связи.

Таким образом, корреляционные исследования имея такие преимущества как доступность данных, и возможность расчета корреляции, имеет такие ограничения как: трудно связать фактор и следствие (все ли женщины которые потребляют мясо среди женщин с раком); скрывают сложные взаимосвязи (алкоголь и ИБС) и могут не учесть все возможные посторонние факторы (просмотр ТВ и болезни коронарных артерий).

Практические упражнения

1. Назовите три вида описательных эпидемиологических исследований и укажите на один недостаток каждого из них.
2. Для чего удобно использовать описательные исследования и каковы их ограничения?

ГЛАВА 7. Когортные исследования

После изучения этой главы, студент должен знать:

Определение понятия “когортное исследование” и его основные особенности.
Определения и различия между понятиями:

- перспективное и ретроспективное когортные исследования и в обоих направлениях.

После изучения этой главы, студент должен уметь:

1. объяснять различия между видами контрольных групп и приводить по ним примеры:

- внутренняя контрольная группа;
- логическая контрольная группа
- внешняя контрольная группа;

2. объяснять термины:

- "эффект здорового работника";
- "систематическая ошибка в классификации" и приводить соответствующие примеры;
- различия между случайной и неслучайной ошибкой в классификации;
- "выпадение из исследования".

3. рассчитывать и интерпретировать риски

Дизайн когортных исследований

Когорты

Когорта произошла от латинского слова «cohors», что означает одна десятая дивизии Римского легиона. В эпидемиологии, термин "*когорта*" (cohort) означает группу лиц, изначально объединенных каким-либо общим признаком и наблюдаемых в течение определенного периода времени. Если нужно получить достоверную информацию о риске, то, независимо от способа формирования когорты, наблюдают за ней с соблюдением двух условий.

Во-первых, срок наблюдения должен превышать продолжительность естественного течения изучаемого заболевания. Это необходимо для того

чтобы дать риску возможность проявиться. Например, если хотят выяснить, приводит ли облучение шеи в детстве к возникновению рака щитовидной железы, то пятилетнее проспективное наблюдение вряд ли позволит проверить эту гипотезу, поскольку обычно период между этим воздействием и проявлением заболевания гораздо продолжительнее.

Во-вторых, все лица, включенные в когорту, должны наблюдаться в течение всего назначенного периода. Выбывание людей из исследования и причины этого влияют на результат: информация, полученная на неполной когорте, может исказить истинное положение вещей.

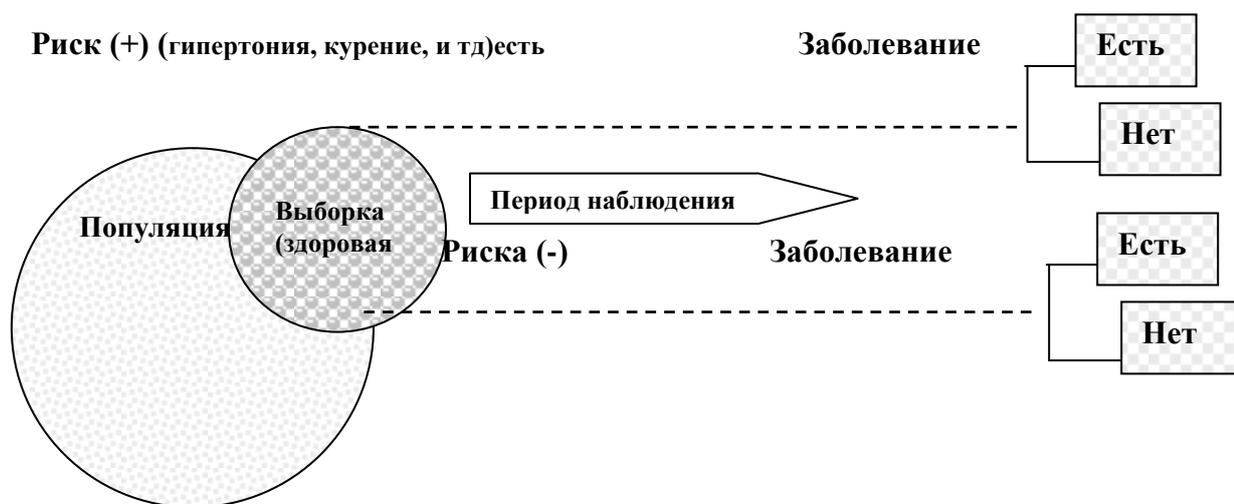
Основной характеристикой когортного исследования является то, что оно проводится с набором двух или более групп лиц, у которых нет заболевания, и которые отличаются по степени подверженности фактору риска (подвержены или не подвержены). Затем сравнивается заболеваемость/частоту новых случаев в этих группах. Опишем в качестве примера классическое когортное исследование, которое внесло важнейший вклад в понимание этиологии сердечно-сосудистых заболеваний.

Пример. Фремингемское исследование (США) проводилось в течении 30 лет (1949 - 1979 гг.). Его целью было определение факторов, связанных с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС). Репрезентативная выборка общей численностью 5209 мужчин и женщин в возрасте 30-59 лет была отобрана примерно из 10000 лиц этого возраста, проживавших во Фремингеме, небольшом городке вблизи Бостона. (рис 7.1). Из включенных в исследование 5127 не страдали ИБС на момент первого обследования и, следовательно, обладали только риском развития ИБС. Эти люди обследовались каждые два года для выявления признаков ИБС. Исследование показало, что риск развития ИБС связан с повышенным артериальным давлением, высоким уровнем холестерина, курением, нарушением толерантности к глюкозе и гипертрофией левого желудочка. Были выявлены существенные различия риска развития ИБС между теми,

кто не имел ни одного из этих факторов, и теми, у кого присутствовали все факторы.

Когортное исследование в основном направлено вперед и его часто относят к проспективным, однако на самом деле оно может быть еще в двух направлениях.

Схема 7.1 Методика когортного исследования



В *проспективном когортном исследовании* в самом начале ни у кого из объектов исследования нет заболевания, затем за ними ведется наблюдение, чтобы определить, у скольких из них разовьется заболевание и когда это произойдет. В *ретроспективном когортном исследовании* сначала определяется когорта, затем степень подверженности фактору риска в прошлом, после чего устанавливается, развилось ли у объектов исследования заболевание впоследствии. Когортное исследование может также проводиться в обоих направлениях: данные собираются ретроспективно и проспективно по одной и той же когорте.

Примеры исследования в обоих направлениях:

1. 16936 выпускников университета Гарвард, США были собраны для определения связи между физической активностью и риском сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). В течение 1962 -1966 гг. им отправляли анкеты с вопросами, где спрашивалось об их активности (вид спорта, количество ступеней, километраж) в студенческие времена и настоящее время, а также о других аспектах образа жизни и наличие ССЗ. В 1972 г. им были вновь направлены вопросники по поводу заболеваний и отдельно была получена информация по поводу смертности в этой группе. У мужчин, которые в студенчестве 5 часов в неделю занимались спортом, а будучи взрослыми тратили примерно 500 килокалорий в неделю, риск развития ССЗ был равен 1. Очень спортивные студенты, но ведущие сидячий образ в зрелом возрасте, были подвержены такому же риску. А вот зрелые мужчины, которые тратили более 2000 килокалорий в неделю имели гораздо меньший риск, независимо от того, насколько они были активными в студенческие годы.

2. В клинике Майо, США была набрана когорта женщин, подвергшихся профилактической мастэктомии между 1963 и 1986 годами. Были изучены данные из истории болезни по операции, семейной предрасположенности по раку, осложнения после операции. Женщин наблюдали до 1997 г. в целях

определения последующего развития рака груди. Хотя исследование продолжалось 5 лет, информация была собрана за 14 лет.

3. В рамках исследования операции военно-воздушных сил США “Ranch Hand” рассматривали последствия применения диоксина (“оранжевого реактива”). Сравнивали две группы:

- 1 264 пилота, подверженных воздействию диоксина во Вьетнаме;
- 1 264 человека, перевозивших грузы по воздуху в Юго-восточной Азии в тот же период времени.

Некоторые проблемы, которые предположительно были вызваны “оранжевым реактивом”, появились вскоре после воздействия (например, кожная сыпь). Это выяснили ретроспективным рассмотрением когорты, чтобы определить, не было ли у пилотов, подвергавшихся воздействию, больше проблем, чем у контрольной группы.

Другие проблемы (например, бесплодие и рак) могли не проявляться в течение определенного времени после воздействия. Следовательно, за когортой велось наблюдение проспективно, чтобы установить, не было ли в ней больше новых случаев данных заболеваний.

Пример ретроспективного когортного исследования. Исследователи тестировали гипотезу о взаимосвязи между попутной аппендэктомией и повышенным риском развития раневой инфекции у пациентов с болезнью Ходжкина. Сначала была определена когорта с болезнью Ходжкина, затем устанавливали, кому из пациентов производили аппендэктомию, у кого из них впоследствии развилась раневая инфекция. Относительный риск при этом равнялся 4,2, т.е. риск развития раневой инфекции у тех, кто перенес попутную аппендэктомию, в 4,2 раза превышал аналогичный риск у тех, кому не делали аппендэктомию.

Примеры проспективного когортного исследования:

1. Тестировалась связь между ожирением и болезнью сердца в рамках исследования здоровья медицинских сестер. Женщин распределили по группам в зависимости от индекса массы тела. Для оценки степени риска

инфаркта миокарда, в течении ряда лет сравнивали заболеваемость/частоту новых случаев инфаркта миокарда. Контрольный расчет относительного риска определяли по группе женщин с наименьшей массой.

2. Тестировалась связь между физической активностью и развитием стенокардии, тромбоза, внезапной смерти (исследование британских работников транспорта, 1953г). Для этого были приняты в исследование 31000 мужчин в возрасте от 35-64 лет. Их распределили на группы в зависимости от рода деятельности: водители, кондукторы и работники железной дороги. За ними велось наблюдение и регистрация случаев стенокардии, тромбоза, внезапной смерти. Среди кондукторов частота вышеназванных заболеваний была наименьшей вследствие постоянной физической активности.

Сравнение рисков в рамках когортного исследования

В главе 8 мы уже разбирали расчет относительного и добавочного риска, а также интерпретацию этих рисков. В данной главе мы также посвятим несколько строк этим рискам в рамках когортного исследования. Хотя в рамках когортного исследования можно оценить добавочный, относительный риски, когда стоит задача интерпретировать риск для конкретного больного, могут быть сложности.

Пример. Принято считать, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний менее значимы для пожилых, чем для лиц среднего возраста. Это предположение было проверено сравнением относительных и добавочных рисков для хорошо известных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в различных возрастных группах. В качестве примера возьмем риск развития инсульта при курении (Таблица 7.2). Относительный риск убывает от 4,0 для лиц в возрасте 45-49 лет до 1,4 для 65-69 - летних. Однако добавочный риск с возрастом слегка увеличивается в основном за счет того, что у пожилых инсульт встречается чаще, независимо от курения. Таким образом, хотя причинная связь между

курением и инсультом с возрастом становится слабее, у курящего пожилого человека повышается риск развития инсульта в такой же и даже несколько в большей мере, чем у молодого. Поскольку добавочный риск отражает дополнительную вероятность заболевания, его применение в качестве индивидуального показателя риска в большинстве клинических ситуаций более информативно по сравнению с относительным риском. С другой стороны, относительный риск лучше показывает силу причинной связи.

Таблица № 7.2

Сравнение относительного и добавочного рисков при изучении связи между курением, инсультом и возрастом*

Возраст, год	Заболеваемость		Относительный Риск	Добавочный риск
	Некурящие	курящие		
45-49	7,4	29,7	4,0	22,3
50-54	17,8	37,0	2,2	19,8
55-59	27,9	64,7	2,3	36,7
60-64	47,4	76,9	1,6	29,5
65-69	80,2	110,4	1,4	30,2

*(PsalyBM et al. J Oin Epidemiol 1990.43 961-970. с изменениями)

Отбор группы, подверженной действию фактора

Отбор группы, подверженной фактору риска зависит прежде всего от характера и распространенности изучаемого риска.

1. Для распространенных факторов риска (например, курение, ожирение) формируется одна большая когорта из представителей:

- населения/популяции в целом [Фремингемское кардиологическое исследование];
- из определенных групп населения/популяции, например, медсестер или врачей, так как они предоставляют достоверную информацию и за ними легче вести наблюдение.

2. Для необычного фактора риска используется особая когорта, подверженная воздействию:

- солдаты, подвергавшиеся воздействию “оранжевого реактива” во Вьетнаме;
- люди, пережившие атомную бомбардировку Хиросимы и др.
- работника завода по добыче угля.

Отбор группы сравнения (контрольная группа)

При отборе группы контроля следует придерживаться двух принципов:

- 1) группы сравнения должны быть максимально схожими в отношении прочих факторов, которые могут повлиять на исследуемый исход;
- 2) собираемая информация должна быть точной и сопоставимой во всех группах.

В когортных исследованиях могут использоваться 3 вида контрольных групп:

В рамках Исследования здоровья медицинских сестер когорты была поделена на 5 групп в зависимости от массы тела, и были сопоставлены их показатели сердечно-сосудистых заболеваний. Группы женщин с наименьшей массой использовались в качестве *внутренней контрольной* группы.

В рамках исследования операции ВВС США “Ranch Hand” пилоты, перевозившие грузы, использовались в качестве *логической контрольной* группы для пилотов, подверженных воздействию “оранжевого реактива”.

В исследовании смертности среди работников резиновой промышленности жители США того же возраста использовались в качестве *внешней контрольной* группы. Следует отметить, что проблемность внешней контрольной группы заключается в том, что они могут отличаться от группы, подверженной воздействию, и эти отличия могут повлиять на вероятность возникновения заболевания в этих группах. Первое отличие - некоторая часть населения могла подвергаться воздействию; второе - население в целом включает пожилых людей и людей, неспособных работать по причине болезни или нетрудоспособности. Занятые работники обычно более здоровые, чем население в целом (“*эффект здорового работника*”), а

показатели заболеваемости и смертности обычно выше среди населения в целом, чем среди работающих людей.

Преимущества когортного исследования

Данный вид исследований имеет ряд преимуществ при проверке связей между фактором и исходом.

1. В момент определения у объектов исследования степени их подверженности фактору риска они «здоровы» (то есть не болеют изучаемой болезнью) и поэтому становится яснее временная связь между фактором риска и заболеванием.

2. Можно рассчитать частоту новых случаев заболевания в каждой группе и определить относительный риск и добавочный риск. Пример: В когортном исследовании изучалась взаимосвязь между перерывами в лечении туберкулеза и развитием устойчивости при рецидивах. (Таблица 7.3) и рассчитывается относительный риск и добавочный риск.

Таблица 7.3 Взаимосвязь между устойчивостью и перерывами в лечении

	Есть устойчивость	Нет устойчивости	Всего
Были перерывы в лечении	27	455	482
Не было перерывов в лечении	77	1831	1908
Всего	104	2286	2390

Для расчета относительного риска нужно результат $27/482$ разделить на результат $77/1908 = 1.4$. Это означает, что риск устойчивости у пациентов, прерывающих лечение в 1.4 раза выше по сравнению с пациентами, у которых не было перерывов в лечении. Добавочный риск в данном исследовании равен разнице развития устойчивости между двумя группами. Он равен 1566 на 100000.

3. Когортное исследование хорошо подходит для оценки последствий воздействия редких или необычных факторов риска, например:

- а) воздействие токсичных химикатов (“оранжевый реактив”);
- б) неблагоприятное воздействие лекарственных средств (талидомид);
- в) необычное воздействие в связи с характером работы (асбест);

Когортное исследование также позволяет рассмотреть множественные последствия одного фактора риска

Недостатки когортных исследований

Когортные исследования имеют некоторые недостатки, которые следует учитывать при дизайне исследования. Эти недостатки включают в себя вероятность систематической ошибки, выпадение из исследования и эффект здорового рабочего.

Различают несколько видов систематических ошибок.

1. Систематическая ошибка в классификации: может произойти, когда объекты исследования неправильно распределены по группам относительно их подверженности фактору риска или исходу заболевания.

Пример. Исследование ожирения и болезни сердца среди женщин, в котором фактор риска оцениваем по результатам анкетирования. Женщины могли приблизительно определить свой вес, ошибаться насчет наличия у них гипертонии или гиперхолестеринемии или даже инфаркта.

Последствия подобных ошибок в классификации зависят от того, присутствует ли ошибка в той же степени во всех исследуемых группах.

2. Случайная ошибка в классификации: происходит, когда ошибки в определении степени фактора риска или исхода более или менее одинаковые в обеих исследуемых группах. Следствием этого является недооценка степени связи. Например, если бы в исследовании ожирения и болезни сердца было много случайных ошибок, то оказалось бы, что риск развития болезни сердца для большинства тучных женщин повышается лишь в 2, а не в 3,7 раза.

3. Неслучайная ошибка в классификации: происходит если информация более точная в одной из групп. Последствия этого могут быть различными: завышение оценки, недооценка или точная оценка действительной связи.

Например, если вы более тщательно отслеживали и подтверждали случаи инфаркта среди наиболее тучных пациентов, относительный риск в этой группе будет выше.

Если вы более тщательно отслеживали и подтверждали наличие инфарктов среди пациентов с наименьшей массой тела, то относительный риск развития инфаркта миокарда в тучной группе будет ниже.

4. Систематическая ошибка в следствие выпадения из исследования. В больших когортных исследованиях некоторые объекты будут потеряны, и может возникнуть систематическая ошибка, если количество выпавших из исследования в изучаемых группах отличается.

Пример. Предположим, что в рамках когортного исследования рассматривалась связь между использованием оральных контрацептивов (ОК) и риском развития тромбоза. В результате исследования выяснили, что частота тромбоза составила 20 случаев на 10000 лиц, использовавших ОК, и 10 случаев на 10000 лиц, не использовавших ОК, т.е. риск для тех, кто использует ОК, выше в 2 раза. Теперь представьте, что 12 пациентов с тромбозом, пользующихся ОК, и два пациента с тромбозом из числа тех, кто не пользуется уйдут из исследования, то из-за разницы в количестве выпавших объектов окажется, что показатели тромбоза одинаковы. Следовательно, оценка риска будет ошибочной. Поэтому наилучшей стратегией является сведение к минимуму числа выпавших из исследования объектов.

Последствия отказа от участия

Довольно часто некоторые лица, приглашенные в качестве объектов проспективного когортного исследования, затем отказываются в нем участвовать. Это не приводит к ошибке, но может ограничить обобщаемость (возможность распространения на общее население) выводов.

Пример. Предположим, исследуется связь между курением и риском развития инфаркта. Приглашены 100000 чел., из которых 25% курильщики.

Только 50000 чел. соглашаются участвовать. Среди тех, кто соглашается 20% курильщиков, а среди тех, кто отказался - 30%.

Последствия отказа от участия. Частота курения среди объектов исследования не является типичной/репрезентативной для распространенности курения среди населения в целом. Тем не менее, можно поделить когорту из 50000 человек на курильщиков и некурящих и сравнить появление в этих группах новых случаев инфаркта миокарда. Если обнаружится связь, то низкая первоначальная доля участия не окажет влияния на достоверность данного результата. Тем не менее, результаты могут не быть обобщаемыми и распространяться на все население; так как характеристики тех, кто отказался участвовать, так или иначе отличаются от тех, кто остался в исследовании.

При интерпретации результатов когортного исследования рекомендуется ответить на следующие вопросы:

- 1) Как были **отобраны или определены** исследуемые группы?
- 2) Были ли **данные точными**, а способ сбора данных **сопоставимым** для всех исследуемых групп?
- 3) Насколько полным было **последующее наблюдение**?

В заключение, следует отметить преимущества и ограничения когортных исследований.

Преимущества когортного исследования

1. Проясняет временные связи между факторами риска и заболеванием.
2. Позволяет рассчитать частоту новых случаев/заболеваемость, относительный риск и добавочный риск.
3. Хорошо подходит для рассмотрения редких видов воздействий или необычных факторов риска.
4. Позволяет оценить множественные последствия одного фактора риска.

Недостатки/ограничения когортного исследования

1. Может потребоваться наблюдение за большим количеством объектов исследования в течение длительного времени.

2. Может быть очень дорогим и продолжительным.
3. Не очень хорошо подходит для изучения редких заболеваний.
4. Не очень хорошо подходит для изучения заболеваний с длительным латентным периодом.
5. Могут возникать ошибки в связи с выпадением участников из исследования.

Практические упражнения

1. Что такое когортное исследование? Каковы его основные характеристики?

2. Назовите и дайте определение трем видам когортных исследований с учетом временного аспекта.

3. Опишите некоторые группы населения, из которых можно отобрать участников исследования, “подверженных” тому или иному воздействию.

4. Каковы основные принципы отбора участников в контрольную группу (или группу сравнения)?

5. Назовите и опишите три вида контрольных групп (групп сравнения)? Какой из них наилучший? Какой из них является наиболее проблематичным? Почему?

6. Среди 2400 женщин было проведено исследование для установления взаимосвязи между физической активностью и болезнью сердца. В начале исследования ни у одной из женщин не было болезни сердца, и с помощью анкетирования был оценен уровень их физической активности. 600 женщин были отнесены к группе “очень активных”; 800 – к группе “довольно активных”; и

1000 – к группе “очень ленивых.” К концу исследования у 100 женщин развилась болезнь сердца (смертельный или несмертельный инфаркт миокарда): у 12 “очень активных”, у 35 “довольно активных” и 53 “очень ленивых”.

Какой это вид исследования?

В рамках исследования применялось анкетирование для оценки уровня физической активности. Каковы преимущества и недостатки этого метода?

Опишите некоторые ресурсы, которые могли быть использованы для проведения последующего наблюдения в рамках данного исследования.

Составьте таблицу для подведения итогов результатов.

Как бы вы оценили степень связи между физической активностью и развитием болезни сердца? Сделайте необходимые расчеты и опишите значение результатов.

7. Каковы основные преимущества когортных исследований?

8. Каковы основные недостатки когортных исследований?

ГЛАВА 8. Исследования по типу «случай-контроль»

После изучения этой главы, студент должен знать:

- определение понятия исследование «методом случай-контроль»;
- преимущества и недостатки метода “случай-контроль”.

После изучения этой главы, студент должен уметь:

- 1) выявлять систематическую ошибку при отборе;
- 2) выявлять систематическую ошибку при наблюдении:
 - в связи с запоминанием,
 - при классификации: случайную и неслучайную;
 - ошибку, допущенную интервьюером
- 3) рассчитывать и интерпретировать показатели соотношения шансов (СШ)

Попытки исследовать связь между факторами риска и заболеванием предпринимаются как в рамках исследования методом случай-контроль, так и в рамках когортного исследования. Но их стратегии существенно отличаются, и у каждого из них есть конкретные преимущества и недостатки в определенной клинической ситуации.

Из предыдущей главы известно, что в когортном исследовании объекты группируют, по определенным характеристикам или факторам риска, а затем устанавливают - развилось ли у них впоследствии изучаемое заболевание. В исследовании методом случай-контроль объекты исследования выбирают, исходя из наличия у них изучаемого заболевания, а затем устанавливают, были ли они подвержены факторам риска ранее и в какой мере.

Пример исследования применения DES (диэтилстилбестрола) методом «случай-контроль». Исследователей волновал вопрос причины заболевания девушек аденокарциномой влагалища, причины возникновения которой неизвестны. Применение когортного исследования в данном случае неэффективно, так как требует много времени, определения большой когорты новорожденных девочек; сбора информации о большом количестве

возможных факторов риска и периодического обследования для установления наличия заболевания. Исследование методом случай-контроль - быстрый и эффективный способ решения этой проблемы. Необходимо определить объекты с заболеванием (случаи), сравнить их с объектами (контролями) без заболевания, и установить отличие их характеристик и подверженности факторам риска. В результате было найдено, что причина данного заболевания девушек кроилась в лечении их матерей препаратами DES, которые назначались врачами, так как в их анамнезе наблюдались выкидыши или влагалищное кровотечение во время беременности.

Некоторые исследования нельзя проводить из этических соображений: например эксперименты с вдыханием ядовитых паров газа или искусственное облучение, поэтому исследование случай-контроль, которое относится к наблюдательным¹¹¹² рекомендуется как одно из основных видов исследований по определению этиологии заболеваний.

Пример. Зависимость рака желудка от потребления острого красного перца. В Мексико-сити обследовано 220 пациентов с раком желудка и 752 здорового человека. В ходе исследования, было установлено, что потребление острого красного перца является значительным фактором риска развития рака желудка (соотношение шансов равнялось 5.49). Таким образом соотношение риска для любителей красного перца и не употребляющих его составляет 5,5:1.

Дизайн исследования «случай-контроль»

Принципиальный план исследования «случай контроль» (рис. 8.1)¹³ заключается в том, что сначала на основании выборки популяции отбирают две аналогичные (по параметрам и признакам) группы пациентов, но одну с заболеванием (случаи), а другую (контроль) - без изучаемого заболевания.

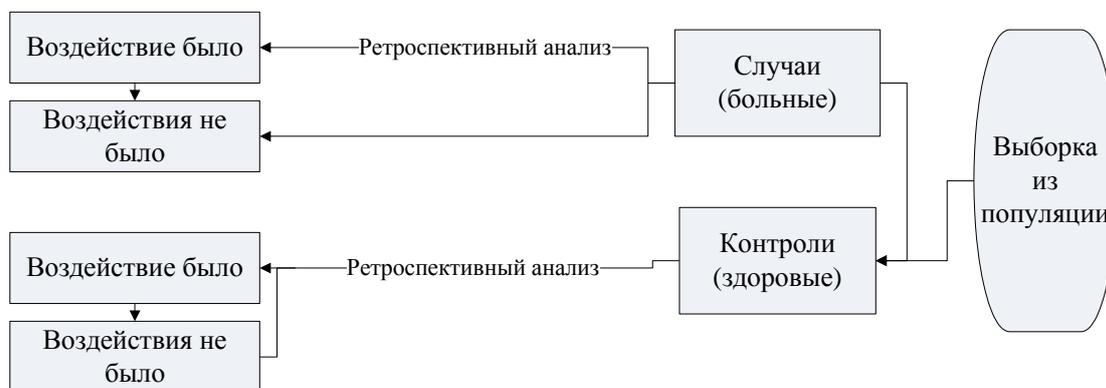
¹¹

¹² Наблюдательное от английского слова “observation”, что означает исследования, основанные на наблюдении

¹³ адаптирован из Р.Флетчер. «Клиническая эпидемиология»

Затем исследователи ретроспективно определяют частоту воздействия изучаемого фактора в обеих группах. Полученные данные позволяют рассчитать соотношения шансов наличия фактора риска для развития заболевания, что эквивалентно показателю относительного риска.

Рис 8.1 Дизайн исследования «случай-контроль»



Исследования по типу случай-контроль при правильном дизайне обладают рядом преимуществ: очень хорошо подходят для изучения заболеваний с длительным латентным периодом, а также редких заболеваний; эффективны по времени и затратам; и позволяют оценить большое число потенциальных этиологических факторов.

Пример. Исследователи изучали связь между риском рака щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС¹⁴. В течение нескольких лет после взрыва у людей, подвергшихся облучению, наблюдали повышенную заболеваемость раком щитовидной железы. Для сравнения в Гомельской области были обследованы группы школьников, которые родились в разное время после аварии. Случаи рака щитовидной железы были определены на не отличалась от популяционной.

Чтобы показать наличие обоснованной связи между фактором риска и заболеванием необходимо, чтобы контрольная группа была во всем сопоставима с группой случаев, за исключением наличия заболевания. Случаи и контроли необходимо отбирать в одной и той же или аналогичной среде. Полнота и точность информации о степени подверженности факторам

¹⁴ адаптировано из пособия «Учебник Эпидемиологии», В.В.Власова

риска должны быть соответствующими. основании УЗИ щитовидной железы и ряда биохимических исследований. Было найдено, что риск развития рака был выше у детей, которые облучились в первые месяцы жизни, чем у тех, кто облучился в перинатальном периоде. У тех, кто родился после 1986 г. (когда выброс изотопов йода сократился), частота развития рака

Исследование методом «случай-контроль» подвержено **систематическим ошибкам** вследствие различий в отборе случаев и контролей или различий в методах сбора информации о двух исследуемых группах. Необходимо принять во внимание две основные категории систематических ошибок:

1) систематическая ошибка при отборе: имеет место при использовании разных механизмов определения или отбора случаев и контролей; может привести к существенным систематическим различиям между группами и исказить взаимосвязь между факторами риска и вероятностью развития заболевания. Систематическая ошибка при отборе – это особая проблема, так как факторы риска и исход определяются в начале исследования;

2) систематическая ошибка при наблюдении: возникает в случае погрешностей при получении информации от случаев или контролей, например:

а) систематическая ошибка в связи с запоминанием: когда возможности случаев и контролей вспомнить свою подверженность факторам риска в прошлом различаются (матери детей с врожденными дефектами с большей вероятностью будут напряженно вспоминать, какие лекарства они принимали во время беременности);

б) систематическая ошибка в классификации: объекты исследования были неправильно отнесены к категории случаев или контролей, или неправильно классифицированы по наличию или отсутствию факторов риска. Различают случайную и неслучайную ошибки;

в) систематическая ошибка, связанная с интервьюером: если у интервьюера имеется предвзятое мнение об изучаемом заболевании, то это может отрицательно повлиять на запись интерпретацию информации, полученной от объекта исследования.

г) ошибка при определении диагностических критериев. При отборе случаев необходимы специфические критерии. Группа случаев должна быть однородной (т.е. необходимо тщательно сфокусированное определение), репрезентативной и обобщаемой (т.е. результаты можно приложить ко всей популяции). Одним из лучших источников отбора объектов являются регистры или базы данных интересуемых случаев; они отражают как число новых случаев, так и распространенность. Лучше выбирать новые или свежие случаи: пациенты лучше помнят прошлое и более репрезентативны. Однако в реальности, таких регистров нет по всем заболеваниям и поэтому часто приходится выбирать объекты непосредственно в больницах.

В следующем **примере**, исследование должно было ответить на вопрос: увеличивает ли прием нестероидных противовоспалительных препаратов риск развития почечной недостаточности? Так как, исследование «случай–контроль» основано на событиях, имевших место в прошлом, то здесь заложена возможность систематической ошибки. Всегда существует тенденция толковать прошлое в свете изучаемого события. Это особенно естественно для случаев, когда в настоящем имеется серьезная патология. Например, в изучении связи между приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и почечной недостаточностью исследователи для того чтобы избежать систематической ошибки, используют объективные методы: слепые методы отбора пациентов и анализа случаев, определение критериев достоверности факта приема нестероидных противовоспалительных средств в прошлом.

Для того чтобы выяснить, действительно ли некоторые признаки или возможная причина чаще встречаются у лиц, с изучаемым заболеванием,

необходимо соблюдать ряд условий. Во-первых, число наблюдений должно быть достаточно большим, чтобы свести к минимуму вероятность случайного результата. Во-вторых, для объективности сравнения группы должны быть сходными по всем признакам, за исключением наличия изучаемого заболевания. Наконец, чтобы доказать, что фактор риска не зависит от других факторов и потому может считаться независимой причиной, при анализе данных нужно контролировать другие существенные различия между группами. Например, вероятность применения нестероидных противовоспалительных препаратов, видимо, выше у тех, кто регулярно лечится и, очевидно, еще больше у больных с сочетанием симптомов. Обязательно ли пациенты в обеих группах (основной и контрольной) должны иметь одинаковые симптомы и получать одинаковую медицинскую помощь? Мнения на этот счет различны, но следует учитывать, что оценка риска будет невозможна, если пациенты из разных групп будут лечиться у врачей, придерживающихся разной тактики назначения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Таким образом, для обеспечения сопоставимости основной и контрольной групп требуется учитывать все обстоятельства, при которых больной подвергался воздействию изучаемого фактора.

Отбор случаев

Случаи отбираются либо в больницах либо из общего населения. Случаи, отобранные в **больницах**: объекты исследования с заболеванием определяются через лечебное учреждение. Этот способ применяется очень часто, так как он легче и намного дешевле: пациенты с готовностью участвуют в исследованиях.

Если отбор производится из популяции, то отбираются все лица с заболеванием среди определенной части популяции или производится случайная выборка во всей популяции. Это позволяет избежать

систематических ошибок в результате использования конкретных больниц, так как, например, пациенты в республиканской больнице могут характерным образом отличаться от пациентов городской больницы. Если бы можно было бы определить все случаи в популяции, то можно рассчитать заболеваемость/частоту новых случаев.

Отбор контролей

Отбор соответствующей контрольной группы является крайне важной задачей. В ее составе должны быть лица, которые могли быть отобраны в качестве случаев, если бы у них развилось заболевание, а не все население, у которого нет изучаемого заболевания. То есть группа контроля должна быть максимально похожей на лиц из группы случаев, кроме наличия изучаемого состояния. Важно также подумать и о количестве: рекомендуется соблюдать соотношение 1:1, если позволительно, то можно соотносить 1 к 4, т.е. 1 случай и 4 контроля: при таком соотношении создается максимальная статистическая мощность.

Контроли, отобранные в больницах - обычно являются пациенты той же больницы, откуда отобраны случаи, только контроли лечатся от других заболеваний. Отбор в больнице, имеет ряд преимуществ: можно легко найти большое число контролей: меньше систематических ошибок в связи с запоминанием (случаи и контроли с одинаковой вероятностью/точностью будут вспоминать свою подверженность факторам риска в прошлом); люди при госпитализации более охотно идут на сотрудничество с исследователем.

Основным **недостатком использования контролей, отобранных в больницах** является то, что они нездоровы, т.е. существенно отличаются от здоровых людей. Например, госпитализированные люди с большей вероятностью могут оказаться курильщиками и алкоголиками по сравнению с не госпитализированными людьми. В зависимости от изучаемого заболевания, госпитализированные контроли могут коренным образом

отличаться от случаев в отношении исходного распределения факторов риска.

Пример. Предупреждает ли регулярная интенсивная физическая активность риск остановки сердца у лиц *без* явного заболевания сердечно-сосудистой системы? Информационная система неотложной медицинской помощи облегчила выполнение популяционного исследования «случай-контроль» для ответа на этот вопрос. Больные были отобраны из 1250 жителей Сиэтла и пригородной зоны графства Кинг (штат Вашингтон, США), которые в течение определенного периода времени перенесли вне стационара остановку сердца. Контрольная группа была сформирована по случайно выбранным телефонным номерам в той же местности. Обе группы (основная и контрольная) должны были соответствовать единым критериям включения: возраст 25–75 лет; отсутствие клинически распознаваемого заболевания сердца; отсутствие предшествующего заболевания, ограничивающего физическую активность; наличие супруга(и), которые могли сообщить информацию о привычной физической нагрузке, т.е. об изучаемом воздействии. Обе группы соответствовали по возрасту, полу, семейному положению и месту жительства (город или пригород). Супруги участников обеих групп опрашивались о способе проведения досуга. Критерии включения обеспечивали принадлежность участников обеих групп к одной и той же популяции и равную степень физической активности. Результаты показали, что риск остановки сердца у лиц с интенсивной физической активностью во время досуга оказался на 65-75 % ниже, чем у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни.

Хотя отбор основной и контрольной групп из определенной популяции или когорты предпочтителен, часто более реальным оказывается отбор обеих групп в клиниках или других медицинских учреждениях. Однако такой путь опаснее из-за вероятности систематической ошибки, поскольку контингент больных в лечебных учреждениях, как правило, представляет собой

смещенную выборку из популяции, на которую должны распространяться результаты исследования.

Второй метод формирования сопоставимой контрольной группы включает наложение ограничений, подбор пар, стратификацию и стандартизацию. Наиболее сложна процедура подбора пар. Она заключается в том, что каждому испытуемому, из основной группы, соответствует по характеристикам один или несколько испытуемых из контрольной группы. Пары обычно подбираются по возрасту, полу и месту жительства, так как эти характеристики часто связаны с заболеванием. Однако, если известны другие важные факторы, то не следует ограничиваться демографическими данными. Подбор пар увеличивает полезную информацию, поскольку уменьшает различия между основной и контрольной группами по другим (помимо изучаемого) факторам, влияющим на развитие заболевания. Это повышает чувствительность метода для выявления причинно-следственных связей. Но процедура подбора пар сопряжена с риском. Если исследователь подбирает пару по фактору, связанному с изучаемым воздействием, то повышается шанс, что участники такой пары будут иметь одинаковый анамнез в отношении этого воздействия. Например, если пары подбирали по наличию симптомов артрита, по поводу которого обычно назначают нестероидные противовоспалительные препараты, то возрастает вероятность, что такие пары будут иметь одинаковый анамнез в отношении применения этих лекарственных средств. Данный процесс, называемый *переуравновешиванием* уменьшает возможность выявить статистически значимое увеличение или уменьшение соотношения шансов.

Пример. В исследовании методом «случай–контроль», проводившемся для выявления возможной связи между приемом эстрогенов и развитием рака эндометрия, основную группу, то есть случаи набирали в пределах одной университетской клиники. Были созданы две контрольные группы: одна - среди гинекологических больных той же клиники, вторая – из случайной выборки женщин, живущих в районе, обслуживаемом клиникой.

Сопутствующие заболевания, например артериальная гипертензия, сахарный диабет и желчно-каменная болезнь, встречались намного чаще в основной и в больничной контрольной группе, что, очевидно, явилось поводом для госпитализации. Несмотря на эти различия, в обеих контрольных группах длительный прием эстрогенов отмечался гораздо реже, чем в основной группе и для них были получены очень близкие соотношения шансов.

Исследователи сделали вывод о том, что такое постоянство результатов при двух совершенно разных группах сравнения свидетельствует об отсутствии систематической ошибки и о достаточной точности результатов. В оптимальном случае, если основная группа была отобрана в определенной популяции (или в представительной выборке из всех случаев), то и контрольная - должна быть отобрана там же. Если основная группа является смещенной выборкой из всех случаев, как это и бывает при большинстве больничных выборок, то контрольная группа должна формироваться с таким же смещением.

Контроли, отобранные из общей популяции. Если случаи отобраны из общей популяции, то и контроли должны быть отобраны таким же образом. Такой отбор также сопряжен с определенными трудностями: их сложнее определить; с ними труднее наладить контакт; они менее охотно принимают участие в исследовании; кроме того, люди, которые свободно располагают своим временем (т.е. не работают), могут не отвечать требованиям, предъявляемым к контролю: пожилые, безработные, хронически больные или инвалиды.

Гипотезы на основе полученных данных ('необъективная подборка данных). Иногда исследования методом «случай-контроль» проводятся, когда заболевание изучено недостаточно, и не имеется конкретной гипотезы, которую необходимо проверить. Исследователи изучают факторы, связанные

с исходом, представляющим интерес для исследования. Гипотезы возникают только при анализе данных, и необходимо с осторожностью принимать их за действительные связи.

Оценка степени связи в исследованиях методом «случай-контроль»

В исследовании методом «случай-контроль» у случаев уже есть заболевание, а у контролей его нет. Следовательно, невозможно рассчитать заболеваемость/частоту новых случаев, относительный и добавочный риски.

Соотношение шансов. Тем не менее, можно оценить относительный риск (ОР), рассчитав шансы на то, что и случай, и контроль окажется курильщиками, и соотношение шансов. Соотношение шансов обычно является очень хорошим способом оценки относительного риска, и интерпретируется практически так же.

Интерпретация : вероятность того, что у курильщиков разовьется рак мочевого пузыря, в 2,5 раза выше, чем у некурящих людей.

СШ >1 означает повышенный риск

СШ =1 означает равный риск

СШ <1 означает пониженный риск (защита)

Практические упражнения

1. В исследовании методом случай-контроль объекты исследования распределяют по группам на основании степени их подверженности фактору риска или наличия заболевания?
2. Каковы основные условия, применения метода «случай-контроль»?
3. Какова основная причина использования точных, конкретных критериев при определении исхода в рамках исследования (т.е. в определении «случая»)?

4. Назовите три источника случаев для исследования методом «случай-контроль».
5. В чем заключается основной принцип определения соответствующей контрольной группы для исследования методом «случай-контроль»?
6. Назовите несколько источников контролей для исследования методом «случай-контроль»?
7. Почему исследования методом «случай-контроль» подвержены систематическим ошибкам?
8. Какие виды систематических ошибок представляют особую проблему при проведении исследований методом «случай-контроль»? Как можно свести к минимуму или устранить эти ошибки?
9. Какие три основных преимущества и недостатка исследований методом «случай-контроль»?
10. Сравните преимущества и недостатки метода «случай-контроль» с преимуществами и недостатками когортного исследования?
11. Методом «случай-контроль» оценивали связь между искусственными подсластителями и раком мочевого пузыря. В исследовании были задействованы 3000 случаев и 3000 контролей. Среди случаев 1293 чел. в прошлом употребляли искусственные подсластители, а 1707 - или никогда не пользовались. Среди контролей, таковых было 855 и 2145 чел., соответственно.
 - а) составьте таблицу 2x2 для этого исследования.
 - б) Рассчитайте степень связи между искусственными подсластителями и раком мочевого пузыря. Поясните свой ответ одним предложением.
14. Среди мужчин в возрасте 40-70 лет определяли: снижают ли физические упражнения в течение 2 и более часов в неделю вероятность сердечного приступа. Случаями были 1000 мужчин, у

которых недавно был сердечный приступ; 236 из них сообщили, что до сердечного приступа регулярно делали физические упражнения в течение 2 и более часов в неделю. Для исследования были отобраны 1000 контролей; 379 из них сообщили, что регулярно делали упражнения.

- a) составьте таблицу 2x2 для этого исследования.
- b) рассчитайте степень связи между регулярными упражнениями и сердечным приступом. В соответствии с вашими результатами, ответьте: упражнения повышают или понижают вероятность сердечного приступа?

Глава 9. Клинический эксперимент или испытания

После изучения этой главы, студент должен знать:

- четыре элемента клинического испытания;
- виды вмешательств и контроля;
- понятие рандомизации;
- преимущества и недостатки плацебо.

После изучения этой главы, студент должен уметь:

- составлять дизайн клинических испытаний и виды ослепления;
- перечислить цели рандомизации;
- интерпретировать результаты испытания;

Дизайн клинических испытаний

Эксперимент является самым надежным способом испытания правильности гипотезы о действенности вмешательства. В медицине многие вмешательства до 19 века обосновывались на основании теоретических умозаключений: в основе лечения многих заболеваний лежало очищение – поэтому были распространены такие практики как кровопускание и слабительные. Позже вмешательства обосновывались на выводах несистематических наблюдений и были распространены такие практики как: горчичники, пиявки и диеты. С 20 веком приходят различные исследования на патофизиологическом, гистологическом и наконец, экспериментальном уровнях. С развитием фармацевтического бизнеса стали распространенными испытания лекарственных средств, включающие 4 фазы: 1-я фаза с целью выявления токсичности и ожидаемого эффекта на небольшом количестве добровольцев, 2-я фаза с целью детализации информации об эффекте (доза, метод приема), также на небольшом количестве участников, 3-я фаза для определения размера терапевтического эффекта на большом количестве участников, на этой фазе можно разрешить применение лекарства и 4-я фаза

походит в виде наблюдения за практикой использования препарата для уточнения размера эффекта в реальной практике.

Экспериментальные испытания называют контролируемыми, если в них есть контрольная группа, не получающая изучаемое вмешательство. Испытания с включением контрольной группы более надежны, чем без нее. Различают так называемые квази-экспериментальные группы, где исследователь не может рандомизированно распределить вмешательство между участниками исследования. Рандомизированными называются те испытания, в которых вмешательство между участниками распределено случайно. Хотя последние стоят на вершине пирамиды достоверности, нельзя считать, что они подходят для тестирования всех видов гипотез: например если исследователь хочет проверить воздействие радона или курения на участников, он не может насильно заставить людей подвергаться воздействию из этических соображений; для таких исследований наиболее подходящими являются обсервационные или аналитические исследования.

Объектом таких экспериментальных или клинических испытаний является популяция, вернее, выборка из числа людей с изучаемым состоянием. Основная ценность подобных экспериментов - это избежание систематических ошибок, которые будут изучаться в следующей главе.

Различают **индивидуализированные эксперименты или испытания и эксперименты в сообществе**. Большинство экспериментов проводятся путем назначения определенного вмешательства (чаще всего лекарства) индивидуальным лицам, то есть это индивидуализированные эксперименты. Например, исследователи могут сравнить эффективность глюкозамина или хондроитина в облегчении симптомов остеоартрита. Субъекты испытания рандомизированно распределяются в получении одного из препаратов, за ними наблюдают, и их обследуют для определения облегчения симптомов боли и других симптомов вследствие приема препарата. В экспериментах же в сообществе, вмешательство распространяется на все сообщество. В 1940-х годах изучалась эффективность фторидов в профилактике зубного кариеса

среди детей и частота зубного кариеса сравнивалась среди детей в Кингстоне и Ньюбурге. Разница между этими городами была в том, что в одном из городов фториды добавлялись в питьевую воду, а в другом нет, что позволяет сравнение.

При проведении испытания или эксперимента важно учитывать **целевое население**, на которое распространяются результаты испытания. Потенциальная экспериментальная группа исходит из целевого населения, в то время как окончательные участники испытания, исходя из экспериментальной группы должны соответствовать критериям включения, которые основаны на научных, практических аспектах и аспектах безопасности. Рассмотрим пример испытания эффективности низкодозированного аспирина в профилактике инфаркта миокарда среди женщин [Ridker P, et al.: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2005;352:1293-304]. Целевым населением в данном исследовании соответственно являются женщины старшего возраста. “ В период между сентябрем 1992 и маем 1995, более 1.7 млн. женщинам медицинской профессии были отправлены письма с предложением участия в испытании и вопросником. Из них 453,787 отправили заполненный вопросник и из них 65,169 были те, кто подходил критериям и выразил готовность участия. Критериями включения было: возраст 45 лет и старше; в анамнезе нет коронарного заболевания, рака или цереброваскулярные заболевания, или другого серьезного хронического заболевания, нет истории тяжелых побочных эффектов после приема препаратов, не принимающие аспирин или НСПВ, антикоагулянты и кортикостероиды. Подходящие женщины были включены в испытание в течении трех месяцев, во время которого в целях отбора участников шел период перед испытанием с использованием плацебо. Таким образом, было отобрано 39,876 женщин, которые изъявили желание продолжать участвовать и прошли через рандомизацию. Из них 19,934 получали аспирин, и 19,942 плацебо».”

Вмешательство

Вмешательство может быть лечебным, профилактическим и диагностическим. Цель лечебных вмешательств – это излечение или облегчение состояния, например антибиотики при мочеполовой инфекции или липид-снижающие препараты при атеросклерозе. Профилактические вмешательства направлены на людей без искомого состояния: например использование респираторов у медработников в противотуберкулезных учреждениях или вакцинация от гриппа. Примером диагностического вмешательства может быть использование томографии для диагностики рака груди. Следует иметь в виду, что вмешательство должно быть применимым, эффективным и отличаться от предыдущих аналогий. Для сравнения используется отсутствие вмешательства либо плацебо, либо традиционное лечение. Эффект плацебо следует рассматривать как базовый уровень для измерения специфического эффекта изучаемого препарата.

Сравнение

При оценке нового метода лечения, основной вопрос – это формирование группы сравнения. Если вы испытываете новый метод лечения лейкемии, будете ли вы в качестве сравнения брать пациентов с лейкемией, которые ничем не лечатся или ту группу, которая получает обычную терапию? Когда использовать плацебо; или когда использовать традиционное лечение – вот вопросы, которые задает себе исследователь при сравнении в целях выявления эффекта нового лечения. Для оценки эффекта Глюкозамина и Хондроитина (пример ниже) для лечения остеоартрита (не опасного для жизни состояния) в качестве сравнения можно было использовать капсулы напоминающие эти два препарата, то есть плацебо. Однако если мы хотим оценить эффективность нового препарата для лечения ВИЧ, в качестве сравнения более этичным будет традиционное лечение.

Для оценки вмешательства можно провести три вида сравнения: с отсутствием вмешательства, то есть просто наблюдая, с **плацебо**, и с **традиционным лечением**. Первое сравнение позволит лишь оценить общий эффект вмешательства. Простое наблюдение также имеет определенный эффект, так как люди, осознавая, что за ними наблюдают, невольно меняют свое поведение. Это называется эффект Готорна - по фамилии ученого из Гарварда, который провел эксперимент на двух предприятиях и обнаружил, что производительность труда улучшается просто от того, что люди находятся под наблюдением.

Второе сравнение с плацебо может показать более достоверное сравнение. Плацебо - это лекарственная форма, не отличимая ни по форме, ни по запаху и вкусу от назначенного препарата, но оказывающая не специфическое воздействие, а психологическое. Это позволяет отделить специфический эффект лекарства от неспецифического. Например, у трети больных, принимающих плацебо, исчезала послеоперационная боль, так как пациенты были уверены, что им ввели обезболивающее. При повышении артериального давления (АД) введение физиологического раствора под видом гипотонического препарата воспринималось пациентами настолько серьезно, что у них действительно на несколько единиц снижалось АД. Еще один пример: Глюкозамин и Хондроитин применялись ветеринарами в течении года для лечения болезней суставов, и ученые задались вопросом об эффективности этих нетоксичных препаратов при лечении остеоартрита. Было начато клиническое испытание и 67% лиц, получающих Глюкозамин и Хондроитин ответили, что их боль значительно облегчилась. Однако в группе сравнения 60% лиц, получающих капсулы плацебо также ответили, что чувствовали облегчение боли. Таким образом, кажущаяся эффективность 2-х препаратов на самом деле является эффектом плацебо и этот пример еще раз подчеркивает важность группы сравнения. Исследователи больше, чем врачи-практики, заинтересованы в установлении специфического эффекта, характерного именно для изучаемого препарата и рассматривают эффект

плацебо как базальный уровень для измерения специфических лечебных эффектов.

Многие клинические вмешательства имеют специфический и неспецифический эффекты. Важно знать, какая часть лечебного эффекта имеет специфический характер, а какая – неспецифический, чтобы избежать применения опасного, неприятного или дорогостоящего вмешательства, если лишь малая доля эффекта которого обусловлена специфическим действием.

Наконец, обычное или традиционное лечение, также необходимо для определения доли отличимого эффекта изучаемого лекарства. Например, сравнение долговременного эффекта на профилактику сердечно сосудистых осложнений при гипертонии путем сравнения АПФ-ингибиторов и более традиционных гипотензивных препаратов.

Рандомизация

Наиболее рекомендуемым способом распределения пациентов на группы является рандомизация или случайное распределение. При случайном распределении лиц по группам, лица получают одинаковый шанс получения изучаемого или сравниваемого вмешательства. Этого добиваются подбрасыванием монеты, или выбором номеров по таблице случайных чисел и тд. Рандомизация позволяет избежать систематической ошибки, особенно это гарантировано, если выборка состоит из большого числа лиц. Если же размер выборки небольшой, то некоторые важные характеристики, влияющие на исход испытания, могут оказаться недостоверными. Поэтому рекомендуется стратифицированная рандомизация, когда группы делят на подгруппы, объединенные общими, важными для изучения, характеристиками.

Соблюдение предписаний врача

Настаивая на соблюдении пациентом предписаний, мы имеем в виду, насколько точно больной, участвующий в испытании, выполняет требования

врача. Пациент может сознательно нарушать предписания, однако чаще несоблюдение требований связано с тем, что больной не понял, правил и условий приема лекарства или препарат закончился, или нет денег на его приобретение. Нарушение предписаний врача может привести к тому, что лечение, показавшее свою эффективность в специальных условиях, окажется неэффективным на практике.

Соблюдение предписаний особенно важно при амбулаторном наблюдении. Находясь в стационаре, больные ведут себя более дисциплинированно; у пациентов создается впечатление, что их состояние намного тяжелее, чем на самом деле, и они этим обеспокоены. Они оказались в непривычной обстановке, зависят от квалификации и внимания персонала во всем, даже в сохранении самой жизни. Кроме того, медицинский персонал больниц действует по схеме, гарантирующей получение пациентом назначенного лечения. А вне больницы (так лечится большинство больных) гораздо труднее добиться точного выполнения назначений.

В клиническом испытании сравнение эффекта лечения у пациентов, соблюдающих и не соблюдающих назначения, может привести к ошибочным выводам. **Пример.** В крупном испытании влияния нескольких липид-снижающих препаратов на развитие стенокардии 1103 мужчинам был назначен клофибрат и 2789 - плацебо. Пятилетняя летальность составила 20% в группе принимавших клофибрат и 20,9% - в группе принимавших плацебо, что указывает на неэффективность препарата. Было установлено, что не все пациенты принимали лекарство. Был ли клофибрат эффективен у тех, кто действительно принимал препарат? Ответ оказался утвердительным. В экспериментальной группе пятилетняя летальность среди пациентов, действительно принимавших клофибрат, составила 15% у пациентов, не соблюдавших схему лечения, - 26,4%. Однако и летальность среди больных, которые также строго принимали плацебо, снизилась. Она составила 15%, а у тех, кто нерегулярно принимал его - 28,3%. Таким образом, связь между приемом препарата и исходом не была полностью обусловлена

специфической активностью препарата. Исследователи предостерегают от оценки эффекта лечения в группах, сформированных по степени соблюдения пациентами протокола испытания после рандомизации.

Сопутствующие вмешательства

После рандомизации пациенты могут подвергаться воздействию множества факторов, помимо изучаемого вмешательства. Если эти факторы действуют в группах по-разному и связаны с исходами, то они создают систематические различия между сравниваемыми группами.

Например, изучить эффективность лечения больных СПИД очень трудно, так как, пациенты, пытаясь увеличить свои шансы на выживание, нарушают обычные процедуры рандомизированного испытания. Они иногда обмениваются препаратами (такой обмен схемами лечения называется "контаминацией") или самостоятельно применяют препараты, не используемые в испытании. Об этом они не сообщают испытателям, поэтому эти факторы невозможно учесть при оценке результатов лечения.

Сравнение пациентов, реагирующих и не реагирующих на лечение

Иногда в клинических испытаниях, особенно касающихся лечения злокачественных новообразований, сравниваются исходы пациентов, у которых в процессе лечения улучшилось состояние (отреагировавших на лечение), и у кого оно не улучшилось (не отреагировавших на лечение). Предполагается, что это позволяет судить об эффективности лечения.

Такой подход научно не обоснован и часто ошибочен, поскольку наличие или отсутствие эффекта может быть обусловлено многими факторами, влияющими на окончательный исход: стадией заболевания, скоростью прогрессирования, соблюдением схемы лечения, дозой, побочными явлениями и, наконец, наличием других заболеваний. Если на самом деле ни у кого из пациентов состояние не улучшилось в связи с лечением, и дальнейшее течение заболевания определялось какими-то

другими причинами, то отреагировавшими на лечение будут названы те, у кого почему-либо наступило улучшение, а не отреагировавшими - те, у кого течение заболевания оказалось неблагоприятным. Разумеется, у отреагировавших исходы будут лучше, независимо от того, получали они исследуемое лечение или нет.

Слепой метод

Когда участники испытания знают какое вмешательство испытывается, это может повлиять на их поведение. Поэтому рекомендуется маскирование или «ослепление», когда участники не знают вида вмешательства. Для полной беспристрастности рекомендуется тройное «ослепление»: не только участников, но наблюдающих за ними врачей, и анализирующих испытателей.

Слепой метод может быть реализован в клиническом испытании на четырех уровнях. 1. Те, кто распределяет пациентов по группам вмешательства, не должны знать, какое лечение будет назначено каждому последующему больному, чтобы это не нарушало включения пациентов в испытание в порядке их поступления. 2. Пациенты не должны знать, какое именно лечение они получают; тогда менее вероятны несоблюдение схемы лечения или субъективность при описании своего состояния. 3. Наблюдающие врачи не должны знать, какое лечение назначено пациенту, тогда не возникнут невольные различия в ведении больных. 4. Испытатели, оценивающие исходы, не должны знать о различиях методов лечения между группами, тогда они будут беспристрастны.

Иногда используются *простой слепой метод* (не информирован только пациент) или *двойной слепой метод* (не информированы и пациент, и испытатель), но они передают смысл недостаточно ясно. Лучше просто подробно описать методику проведения испытания. Испытание, в котором не назначают лечения вслепую, называется открытым.

Слепой метод обычно применяется в испытаниях с плацебо (в основном это испытание эффективности лекарственных средств). Однако при испытании многих важных клинических проблем - оценка эффективности хирургических вмешательств, радиотерапии, диеты, организации медицинской помощи - слепой метод невозможен ни для пациентов, ни для лечащих врачей.

В реальности, применение слепого метода чаще декларируется, чем осуществляется в действительности. Физиологические эффекты, например, замедление пульса при приеме бета-блокаторов или угнетение кроветворной активности костного мозга при химиотерапии злокачественных новообразований, четко связаны с приемом конкретных препаратов. Определенные симптомы могут указывать пациентам на прием активного препарата.

Пример. В испытании первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний было использовано практически идеальное плацебо. Одни участники получали холестирамин (экспериментальная группа), другие - такого же вида, вкуса и запаха плацебо (контрольная группа). Побочные эффекты встречались значительно чаще в экспериментальной группе, чем в контроле: запоры - 39 и 10% пациентов, соответственно, изжога - у 27 и 10%, отрыжка и метеоризм - у 27 и 16%, тошнота - у 16 и 8%. Появление этих новых симптомов подсказало пациентам, что они получают изучаемое лекарство.

Имеются объективные свидетельства того, что пациенты и врачи в некоторых слепых испытаниях могут догадаться, кто какое лекарство получает.

Пример. Было предпринято двойное слепое рандомизированное испытание, чтобы выяснить, предотвращает ли прием пропраналола повторный инфаркт миокарда. После окончания испытания, но до раскрытия кодов, пациентов и медицинский персонал попросили отгадать, какой препарат принимал пациент. 79,9% пациентов правильно отгадали пропраналол и 57,2% - плацебо. Врачи и медицинские сестры показали аналогичный

результат. Клинический персонал мог догадываться по частоте пульса; на чем основывали свою догадку пациенты - неизвестно.

Оценка исходов

Самый безошибочный исход – это выживание или смерть пациента. Но, несмотря на очевидность факта смерти, ее причины бывают часто многозначны и комплексны. Применяются также косвенные и легко используемые исходы. Например, в клинических испытаниях лечения ВИЧ-инфекции часто за основной исход принимают результаты биологических тестов (число CD4-лимфоцитов или антигена). Однако число CD4-лимфоцитов не всегда отражает клиническое состояние. Замещение клинических исходов биологическими (косвенными) в испытаниях, результаты, которых должны использоваться при лечении, считается оправданным, только в том случае, если косвенный исход тесно связан с клиническим. Результаты суммируются в таблице 2x2; рассчитываются кумулятивная заболеваемость/инцидентность, относительный и добавочный риски, число p , а также 95% интервал доверительности.

Внутренняя и внешняя достоверность

Внутренняя достоверность означает, что полученные результаты адекватны для изучаемой группы населения. То есть размер выборки был достаточным и статистические тесты были использованы правильно для определения ошибки, связанной со случаем; исследователи приняли во внимание систематическую ошибку и сопутствующие факторы, которые могли привести к неправильным выводам.

Внешняя достоверность или адекватность результатов к более широкой группе населения является отдельным вопросом. Например, в Исследовании Здоровья Врачей, принимавших в малых дозах аспирин, риск развития инфаркта миокарда у них был меньше на 42% чем у тех, кто принимал плацебо. Участники группы – были врачи-мужчины средних лет, так как они

более надежны и легко отслеживаемы, чем группа более молодых врачей. Женщины врачи были исключены, так как в период проведения исследования, практикующих женщин среди врачей было немного. В заключении было сделано, что аспирин действительно уменьшил риск инфаркта миокарда в изучаемой популяции, однако было много диспутов вокруг вопроса о приложении результатов на более широкую популяцию. Можно ли рекомендовать аспирин и женщинам; получают ли они от этого такую же пользу? В 2005 году, аспирин был протестирован в Исследовании Здоровья Женщин. Вывод исследования был следующий: «в данном клиническом испытании, направленном на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, было выявлено, что аспирин снижает риск инсультов без оказания влияния на частоту инфаркта миокарда или другие заболевания/смертность от кардиологических состояний.» [Ridker P, et al.: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2005;352:1293-304.] Таким образом, эффект аспирина в профилактике инфаркта миокарда различался среди мужчин и женщин.

При всех преимуществах рандомизированных клинических испытаний, которые стоят на вершине пирамиды достоверности, следует отметить их недостатки. Согласно Трише Гринхальх «Доказательная медицина», проведение РКИ дорого и требует много времени. Из-за дороговизны их часто оплачивают заинтересованные фармацевтические кампании, и при оценке используются часто не клинические исходы, а косвенные критерии оценки. РКИ нецелесообразны в вопросах прогноза и оценки качества оказания медицинской помощи. Таким образом, клинические испытания, являясь золотым стандартом испытаний в медицине, требуют взвешивания перед выполнением интерпретаций.

Практические упражнения

1. В чем отличие клинического испытания от других видов испытаний, т.е. какова определяющая характеристика клинического испытания?
2. Что подразумевается под понятием “рандомизация”? Каковы две основные цели рандомизации?
3. Что такое “слепой метод”, какова цель его применения?
В чем различие между простым и двойным слепыми методами?
4. Что такое “плацебо”, в каких целях его применяют?
5. Что означает приверженность к испытанию, и к каким проблемами приводит неспособность объектов испытания соблюдать правила клинического испытания?

Глава 10. Оценка влияния случая в интерпретации результатов

После изучения этой главы, студент должен знать:

- понятие “формирование выборки” и “выведение” или обобщение;
- понятие “проверка гипотезы”;
- понятия “нулевая гипотеза” и “альтернативная гипотеза”;
- различия между категорийной и непрерывной переменными.

После изучения этой главы, студент должен уметь:

- объяснять, как формирование выборки и "случай" могут повлиять на результаты исследования;
- интерпретировать 95%-й доверительный интервал;
- интерпретировать "величину p";
- объяснять факторы, которые необходимо учитывать, вынося суждение о причинной обусловленности.

Формирование выборки и обобщение

Когда вы пытаетесь определить, отличаются ли две популяции в отношении частоты характерной особенности или исхода, вы, в целом, производите выборку из каждой группы, сравниваете их и затем делаете вывод о популяциях путем обобщения. Говоря простым языком, вы делаете вывод о характеристиках популяции на основе выборки из этой популяции. Это предполагает, что результат никогда не может быть абсолютно точным и есть вероятность ошибки, связанной со случаем или выборкой. Эта вероятность уменьшается, если выборка будет крупной. Вероятность случая можно статистически рассчитать и достоверно подтвердить, что случайность может или не может явиться объяснением полученного результата.

Нулевая и альтернативные гипотезы

Когда вы проверяете, отличаются ли изучаемые группы друг от друга, вы начинаете с предположения, что они не отличаются (нулевая гипотеза,

или **H₀**), например, если взять один из примеров, который рассматривался в предыдущих главах о том, что частота новых случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ) в двух сравниваемых группах неизменна, вне зависимости от частоты предыдущих госпитализаций в противо-туберкулезные учреждения:

Нулевая гипотеза, или **H₀**: нет разницы между двумя группами.

H₀: заболеваемость ТБ-МЛУ в группе, где больные подвергались повторным госпитализациям в противотуберкулезные учреждения = заболеваемости ТБ-МЛУ в группе, которая лечилась амбулаторно

или: **H₀**: относительный риск = 1.0

Альтернативная гипотеза (**H₁**) заключается в том, что заболеваемость в обеих группах отличается друг от друга:

H₁: заболеваемость в группе, подвергшейся госпитализации отличается (не равна) от заболеваемости без госпитализации

или: **H₁**: относительный риск $\neq 1.0$

Нулевая гипотеза проверяется путем осуществления выборки двух групп: подвергшихся госпитализации и не подвергшихся госпитализации. Затем определяются показатели частоты МЛУ-ТБ в каждой группе, и тестируется нулевая гипотеза посредством статистической проверки с учетом:

а) разницы между тем, что ожидалось при нулевой гипотезе, и тем, что в действительности наблюдалось в выборке,

б) вариабельность в выборке. Для того чтобы лучше понять вариабельность в выборке, следует понять типы переменных и как для каждого из них рассчитывается вариабельность.

Категорийные и непрерывные переменные

Все переменные делятся на категорийные и непрерывные. Категорийные могут быть бинарными, например по роду: женский/мужской или по жизненному статусу: живой/мертвый или по отношению к

заболеванию: есть рак легких или нет рака легких. Если категорий более чем два, например: группа крови (А, В, АВ, О) или раса (белая, черная, монголоидная), то такие переменные относятся к поликатегорийным. Порядковые переменные также относятся к категорийным, например стадии заболевания (стадии 1, 2, 3 и 4 при раке молочной железы) или типы курильщиков (легкий, умеренный, тяжелый) или весовые категории (тощие, нормальные, полные, с ожирением) и тд. Непрерывные же переменные – это тот тип переменных, который выражается в цифрах, например показатели роста, веса или гемоглобина.

Вариабельность выборки для непрерывных переменных определяется путем расчета **величины p** для средней арифметической. Для категорийных переменных вариабельность рассчитывается **методом Хиквадрат** для отношения шансов или для относительного риска.

Рассмотрим подробнее метод расчета для непрерывных данных. Если вы попытаетесь определить средний вес популяции путем произведения выборки, ваши подсчеты будут варьировать от выборки к выборке, а то, насколько они варьируют, будет зависеть от размера выборки. При небольших выборках, скажем из 3 или 4 человек, подсчеты могут сильно варьировать, потому что если вы просто выберете 3 или 4 человек, все зависит от того, каких 3 или 4 человек вы выберете. В более крупных выборках люди с большей вероятностью подобны друг другу и полученные результаты более приближены к истинному среднему значению популяции.

При проверке статистической значимости принимается во внимание вариабельность выборки, потому что выборки могут неточно представлять всю популяцию. Каждый раз, когда вы измеряете частоту характерного признака или исхода на основании данных выборки, вы в действительности определяете его частоту среди всей популяции. В результате, оценки степени связи (относительный риск или отношение шансов) могут также быть неточными. Достоверность данных оценок зависит от размера выборки.

Предположим, имеется совокупность кусочков мрамора, 75% белых и 25% серых. Производится случайная выборка для определения доли кусочков белого мрамора путем выведения. Если не глядя повторно отбирать по 2 кусочка мрамора, будет сделан ошибочный вывод о том, что все кусочки белые, в 56% случаев. Даже если отобрать 4 кусочка, этот неверный вывод будет сделан в 32% случаев, но если продолжить увеличение размера выборки, неправильные выводы будут иметь место все реже и реже. А если отобрать 32 мрамора, то процент ошибки снижается до 0.0001.

<u># отобранных</u>	Шанс, что <u>все белые:</u>
2	$(3/4)^2 = 0,56$
4	$(3/4)^4 = 0,32$
8	$(3/4)^8 = 0,10$
16	$(3/4)^{16} = 0,01$
32	$(3/4)^{32} = 0,0001$

Кроме того, при увеличении размера выборки, повышается вероятность того, что оценка в каждой выборке будет приближена к истинной доле. Следовательно, более крупные выборки обеспечивают большую **точность** при оценке истинной доли.

Доверительный интервал

Когда производится выборка для определения доли (частоты), наиболее распространенным способом оценки ее точности является расчет 95%-го доверительного интервала. Существует несколько способов расчета доверительных интервалов (ДИ). Для этого нужно иметь оценочную долю – p и размер выборки – n и желаемый уровень доверительности, число Z , которое при 95% ДИ равно 1.96. P – это оценочная пропорция, которая в данном случае равна 70% (примерно 70% белого мрамора), n – это размер выборки. Таким образом, уравнение 10.1 показывает способ расчета ниже:

$$95\% \text{ ДИ} = p \pm 1.96\sqrt{p(1-p)}$$

$$95\% \text{ ДИ} = 0.7 \pm 1.96\sqrt{0.7(0.3)} / 100 = (.61-.79)$$

Интерпретация: Если в выборке из 100 кусочков мрамора 70 были белыми, то при 95%-ом доверительном интервале, истинная доля кусочков белого мрамора в совокупности, из которой они были выбраны, составляет 61-79%. Как мы помним из описания, на самом деле % белого мрамора 75%, таким образом полученный результат близок к истине.

Диапазон доверительного интервала зависит от трех параметров:

- а) оценочная доля, "p";
- б) желаемый уровень доверительности, "z";
- в) размер выборки, "n".

В таблице 10.2 показаны 95%-е доверительные интервалы (ДИ), рассчитанные на основе уравнения 10.1:

Истинная частота	N=10	N=100	N=200
	<u>95% CI</u>	<u>95% CI</u>	<u>95% CI</u>
0,50	0,19-0,81	0,40-0,60	0,43-0,57
0,60	0,26-0,88	0,50-0,70	0,53-0,67
0,70	0,35-0,93	0,60-0,79	0,63-0,76
0,80	0,44-0,97	0,71-0,87	0,74-0,85
0,90	0,55-0,97	0,82-0,95	0,85-0,94
0,95	-	0,89-0,98	0,91-0,98

Таким образом, данный пример и расчеты демонстрируют, что с возрастанием числа выборки (N=10, 100, 200) доверительный интервал сужается и возрастает его точность.

При сравнении частоты характерного признака или исхода в двух группах, определяется истинная частота, в каждой группе, чтобы узнать, отличаются ли они. Эта оценка используется для расчета относительного риска (в когортном исследовании) или отношения шансов (в исследовании методом случай-контроль). При этом, необходимо рассмотреть два вопроса:

- 1) Если две выборки отличаются, какова **вероятность наблюдать различие, как минимум, в такой же степени просто по случайности** (т.е.

вариабельность выборки)? Используйте статистическую проверку значимости для расчета величины "p" т.е. вероятности, что различия являются следствием вариабельности выборки. Если значение величины p статистически достоверно, нулевая гипотеза отвергается, и делается вывод о том, что группы "значимо" различны.

2) Связь между фактором риска и заболеванием определяется ОР или ОШ, но они также являются оценками, так как рассчитываются исходя из данных выборки, а не всей популяции. Следовательно, даже если из статистической проверки следует, что частота новых случаев заболевания различна в двух группах, возникает отдельный (но связанный с этим) вопрос: **насколько точно наблюдаемый ОР (или ОШ) определяют действительный риск в общей популяции?** То есть, если нулевая гипотеза действительно верна, какова вероятность увидеть наблюдаемый результат, или более необычные результаты исключительно по случайности. Статистическая проверка количественно определяет степень, до которой вариабельность выборки или случайность может объяснить очевидное различие между двумя группами, т.е. очевидную связь.

Учитывая, что H_0 верно, величина p – это вероятность увидеть наблюдаемый результат, а также более необычные результаты, исключительно по случайности.

Величина p отражают 2 аспекта:

- 1) степень связи
- 2) размер выборки (вариабельность выборки).

Величина p означает вероятность и оно колеблется в пределах от 0 до 1. Небольшие величины p означают малую вероятность того, что наблюдаемое различие является всего лишь результатом случайности (следовательно, по всей вероятности, различие есть).

Рассмотрим это на примере сахарного диабета как фактора риска для туберкулеза. Результаты исследования были следующие: **ОР=1,4** величина **p = 0,006**. Оценки свидетельствуют о том, что сахарный диабет повышает

риск развития туберкулеза в 1,4 раза. Небольшая величина p означает, что различия вряд ли были результатом случайности. Следовательно, можно сделать вывод, что различие статистически значимое.

Таким образом, если величина $p <$ или $= 0.05$, то результат считается статистически достоверным и опровергается нулевая гипотеза в пользу альтернативной. Тем не менее, 1. данный критерий значимости ($\leq 0,05$) выбран произвольно; 2. нет величины p , даже небольшой, что исключает случайность, и наконец 3. нет величины p , хотя большая величина допускает случайность.

Критерий хиквадрат

наиболее распространенный метод определения статистической значимости для категориальных переменных, то есть критерий хиквадрат можно применить к таблице 2x2 для когортных исследований и исследований методом случай-контроль.

Таблица 10.3 Расчет Хиквадрата на таблице 2x2

Наблюдаемое	Рак		Ожидаемое	Рак		
	Рак	Рака нет		Рак есть	Рака нет	
Курит	32	825	38.5	818.5	857	
Не курит	56	1048	49.5	1054	1104	
	88	1873	88	1873	1961	

$$\chi^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E} \quad 857 \times 88 / 1961 = 38.5; \quad 1104 \times 88 / 1961 = 49.5; \quad 857 \times 1873 / 1961 = 818.5;$$

В примере рассматривается известная взаимосвязь между курением и раком легких. При этом нужно рассчитать разницу между ожидаемыми (O) и наблюдаемыми (E) оценками согласно формуле. Когда мы говорим наблюдаемые значения, мы имеем в виду значения, которые имеют место в действительности, а когда говорим ожидаемые, мы имеем в виду предполагаемые, как если бы случайность имела место.

В этом случае:

$$\chi^2 = \frac{(32-38,5)^2}{38,5} + \frac{(825-818,5)^2}{818,5} + \frac{(56-49,5)^2}{49,5} + \frac{(1048-1054,5)^2}{1054,5} = 2,04$$

$\chi^2 = 2.04$ $p > 0.10$ Из χ^2 вы получаете величину "p" для $\chi^2 = 2,04$ при 1 степени свободы. [Одна степень свободы означает, что в таблице 2x2, с учетом того, что известны предельные величины, данных одной ячейки достаточно, чтобы вывести значения других ячеек.] В этом случае, χ^2 показывает, что $\chi^2 = 2,04$ соответствует величине $p > 0,10$ т.е. вероятность, что различия в долях были следствием шанса, превышает 10%. Таким образом, мы *не* будем отвергать нулевую гипотезу о том, что нет различий между двумя группами.

Доверительные интервалы для ОР или ОШ

Когда вы производите выборку для определения частоты характерного признака или события, вы можете рассчитать 95%-й доверительный интервал, чтобы убедиться в точности оценки. Аналогичный подход применяется, чтобы охарактеризовать точность ОР или ОШ. Точность оценки доли зависит от размера выборки. Неудивительно, что это же справедливо и в отношении оценок ОР или ОШ. Если в вашей выборке представлена большая часть популяции, вы получите точную оценку ОР, но если в вашей выборке всего лишь несколько человек, ваши оценки, скорее всего, будут неточными. Внизу расчитан ДИ для относительного риска. В нашем случае ОР = 4.2; число Z для 95% ДИ = 1.96; $\chi^2 = 2.24$

$$95\% \text{ ДИ} = 4.2 (1 \pm 1.96/\sqrt{2.24}) \\ = (.64-27.5)$$

Рассмотрим примеры попытаемся ответить на вопрос: **Действительно ли раневые инфекции чаще возникают после попутной аппендэктомии?**

В статье о попутной аппендэктомии и раневых инфекциях авторы заявили, что прекратили проводить попутную аппендэктомию по причине

высоких показателей раневых инфекций, но у них не были определены относительный риск, величина "p", или доверительный интервал.

Таблица 10.4. Расчет относительного риска

	Раневая инфекция	Раневой инфекции нет		Заболеваемость
Аппендэктомия	7	124	131	5.3%
Нет аппендэктомии	1	78	79	1.3%
	8	202	210	

Относительный риск =4.1

Относительный риск указывает на то, что риск развития раневой инфекции у людей, перенесших попутную аппендэктомию, в 4 раза выше.

Вопрос 1: Были ли значительными наблюдаемые различия?

$$\chi^2 = 2.24 \quad p = .13$$

Проверка χ^2 свидетельствует о том, что вероятность того, что наблюдаемые различия были результатом случайности, составляет 13%, что говорит о том, что риск случайности как объяснения разницы между двумя группами довольно высокий

Вопрос 2: Насколько точной была оценка относительного риска?

$$95\% \text{ ДИ} = 4.1 (1 \pm 1.96/1.5)$$

$$=(.64 - 28)$$

В этом случае имеется очень широкий доверительный интервал, что указывает на большую изменчивость нашей оценки ОР. Эти данные можно интерпретировать как “отсутствие эффекта” или как “огромный эффект”.

Также заметьте, что ОР=1 (означает, что степень риска не повышается) находится в пределах данного доверительного интервала.

Соответствие доверительного интервала (ДИ) и $OR = 1,0$

95%-й доверительный интервал предоставляет много информации. Он показывает, насколько точна оценка риска, и являются ли наблюдаемые различия статистически значимыми.

При использовании 95%-го доверительного интервала (ДИ) нужно учитывать следующее:

Если ДИ значительно ниже $OR = 1,0$, он свидетельствует о статистически значимом *защитном* эффекте, с величиной $p < 0,05$.

Если 95% ДИ значительно выше $OR = 1,0$, он свидетельствует о статистически значимом *повышении* степени риска, с величиной $p < 0,05$.

Если 95% ДИ игнорирует $OR = 1,0$, то, по определению, величина p выше $0,05$, и различия не являются статистически значимыми.

Таким образом, данная глава помогла понять, что полученные в исследовании результат можно также объяснить случайностью. Степень случайности можно определить, рассчитав для непрерывных данных величину p , а для категориальных данных, то есть OR и $OШ$ – Хиквадрат. Доверительный интервал подходит как оценка точности для обоих типов переменных.

Практические упражнения

- 1) При оценке достоверности результатов исследования, каковы четыре вероятности наблюдаемых результатов?
- 2) Следует ли оценивать причинную обусловленность до или после оценки достоверности наблюдаемой связи?
- 3) Как количественно определить степень, до которой изменчивость выборки (шанс) может объяснить связь (связи), наблюдаемые в рамках исследования?
- 4) Что такое “нулевая гипотеза”? При нулевой гипотезе, каковы значения относительного риска, отношения шансов и добавочного риска?
- 5) О чем говорит величина “ p ”? Каков диапазон возможных величин p т.е. минимальная и максимальная величины p ?

6) По завершении исследования проведена статистическая проверка данных исследования, и величина p составила 0,02. Объясните значение данной величины p относительно того, является ли шанс вероятным или неправдоподобным объяснением результата исследования. С учетом вашего ответа, откажетесь ли вы от нулевой гипотезы в пользу альтернативной гипотезы, или не сможете ее отвергнуть?

7) Какие два аспекта определяют значение величины p ?

8) Каково определение доверительного интервала?

9) Какую информацию не предоставляет величина p , но предоставляет доверительный интервал?

10) Проведено испытание методом случай-контроль, чтобы определить, связано ли высокое содержание свинца в почве вокруг детского дома с повышенным риском отравления свинцом. Отношение шансов составляет 1,9 с 95%-м доверительным интервалом от 0,8 до 3,0.

а) Объясните значение данного доверительного интервала.

б) Какова нулевая гипотеза для данного исследования?

в) Согласуются ли результаты исследования с нулевой гипотезой? Почему да или почему нет?

г) Что вы можете сказать о значении величины p в данном испытании с учетом 95%-го доверительного интервала от 0,8 до 3,0?

д) Является ли шанс вероятным объяснением результатов данного исследования?

11) Какие факторы учитываются при вынесении суждения о причинной обусловленности?

Глава 11. Систематическая ошибка и посторонние факторы

После изучения этой главы, студент должен знать:

1. Определение типов систематической ошибки:
 - a. систематическая ошибка при отборе;
 - b. систематическая ошибка при получении информации;
 - c. систематическая ошибка в связи с запоминанием;
 - d. систематическая ошибка, допущенная интервьюером;
 - e. систематическая ошибка в классификации (случайная, неслучайная).

После изучения этой главы, студент должен уметь:

1. Определять и контролировать посторонние факторы
2. Рассчитывать скорректированный относительный риск или скорректированное отношение шансов с использованием стратификации.

Систематическая ошибка – это ошибка, возникшая в процессе сбора информации, анализа, интерпретации и публикации, которая приводит к неверному определению степени связи, т.е. неверному определению относительного риска, отношения шанса и других рисков. Источником ошибки может быть испытатель или участники исследования и она может произойти на этапе планирования или проведения исследования, причем во всех 3 видах исследований (случай-контроль, когортное или клиническое испытание).

Последствия ошибки: может создать видимость связи при ее отсутствии (альфа-ошибка) и наоборот отсутствие связи (смещение к нулю или бета-ошибка), может привести к неточной оценке степени связи.

В отличие от случайной ошибки, систематическую ошибку нельзя скорректировать при анализе, поэтому следует не допускать ее.

Различают два основных вида систематической ошибки – при отборе объектов и сборе информации.

Систематическая ошибка при отборе

Происходит в том случае, если метод отбора объектов исследования привели к результату, отличному от того, который был бы получен при испытании всей целевой популяции. Например, эффект участия «здорового работника» имеет место тогда, когда в испытание вовлечены исключительно работающие люди, которые часто бывают более здоровыми, чем неработающие. Результаты такого исследования будут смещенными и не приложимыми для общей популяции, то есть оценка связи между воздействием и заболеванием среди объектов исследования будет завышена или занижена.

В испытании методом «случай-контроль» систематическая ошибка при отборе происходит, когда объекты исследования с большей (или меньшей) вероятностью будут отобраны в одну из исследуемых групп (т.е. случаев или контролей), если они подвержены воздействию, представляющему интерес для исследования.

Пример. Проводится испытание методом «случай-контроль», чтобы определить, связано ли невысокое социально-экономическое положение с повышенным риском развития рака шейки матки. «Случай» включают 250 женщин с раком шейки матки, которых отобрали на основе больничной медицинской документации. Затем их спрашивают об их социально-экономическом положении (семейном доходе, работе, образовании и т.д.). Контроли отбираются с помощью путем поквартирного обхода домов в рабочее время. Многих жителей нет дома, но испытатели все таки комплектуют группу контролей. Проблема заключается в том, что контроли были отобраны с использованием иного механизма, чем случаи. Вполне вероятно, что были отобраны контроли с более низким социально-экономическим положением, а образованные и более высокого социально-экономически уровня женщины в это время были на работе. Другими словами, вероятность включения (отбора) контролей в испытание была

выше, если у них было воздействие, представлявшее интерес для исследования (низкое социально-экономическое положение).

В ретроспективном когортном испытании систематическая ошибка при отборе может произойти, если отбор объектов, подверженных или неподверженных воздействию, каким-либо образом связан с исходом, представляющим интерес для исследования. Этого не случится в проспективном когортном испытании, так как исхода еще не произошло.

Пример. Исследуется воздействие органического растворителя на рабочем месте, имевшего место 15-20 лет назад на заводе. Подвергавшиеся и не подвергавшиеся воздействию объекты исследования были отобраны на основе записей о трудоустройстве. Многие записи были потеряны, но у работников, имеющих проблемы со здоровьем, они с большей вероятностью были сохранены. Следовательно, на момент проведения исследования у работников, подвергавшихся воздействию и впоследствии имевших проблемы со здоровьем, скорее всего, сохранились записи о трудоустройстве, а у работников, подвергавшихся воздействию, но оставшихся здоровыми, вероятно, были потеряны или выброшены.

Систематическая ошибка при сборе информации.

Систематические расхождения в методах получения сведений о воздействии или исходе от изучаемых групп.

- систематическая ошибка в связи с запоминанием;
- систематическая ошибка, связанная с интервьюером;
- выпадение из исследования;
- систематическая ошибка в классификации.

Систематическая ошибка в связи с запоминанием происходит в случае систематических расхождений в воспоминания объектов о воздействии или исходе. Может произойти как в исследованиях методом «случай-контроль», так и в ретроспективных когортных исследованиях. В испытании методом «случай-контроль» больные склонны вспоминать воздействия фактора,

приводящего к заболеванию, точнее, чем те, кто не заболел после этого воздействия. **Пример.** Матери детей с врожденными дефектами с большей вероятностью вспомнят, какие лекарства они принимали во время беременности, чем матери детей без пороков развития.

В ретроспективном когортном испытании: те, кто подвергался воздействию потенциально вредного вещества, также могут вспоминать о последующих исходах более точно и подробней. **Пример.** В ретроспективной части исследования “Ranch Hand”, в рамках которого рассматривались последствия применения “оранжевого реактива”, пилоты, подвергавшиеся воздействию, с большей вероятностью могли запомнить кожную сыпь, которая у них была в течение года после воздействия.

Может также наблюдаться и систематическая ошибка, связанная с дачей ложных сведений. Например, гетеросексуальные женатые мужчины, страдающие СПИД, могут не признаться, что в прошлом у них были связи с гомосексуалистами или лица, страдающие алкогольной зависимостью и одновременно являющиеся членами религиозной группы, могут не признаться в этой пагубной привычке.

Избегать ошибки можно, если использовать контроли, которые также больны, или стандартизированные анкеты, помимо опроса, перепроверять путем использования дополнительных данных (например, медицинская документацию).

Систематическая ошибка, допущенная с интервьюером имеет место когда есть систематические расхождения в методах получения, записи и интерпретации информации о воздействии (в испытании методом «случай-контроль» или исходе (в ретроспективном и проспективном когортных исследованиях и в клинических исследованиях). Такая ошибка возникает, когда испытатель об одной группе собирает более подробную информацию, чем о другой или склонен иначе интерпретировать полученную информацию об одной из групп. Ошибка может случаться в испытании методом «случай-контроль» (исход известен, и интервьюер ищет информацию о воздействиях

в прошлом), а также в ретроспективном и проспективном когортных исследованиях или клиническом испытании (известна информация о воздействии, и необходимы сведения об исходе).

Для решения проблемы следует сохранять в тайне от интервьюера порядок отнесения участников исследования к той или иной группе, использовать стандартизированные анкеты, перепроверять данные (например, медицинскую документацию или записи о трудоустройстве).

Выпадение из исследования. Если вероятность выпадения из исследования связана с фактором риска и исходом, оценка относительного риска (ОР) будет необъективной. Может происходить в проспективном когортном испытании и клинических исследованиях. **Пример.** Проспективное когортное испытание проводится путем отправки по почте анкет врачам с вопросами: курят они или нет, а также был ли у них инфаркт миокарда (сердечный приступ). Если большинство курящих врачей, у которых случились сердечные приступы, не ответят на анкету, то оценка степени связи будет необъективной (неточной). Чтобы решить эту проблему следует осуществлять более пристальное наблюдение; учитываемые показатели должны быть адекватными для объектов исследования, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию. К испытанию следует привлекать людей мотивированных, и тех которых легко отслеживать; желательно дополнительно получить информацию от друзей, и родственников; необходимо поддерживать интерес к испытанию (информационные бюллетени, стимулы и т.д.).

Ошибка в классификации. Она возникает при неправильном распределении объектов по категориям согласно наличию фактора риска или исхода. **Например,** участники при ответах предполагают массу тела, или занижают показатели потребления сигарет, ошибки в медицинской документации. Различают 2 типа ошибок:

а) случайная ошибка - почти одинаковая доля неправильно классифицированных объектов в каждой изучаемой группе;

б) неслучайная (дифференциальная) ошибка - информация в одной из групп более точная, чем в другой.

При интерпретации результатов исследования при чтении медицинской информации следует задавать следующие вопросы:

С учетом условий проведения исследования, могла ли произойти систематическая ошибка? Если бы произошла систематическая ошибка, какими были бы ее последствия?

Пример. Проводится испытание методом «случай-контроль» для определения связи между диабетом и повышенным риском закупорки бедренной артерии вследствие атеросклероза. Отобрано по 100 случаев и контролей, и действительное их соотношение выглядит следующим образом:

Таблица 11.1. Истинное соотношение между диабетом и повышенным риском закупорки артерии

	случай	Контроль	всего
Диабет	40	10	50
Нет диабета	60	90	150
Всего	100	100	200

Соотношение шансов составляет $40 \times 90 / 10 \times 60 = 6,0$. Предположим, что испытатели определяли, наличие диабета у пациента на основании его выписки из больницы, а те, кто заполнял выписку, не указали наличие диабета у почти половины выписанных пациентов. Тогда показатели были бы другими:

Таблица 11.2 Соотношение при случайной ошибке в классификации

	случай	контроль	Всего
Диабет	20	5	25
Нет диабета	80	95	175
всего	100	100	200

Соотношение шансов ниже: $20 \times 95 / 5 \times 80 = 4,75$

Таким образом, при случайной ошибке степень связи была бы недооценена.

Предположим, что испытатели изучили медицинские карты случаев более тщательно и проверили заключения о состоянии их здоровья в больничной лаборатории. Другими словами, данные о наличии диабета у случаев проверяли более тщательно, чем у контролей. Таким образом испытатели определили бы фактическое число диабетиков среди случаев, но не смогли бы выявить диабет у половины контролей. Результаты выглядели бы следующим образом:

Таблица 11.3 Соотношение при неслучайной ошибке в классификации

	случай	контроль	всего
Диабет	40	5	45
Нет диабета	60	95	155
всего	100	100	200

В этом случае, соотношение шансов получается завышенным $40 \times 95 / 5 \times 60 = 12,7$. Очевидно, что соотношение шансов было бы недооцененным, если бы испытатели более тщательно определяли наличие диабета у контролей. Следовательно, неслучайная ошибка в классификации может привести как к завышенной, так и заниженной оценке.

Способы предотвращения систематических ошибок

Для испытаний методом «случай-контроль» и ретроспективных когортных испытаний изучаемые группы следует отбирать по одним и тем же критериям или из одних и тех же источников. Например, если вы выбираете случаи, в больницах, то там же следует искать контроли. Тогда можно избежать или свести к минимуму систематическую ошибку при отборе или в связи с запоминанием, и получить все ответы на вопросы.

Контроли для исследования методом «случай-контроль» следует отбирать не из всей популяции, (не страдающей, естественно, определенным заболеванием), а только из популяции людей, которые могли бы стать случаями, если бы у них также развилось данное заболевание.

Для проспективных когортных испытаний и клинических испытаний выбирают объекты, которым можно доверять, которые мотивированы и с

которыми легко работать (например, врачи или медсестры). Следует максимально широко внедрить мероприятия, которые помогут успешно провести испытание (информационный бюллетень, стимулы, контактные лица и т.д.). Сбор данных должен осуществляться при помощи стандартизированных вопросников с акцентом на объективных вопросах, допускающих единственный ответ. Наилучшим вариантом является использование обученных интервьюеров, не имеющих личной заинтересованности в результатах. От тех, кто занимается сбором данных, следует по мере возможности скрывать статус изучаемой группы.

Посторонние факторы

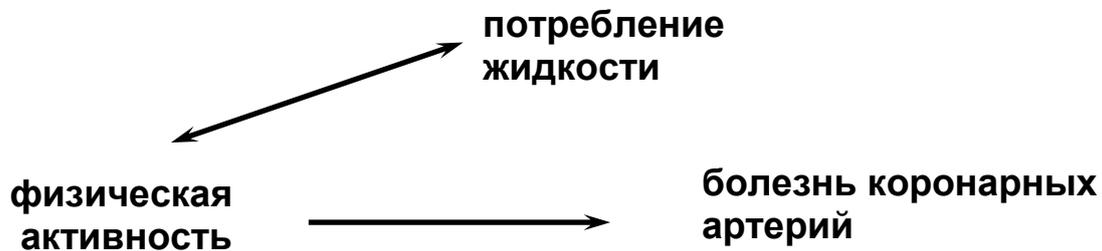
Посторонние факторы имеют место тогда, когда группы, сравниваемые по одному показателю, отличаются наличием прочих факторов, влияющих на исход, что может привести к искажению результата. Посторонний фактор должен быть связан как с фактором риска, представляющим интерес для исследования, так и с исходом. Он обязательно должен быть неравномерно распределен среди сравниваемых групп, чтобы вызвать искажение. **Пример.** При изучении связи между загрязнением воздуха и бронхитом, было отмечено, что загрязнение варьирует в зависимости от скученности, которая также влияет и на распространенность респираторных заболеваний. Таким образом, скученность может рассматриваться как посторонний фактор.

В отличие от систематической ошибки, которая вызвана испытателем или объектами исследования, искажение является лишь следствием сложной взаимозависимости множества посторонних факторов, которые также могут способствовать развитию заболевания.

Например, рассмотрим вопрос о том, подвержены ли люди, которые делают физические упражнения, меньшему риску сердечного приступа? Когортное испытание, показало, что увеличение физической активности снижает риск развития инфаркта миокарда. Однако учли ли исследователи влияние возраста?



Маловероятно, что пожилые люди активно делают физические упражнения и у пожилых людей с большей вероятностью развивается болезнь коронарных артерий. Таким образом, возраст может быть посторонним фактором в данном исследовании. Рассмотрим потребление жидкости как потенциальный сопутствующий фактор.



Искажение происходит в тех случаях, когда посторонний фактор связан одновременно с фактором риска и с заболеванием. Например, физическая активность может быть связана с увеличением потребления жидкости, но потребление жидкости не влияет на риск развития болезни. Следовательно, в этом случае потребление жидкости не является посторонним фактором.

Если посторонний фактор связан с заболеванием, то риск заболеть у людей, подверженных его влиянию, будет выше, чем у тех, на кого он не влияет. Например, пожилой возраст связан с болезнью коронарных артерий, поскольку риск ее развития у пожилых людей выше, чем у молодых. Если посторонний фактор связан с воздействием, то показатели людей, подверженных ему, будут отличаться от тех кто ему не подвержен. Например, пожилые люди менее склонны делать физические упражнения, чем молодые.

Посторонним фактором может быть другой фактор риска развития заболевания. Например, возраст является посторонним фактором в

рассматриваемом примере, так как он является еще одним фактором риска развития болезни сердца.

Аналогичным образом, посторонним фактором может быть и фактор, предупреждающий развитие заболевания. **Например** – это обратная взаимосвязь между сниженной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и высокогорьем. То что не было учтено – это этническая принадлежность группы, живущей в высокогорье: латиноамериканцы, живущие в Новой Мексике, живут в высокогорье и имеют меньший риск смертности от ССЗ, чем другие этнические группы. Посторонний фактор может быть показателем какой-либо другой причины заболевания. Например, социально-экономическое положение может быть посторонним фактором в примере с изучением связи между возрастом и коронарным заболеванием, так как невысокое социально-экономическое положение указывает на сложный набор недостаточно изученных факторов, которые, видимо, связаны с повышенным риском развития болезни сердца и влияют на то как регулярно человек занимается физическими упражнениями.

Посторонний фактор - это не просто звено в причинно-следственной цепи. Потребление алкоголя может повысить уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП), что, в свою очередь, снижает риск развития болезни сердца у людей, умеренно потребляющих алкоголь. Следовательно, ЛВП не следует считать посторонним фактором. С другой стороны, предположим, что было известно о частичном снижении риска развития болезни сердца при повышении уровня ЛВП в следствии алкоголя. Если испытатели хотели проверить еще какие-либо преимущества потребления алкоголя, помимо его действия на уровень ЛВП, то эти липопротеины уже не являются частью проверяемой причинно-следственной цепи.

Последствия влияния посторонних факторов

Влияние факторов может привести к завышенной или заниженной оценке степени связи. Следует иметь в виду, что может быть много

возможных посторонних факторов, влияющих на итоговый показатель (Табл. 11.4)

Таблица 11.4. Потенциальные посторонние факторы, %

<u>Показатели</u>	<u>Активные люди</u>	<u>Люди, ведущие сидячий</u>
Возраст, год	46 ± 1,4	59 ± 1,5
Телесный жир	15 ± 4,5	22 ± 5,6
Жир в рационе	29 ± 5,0	42 ± 7,0
Курильщики	5	24
Гипертония	8	17
Сахарный диабет	2	9
ИБС в семейном анамнезе	25	5
Мужчины	60	40

Способы контроля посторонних факторов

- Контроль на этапе планирования исследования
- Ограничение
- Подбор
- Рандомизация (только в клинических исследованиях)
- Контроль во время анализа
- Стратификация
- Многофакторный анализ

В этой главе многофакторный анализ не рассматривается, более подробное объяснение приводится в учебниках по биостатистике.

Контроль посторонних факторов на этапе планирования исследования

1. Ограничение. Одним из условий для возникновения постороннего фактора является то, что он должен быть в неравной степени распределен среди сравниваемых групп. Следовательно, чтобы избежать посторонних факторов необходимо ограничить (или исключить из исследования) доступ к

испытанию, включая только ту группу объектов, которые имеют одинаковый уровень посторонних факторов. **Например**, в гипотетическом испытании связи между физической активностью и индексом массы тела (ИМТ), предположим, что возраст и пол были единственными двумя посторонними факторами, представляющими интерес для исследования. Если это так, то вследствие этих факторов можно избежать, отобрав объекты одного пола и примерно одного возраста. Такое ограничение просто и эффективно контролирует посторонние факторы. Недостатком ограничения является то, что оно сокращает количество подходящих объектов исследования (может привести к проблемам с размером выборки); при недостаточно тщательном ограничении может возникнуть остаточное влияние посторонних факторов. Например, изучая связь между физическими упражнениями и болезнью сердца, испытатели ввели ограничение: участниками исследования могут быть мужчины в возрасте 40-65 лет. Тем не менее, риск развития болезни сердца в зависимости от возраста сильно колеблется в этих пределах, также как и уровень физической активности. Поэтому невозможно оценить последствия факторов, по которым были введены ограничения. Например, если введено возрастное и половое ограничение, то уже нельзя изучать влияние пола и возраста на искомый показатель, так как эти факторы не варьируют в рамках выборки. А это, в свою очередь, ограничивает распространение выводов. Если в испытании будут участвовать только мужчины, то полученные результаты невозможно распространить на женщин.

2. Подбор. Вместо ограничения, различие между группами в наличии посторонних факторов (например, возраст и пол), можно исключить путем их подбора. На каждого физически активного 40-45-летнего мужчину можно найти физически неактивного мужчину того же возраста. Следовательно, сопоставляемые группы можно искусственно сделать аналогичными по этим факторам, так что они не смогут исказить взаимосвязь. Этот метод также прост и эффективен. Однако недостатком его является то, что он

дорогостоящий; занимает много времени, ограничивает размер выборки, не дает возможности оценить последствия факторов, по которым был сделан подбор. Подбор очень полезен в тех случаях, когда необходимо контролировать посторонние факторы, которые являются сложными, многомерными, переменными (например, наследственность, факторы внешней среды). При проведении исследования методом «случай-контроль», в котором много возможных контролей при меньшем числе случаев (например, исследование аденокарциномы влагалища у подростков).

3. Рандомизация. Объекты исследования распределяют по группам, получающим лечение, случайным образом, что обеспечивает равные шансы. При достаточном количестве объектов исследования это обеспечивает исходную сопоставимость групп. Обеспечивает контроль за известными и неизвестными посторонними факторами

Контроль посторонних факторов во время анализа

1. **Стратификация.** Предположим, методом «случай контроль» изучена связь между использованием контрацептивов и инфарктом миокарда. Мы знаем, что риск развития инфаркта миокарда повышается с возрастом, т.е. возраст является возможным посторонним фактором. Для контроля этого постороннего фактора, объекты исследования следует поделить на две или более возрастные группы и рассматривать связь между ними (Таблица 11.5 по стратификации).

Анализ всей выборки без стратификации, чел.

		<u>Инфаркт м.</u>	<u>Контроль</u>
Оральные	+	39	24
контрацептивы	-	114	154

ОШ = 2,2

Анализ после стратификации по возрастам, год

		<u><45 лет</u>		<u>>45 лет</u>	
		<u>Случай</u>	<u>Контроль</u>	<u>Случай</u>	<u>Контроль</u>
оральные	+	21	17	18	7
контрацептивы	-	26	59	88	95

ОШ = 2,8

ОШ = 2,8

Отношение шансов (ОШ) в общей выборке указывает на то, что риск развития инфаркта миокарда у тех, кто пользовался оральными контрацептивами, в 2,2 раза выше. Тем не менее, если общую выборку разделить на две возрастные группы, то степень связи в каждой из них усилится: риск развития инфаркта миокарда у тех, кто использовал оральные контрацептивы, оказался в 2,8 раза выше. Следовательно, при рассмотрении общей выборки возникало некоторое искажение по возрасту. Как мы определяем наличие постороннего фактора и степень его негативного влияния?

Мы рассчитываем общие на всю выборку, приблизительные (нескорректированные) ОР и ОШ и сравниваем их с такими же показателями каждой группы. Если они аналогичны, то значит данный фактор не вызвал искажения, и мы можем использовать ОШ для всей выборки. Если показатель степени риска в группе отличается от общего, то имеет место искажение. В нашем примере, возраст где ОШ общий отличается от стратифицированного, возраст вызвал искажение.

Стратификация для контроля двух факторов

При рассмотрении связи между физическими упражнениями и развитием болезни сердца искажение могло возникнуть вследствие двух других факторов - пола и болезни сердца в семейном анамнезе. В этом случае также можно провести стратификацию с учетом этих факторов, узнать, являются ли они посторонними факторами, и провести корректировку.

Стратифицированный анализ легко проводить, и он показывает довольно достоверную картину происходящего. Тем не менее, основным недостатком стратификации является ее неспособность контролировать множественные переменные искажения.

Например, вы решили проконтролировать пол, 3 уровня воздействия курения, 4 уровня возраста и 4 уровня инфаркта миокарда. Для этого

потребуется 96 групп, чтобы проконтролировать все эти переменные одновременно. Но по мере увеличения количества групп сокращается количество людей в каждой группе, и основной проблемой становится размер выборки.

Практические упражнения

Часть I. Систематическая ошибка

1. Дать определение и привести пример систематической ошибки в связи с запоминанием.
2. Дать определение систематической ошибке, связанной с интервьюером.
3. Дать определение систематической ошибке в классификации. В чем различие между случайной и неслучайной ошибками в классификации? В чем отличие последствий случайной и неслучайной ошибок в классификации?

Часть II. Посторонние факторы

1. Что такое посторонний фактор? Какими могут быть последствия посторонних факторов?
2. При каких условиях может произойти искажение (с чем должен быть связан посторонний фактор)?
3. Для того чтобы стать посторонним фактором, должна ли переменная всегда представлять фактор риска возникновения изучаемого заболевания?
4. Может ли переменная быть посторонним фактором, если она всего лишь звено в причинно-следственной цепи, которая ведет к возникновению заболевания?
5. Проводится когортное испытание для изучения связи между избыточным потреблением соли и развитием гипертонии (высокого артериального давления). Исследуемая популяция включает мужчин и

женщин, латиноамериканцев и представителей белого населения. Ни подбор, ни ограничение не применялись.

Известны следующие факты:

- мужчины потребляют больше соли, чем женщины;
- независимо от количества потребляемой соли, мужчины подвержены более высокому риску развития гипертонии, чем женщины;
- курильщики потребляют столько же соли, сколько и некурящие;
- курение является независимым фактором риска развития гипертонии;
- латиноамериканцы потребляют больше соли, чем белое население;
- независимо от количества потребляемой соли, латиноамериканцы подвержены такому же риску развития гипертонии, как и белое население.

На основе данной информации, что из перечисленного, вероятнее всего является посторонним фактором в данном испытании? Обоснуйте свой выбор (один или несколько вариантов): пол, курение, раса/ этническая принадлежность.

6. В когортном испытании изучали связь между потреблением жевательной резинки и раком легких. Испытатели никогда не изучали эпидемиологию, поэтому не собрали информацию о возможных посторонних факторах. Результаты исследования показали, что риск развития рака легких у людей, жующих жевательную резинку, в пять раз выше, чем у тех, кто ее никогда не жевал ($OR = 5,0$). Считаете ли вы, что употребление жевательной резинки действительно является фактором риска развития рака легких? Можно ли по-другому объяснить этот результат исследования?

7. Какие имеются варианты контроля посторонних факторов на этапе планирования исследования? Каковы их преимущества и недостатки?

8. В когортном испытании изучали связь между индексом массы тела и ишемической болезнью сердца. Участников классифицировали как имеющих высокий индекс массы тела (подверженных действию

фактора риска) или невысокий индекс (неподверженных действию фактора риска). Так как возраст связан с индексом массы тела и риском развития заболеваний сердца, его сочли потенциальным посторонним фактором, и был записан возраст каждого объекта исследования. (Табл.№ 11.6)

Таблица № 11.6 Описание участников исследования

	<u>Развилась ИБС</u>	<u>Без ИБС</u>
Высокий ИМТ:		
- молодые	20	3980
- пожилые	200	5800
Невысокий ИМТ:		
- молодые	18	6982
- пожилые	65	2935

Составьте таблицу 2x2 для оценки общей связи между индексом массы тела и развитием ИБС. Рассчитайте общий относительный риск.

В испытании методом «случай-контроль» определяли связь между потреблением пищевых волокон и развитием рака толстой кишки (Табл. № 11.7).

Таблица № 11.7 Таблица связи между потреблением пищевых волокон и раком

Уровень потребления пищевых волокон			
	Случаи рака	Контроли	всего
Низкое	80	670	750
Высокое	40	760	800
	120	1430	

Отношение шансов составило 2,27; 95%-ный доверительный интервал: 1,3 – 3,3; $p < 0,05$. Объясните эти результаты и укажите, является ли результат статистически значимым.

В этом испытании проведен ряд многофакторных анализов с использованием множественной логистической регрессии для установления

посторонних факторов. Независимые переменные в составе модели включали категориальные факторы риска (табл. № 11.8).

Таблица № 11.8 Результаты анализа

<u>Категорийные факторы риска</u>	<u>p<</u>	<u>Отношение шансов</u>
Низкий уровень потребления пищевых волокон	0,26	1,2
Рацион с высоким содержанием жиров	0,001	2,6
Высокий уровень потребления фруктов и овощей	0,02	0,7

С учетом полученных результатов, были ли здесь посторонние факторы? Обоснуйте свой ответ. Прокомментируйте влияние рациона с высоким содержанием жиров и рациона с высоким содержанием фруктов и овощей на риск развития рака толстой кишки.

ГЛАВА 12. СКРИНИНГ ЗАБОЛЕВАНИЙ

После изучения этой главы, студент должен знать:

1. Показания к проведению скрининга;
2. Определение понятия “выявляемая доклиническая фаза”;
3. Определение понятия “систематическая ошибка за счет медленно развивающихся случаев”;
4. Определение понятия “систематическая ошибка за счет интервала опережения”;

После изучения этой главы, студент должен уметь:

рассчитывать и объяснять:

- чувствительность специфичность скрининг-теста ;
- прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов скрининг-теста .

Скрининг заболевания

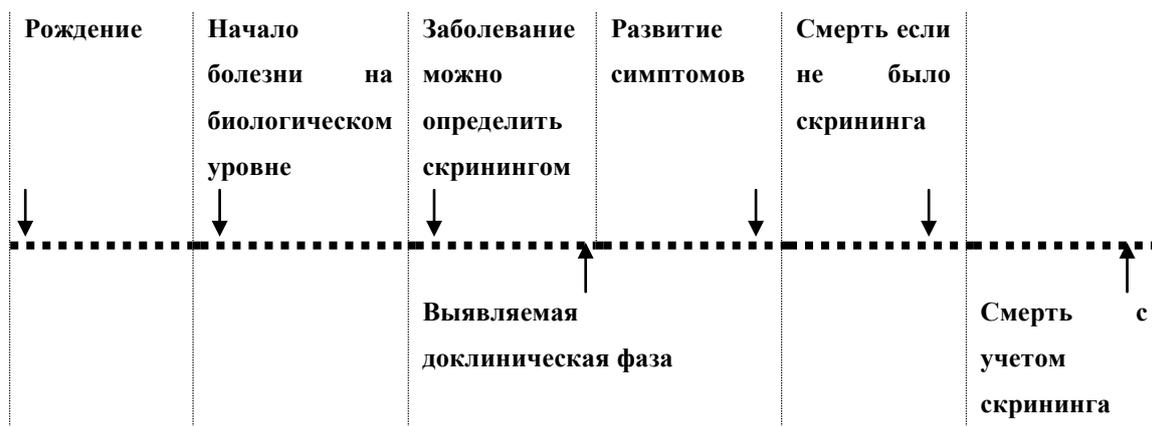
Будучи врачами, вы можете сталкиваться со следующими вопросами пациентов: “Мне 47 лет, какое обследование мне лучше пройти: маммографию или томографию?”, “Стоит ли мне проходить флюорографию, я чувствую себя совершенно здоровым?”, “Это моя третья беременность, почему при каждой я должна проходить испытание на ТОРЧ-инфекции?”.

Скрининг - это массовое обследование лиц, для определения ранее не распознанного заболевания или фактора риска путем например, опроса относительно курения или использования Мичиганского теста на злоупотребление алкоголем, инструментального исследования (например, маммография, рентгенография) или лабораторного исследования (например, определение сахара или гемоглобина в крови), которые могут быть выполнены относительно быстро. Являясь средством вторичной профилактики, скрининг позволяет среди лиц, считающих себя здоровыми, выделить тех, у кого имеется заболевание, например определение начальных стадий рака шейки матки при помощи теста Папаниколау. Скрининг также позволяет выделить факторы риска: например, выявление лиц с высоким

уровнем холестерина, у которых может быть повышенный риск развития атеросклероза; развитие в молекулярной генетике позволяет определить предрасположенность к различным состояниям.

Без скрининга заболевание диагностируется только после проявления симптомов. Но заболевание часто начинается задолго до проявления симптомов и установить его можно с помощью скрининг-теста. Период времени между возможным выявлением заболевания путем скрининга и более поздним его обнаружением после проявления симптомов называется “выявляемой доклинической фазой” (ВДК). Внизу представлена схема стадий развития заболевания с учетом и без учета скрининга.

Таблица 12.1 Схема стадий развития заболевания



Предполагается, что выявление заболевания на этапе доклинической фазы приведет к более раннему началу лечения, что, в свою очередь, будет способствовать более благоприятному исходу. Например, выявление немеланомного рака кожи на ранней стадии или выявление рака шейки матки на ранней стадии успешно излечимо. Однако это не всегда так. Скрининг не всегда целесообразен в следующих случаях:

- камни в желчном пузыре: многие люди с камнями в желчном пузыре не обнаруживают симптомов заболевания. Но желчный пузырь можно

удалить, и более позднее начало лечения, в целом, не вызывает проблем;

- рак легких: в настоящее время, эффективного лечения нет;
- более 90% случаев диареи - небактериальной или вирусной природы, чаще вызваны нарушением питания, поэтому скрининг кала приводит лишь к огромным затратам времени медперсонала, лаборантов и реактивов;
- скрининг на выявление феохромоцитомы, так как распространенность состояния невысокая, например.

Скрининг целесообразен при соответствии критериям Вильсона Джаннера (Wilson-Jungner):

- если это важная проблема здравоохранения, например ишемическая болезнь сердца;
- если развитие болезни хорошо изучено, например сахарный диабет;
- если у состояния есть ранняя выявляемая стадия, например рак шейки матки;
- если состояние распространено, например гипертензия среди лиц старше 40 лет, или в Узбекистане скрининг женщин репродуктивного возраста на анемию;
- если есть научные данные, подтверждающие вред состояния и пользу скрининга. Например, высокий холестерол является рисковым фактором для развития коронарного заболевания. После его определения возможна коррекция с помощью диеты, упражнений, липид-снижающих препаратов и т.д.;
- если лечение доступно, например, после определения заболевания, государство предоставляет льготное лечение пациентам с сахарным диабетом или анемией. Но иногда проводят скрининг неизлечимых заболеваний, но информация о них необходима для общественного блага. Например, скрининг на выявление ВИЧ-инфекции;

- если физический и психологический вред меньше, чем польза от программы;
- а также, если есть гарантия дополнительных диагностических процедур, для подтверждения, как при раке простаты.

В здравоохранении часты примеры не самых эффективных программ скрининга, когда их проводят без ясного представления о конечной цели. Например, при рутинном обследовании часто назначают общий анализ мочи. Но ведь его результаты можно использовать для диагностики самых разных заболеваний, включая сахарный диабет, бессимптомные инфекции мочевыводящего тракта или мочекаменную болезнь. Поэтому, прежде чем назначать этот анализ, необходимо решить, есть ли в нем смысл, а если есть, то какое заболевание планируется определить? Профилактические осмотры среди определенных групп населения в некоторых случаях не всегда эффективны, если массовое обследование женщин репродуктивного возраста, детей и пожилых проводится без определенной цели нахождения конкретного заболевания.

Эффективный скрининг должен характеризоваться:

- простотой и дешевизной (определение белка в моче или гемоглобина в крови);
- быстротой (тонометрия или тест полоски для определения сахара);
- безопасностью: например колоноскопия не совсем безопасна;
- приемлемостью: маммография, несмотря на полезность, не всегда приемлема среди женщин.

В идеальном варианте желателен надежный и достоверный, то есть очень **чувствительный** (высокая вероятность выявления заболевания) и весьма **специфичный** (высокая вероятность того, что при отсутствии заболевания результаты скрининга будут отрицательными) скрининг-тест. Тем не менее, редко удается четко разграничить понятия “нормальный” и “патологический.”

Например, у некоторых мужчин с раком предстательной железы уровень специфического антигена предстательной железы меньше 5 нг/мл, а у некоторых мужчин без рака предстательной железы уровень этого антигена предстательной железы больше 5. Если мы решим, что уровень больше 5 нг/мл - это патология, то у некоторых мужчин, страдающих раком, будет неверно определен отрицательный результат, а у здоровых мужчин будет неверно определено заболевание.

Надежность теста - это вероятность того, что при повторных измерениях некоего устойчивого состояния, сделанных разными людьми, на разных приборах, в разное время и разных местах, будет получен один и тот же результат. Это устанавливается повторными измерениями, (например, на одном и том же образце сыворотки или ткани), производимыми разными специалистами или на разных приборах. Одним из самых надежных тестов является измерение роста у взрослого человека. На надежность теста влияют колебания или так называемая вариация, источником которой может быть сам метод, медработники, которые его проводят и даже пациент. Например, при тонометрии у одного и того же пациента, источником вариации, может быть 1. калиброванность сфигмоманометра; 2. колебания у пациента в силу биологических причин; 3. ненадежность тонометрии медработником и 4. несогласованность результатов между разными испытателями. Рентгеновское обследование – еще один пример склонного к вариабельности исследования, так как интерпретация снимков может варьировать в зависимости от врачей, качества пленки и условий проведения исследования.

Одним из самых спорных тестов является проведение маммографии у женщин старше 40 лет. Рандомизированными клиническими исследованиями подтверждено, что наиболее выгодно проводить маммографию у женщин после 50 лет.

Достоверность теста или аккуратность теста можно установить с помощью таблицы 2x2 (Таблица 12.2), в которой сведены результаты теста согласно действительному наличию заболевания (столбцы), а также тому,

как объекты исследования были распределены по категориям по результатам скрининг-теста (строки). Достоверность теста определяется 4-мя параметрами: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата.

Чувствительность (Se) показывает пропорцию людей, у которых действительно было заболевание; ее определяют путем сравнения действительной численности болеющих и показателей скрининг-теста. Специфичность (Sp) показывает пропорцию людей, у которых действительно не было заболевания; ее определяют путем сравнения действительной численности здоровых и по результатам показателей скрининг-теста. Действительную численность в обоих случаях можно определить проспективно или референтным тестом.

Таблица 12.2 Таблица по предоставлению результатов скрининга

	Есть заболевание	Нет заболевания	Всего
Результат теста положительный	132 <u>a</u>	983 <u>b</u>	1115
Результат теста отрицательный	45 <u>c</u>	63650 <u>d</u>	63695
	177	64633	64810

Чувствительность (Se) = $a/a+c$ $132/177*100\%=74,6\%$ Специфичность (Sp) = $d/b+d$ $63650/64633*100\%=98,5\%$

В примере о связи рака предстательной железы с уровнем специфического антигена, чувствительность (Se) составляла 74,6%, а специфичность (Sp) – 98,5%. Могут возникнуть сложности с определением критерия для понятий “нормальный” и “патологический”. В данном примере мы могли бы повысить специфичность теста, увеличив критерий определения патологии с 5 до 7 нг/мл. Тогда бы число мужчин без заболевания, но неправильно классифицированных как имеющие рак предстательной железы, снизилось. Но подобное изменение критерия

снизит чувствительность теста: увеличится количество мужчин, страдающих раком, но которых ошибочно заверят в его отсутствии. Таким образом, изменение критерия определения положительного результата или патологии всегда будет влиять на чувствительность и специфичность теста.

Один из факторов, характеризующих правильное выполнение программы скрининга, является «выход» т.е. количество выявленных случаев. Его можно определить с помощью прогностической ценности.

В отличие от чувствительности и специфичности, **прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов** рассматривает вероятность того, что заболевание имеется, если результаты теста положительны (PV+), или отсутствует, если результаты теста отрицательны (PV-).

При определении прогностической ценности положительного результата мы задаем вопрос: какова вероятность того, что у объекта действительно есть заболевание, если у объекта исследования результат теста положительный.

При определении прогностической ценности отрицательного результата вопрос звучит: какова вероятность того, что у объекта действительно нет заболевания, если у объекта исследования результат теста отрицательный.

Возвращаясь к таблице 12.2, в примере о связи рака предстательной железы с уровнем специфического антигена,

прогностическая ценность положительного результата (PV+) = $a/a+b$;
или 11.8%

прогностическая ценность отрицательного результатов (PV-) = $d/c+d$;
или 99.9%

Прогностическая ценность положительного результата тестирования (или выход), зависит от распространенности заболевания среди изучаемой популяции.

Например, серологическое тестирование на ВИЧ-инфекцию весьма чувствительно и специфично. Тем не менее, прогностическая ценность положительного результата этого теста будет заметно варьировать в

зависимости от распространенности доклинической стадии заболевания среди изучаемой популяции. Прогностическая ценность может широко варьировать среди таких трех групп объектов исследования, как потребители инъекционных наркотиков (высокая), коммерческих секс-работников (умеренная) и беременных (низкая). Следовательно, основной способ увеличить выход теста – это проводить его среди людей, в большей степени подверженных риску развития заболевания, или в нашем примере среди потребителей инъекционных наркотиков.

Оборотной стороной скрининга являются ложноположительные результаты, т.е. положительные результаты теста при отсутствии заболевания, и ложноотрицательные, т.е. отрицание заболевания при его наличии у объекта. Оба ложных результата могут нанести непоправимый вред. При ложноположительном - человек испытывает стресс, его могут подвергнуть дополнительным диагностическим тестам - дорогостоящим, болезненным и необязательным. При ложноотрицательном результате, начало необходимого лечения отодвигается на неопределенный срок.

Даже если тест точно и эффективно выявляет людей с заболеванием на доклинической стадии, его эффективность в конечном итоге определяется способностью снизить частоту заболевания и, соответственно, смертности. Наиболее точным способом определения эффективности теста является степень различия в показателях смертности от конкретной причины между теми, кому диагноз поставили по итогам скрининга, и теми, чей диагноз был поставлен на основе симптомов.

Характеристики скрининговых программ оцениваются путем корреляционных, когортных, испытаний случай-контроль и рандомизированных клинических испытаний. Корреляционные исследования могут выявить тенденции смертности от определенного заболевания во временном отрезке, соотнося их с частотой проведения скрининга среди популяции. Но при этом следует учитывать: 1) это способ измерения для всей популяции, и нельзя установить, что смертность снижается среди тех,

кто прошел скрининг; 2) нельзя провести корректировку результатов с учетом посторонних факторов; 3) нельзя определить оптимальную стратегию скрининга для групп популяции.

Исследования методом «случай-контроль» и когортные исследования часто используют для оценки скрининга, но их главным ограничением является возможная несопоставимость групп вследствие посторонних факторов, а также систематических ошибок вследствие **добровольного участия объектов**, за счет **интервала опережения** и за счет **медленно развивающегося заболевания**.

Из-за указанных ограничений оптимальным способом определения эффективности скрининга является рандомизированное клиническое испытание с достаточно большой выборкой для обеспечения контроля посторонних факторов. Но рандомизированные исследования обычно дорогостоящи и связаны с этическими проблемами, поэтому большая часть данных по-прежнему основаны на исследованиях, основанных на наблюдениях.

Систематическая ошибка вследствие **добровольного участия** определяется тем, что люди, которые решают участвовать в программах скрининга обычно более здоровы и склонны более тщательно выполнять лечебные рекомендации. Это могут также здоровые люди, беспокоящихся о своем здоровье, из-за высокого риска развития заболевания (например, родственники больной раком молочной железы). Такой отбор может привести к смещению и не совсем достоверно отражать реальность.

Систематическая ошибка за счет медленно развивающихся случаев характерна для программ по скринингу раковых заболеваний. Скрининг в основном направлен на определение медленно растущих опухолей, которые по природе своей имеют лучший прогноз, чем опухоли, которые быстро манифестируют себя и часто злокачественны. Медленно-развивающиеся опухоли часто обнаруживаются при вскрытии, хотя человек мог умереть совсем по другой причине.

Систематическая ошибка за счет интервала опережения или от раннего диагноза относится скорее к предположению, что скрининг благодаря раннему выявлению способствует увеличению продолжительности жизни. А на самом деле, это связано с тем, что скрининг определил патологию на раннем этапе развития болезни.

Практические упражнения

Упражнение 1.

Скрининг женщин на альфа-фетопротеин был предложен в качестве метода для выявления синдрома Дауна (также известного как трисомия 21 хромосомы) во время беременности. Он предполагает испытание крови у беременной женщины в течение второго триместра беременности. За всеми женщинами велось наблюдение до рождения ребенка для того, чтобы поставить точный диагноз синдрома Дауна.

Таблица № 12.3. Результаты теста альфа-протеин, человеко-лет.

	Синдром Дауна	
	да	нет
Положительный	20	980
Отрицательный	40	8,960

Какова распространенность синдрома Дауна среди данной популяции? Рассчитайте чувствительность данного теста. Рассчитайте специфичность данного теста. Рассчитайте прогностическую ценность положительного результата данного теста. Вкратце объясните каждый результат.

Предположим, что всякий раз, когда тест на альфа-фетопротеин положительный, проводится амниоцентез. Он предполагает забор околоплодных вод и клеток и применяется для диагностики хромосомных нарушений, таких как синдром Дауна. С ним сопряжен небольшой, но реальный, риск прерывания беременности. На основе вышеуказанных

данных, укажите, сколько амниоцентезов, не являющихся необходимыми, было бы проведено у беременных женщин в данном испытании.

Упражнение 2.

Для ответа на нижеследующие вопросы используйте следующее описание событий в жизни женщины (Таблица 12.4)

Рождение	Начальная стадия рака шейки	Стадия рака, выявляемая скринингом	Прошла скрининг, рак выявлен	Проявление симптомов без скрининга	Смерть без учета скрининга	Смерть с учетом скрининга
0	30 лет	40 лет	45 лет	60 лет	70 лет	80 лет

Рассчитайте выявляемую доклиническую фазу, указав продолжительность начала и конца выявляемой доклинической фазы рака шейки матки данной женщины. Рассчитайте интервал опережения, указав продолжительность начала и конца предшествующего времени рака шейки матки данной женщины. Увеличил ли скрининг продолжительность жизни данной женщины или нет? Обоснуйте свой ответ.

Предположим, что вышеуказанная женщина приняла участие в скрининге рака шейки матки. 100 тыс. женщин были впервые обследованы с использованием мазка по Папаниколау. У 3 тыс. женщин были положительные анализы, и у них взяли биопсию тканей цервикального канала. У 300 из них результаты биопсии оказались положительными, что означало диагноз рак шейки матки. У 97 тыс. женщин результаты скрининга были отрицательными. Но у 100 из них в течение года развился рак шейки матки и результаты их тестирования были признаны ложноотрицательными.

Составьте таблицу 2 x 2 по этим данным.

Какова распространенность рака шейки матки среди данной популяции? Дайте определение термину “чувствительность”, используя мазок по Папаниколау для выявления рака шейки матки в качестве примера.

Рассчитайте чувствительность этого мазка. Дайте определение термину “прогностическая ценность” положительного результата анализа на примере рака шейки матки. Рассчитайте прогностическую ценность положительного результата анализа на вышеприведенном примере.

Глава 13. Критическая оценка медицинской информации с позиции доказательной медицины

После изучения этой главы студент должен знать:

1. Понятие о критической оценке медицинской информации;
2. Алгоритм принятия клинического решения;
3. Критерии оценки медицинской информации;

После изучения этой главы студент должен уметь:

1. Анализировать информацию с использованием таблиц критической оценки;
2. Определение подходящего дизайна в зависимости от типа вопроса;
3. Формулировать клинический вопрос.

Понятие о критической оценке медицинской информации

Современный врач должен быть в курсе всех новинок, хотя бы в той области медицины, в которой он работает. Он это делает через чтение медицинской информации: журнальных статей, интернет-сайтов, медицинских учебников. В конечном итоге, врач это делает для того, чтобы применять эти нововведения при необходимости на практике. Распространенный способ изменения практики – это наблюдение за практикой коллег на рабочем месте; безусловно, это оказывает наибольшее влияние на врача, так как, помимо познания, присутствуют такие факторы как давление коллег, следование определенной рутинной практике, кажущаяся доказанность практики. Таким образом, на принятие решения врачом влияет целый ряд других факторов: принятые нормы и стандарты, советы экспертов, финансовые вопросы, влияние пациента, культура, взгляды и, наконец, наличие доказательств по рассматриваемому медицинскому вопросу. Однако врач должен подвергать критическому анализу свои наблюдения, свою практику и литературу. Критическая оценка - это процесс взвешивания доказательств для использования в принятии решений. Врач должен быть уверен в 6-ти аспектах: правильное назначение;

правильному пациенту; правильным способом; в правильное время; правильной стоимости и в правильном месте.

Вопросы, которые он задает себе, могут быть следующие:

- Насколько доказательна рассматриваемая практика?
- Действительна ли она эффективна для пациента и насколько?
- Есть ли другие эффективные и более экономичные альтернативы?
- Насколько эта практика безопасна и предпочитаема для пациента?

Именно на эти вопросы направлена область доказательной медицины, фундаментом, которой является клиническая эпидемиология.

По рекомендации профессора В.В.Власова, одного из самых первых энтузиастов и экспертов в области доказательной медицины на пост советском пространстве, при чтении журнальных статей, следует придерживаться стратегии:

- приоритет отдавать чтению оригинальных статей о выполненных исследованиях;
- следует обращать внимание на методы исследования, так как именно они говорят о качестве исследования;
- читать систематично, возможно ограничиваясь литературой в своей области, в виду изобилия информации.

Для каждой структуры исследования сегодня сформировались требования к его подготовке, специфические стандарты качества, обработки и представления данных. Внимательный читатель должен уяснить структуру описываемого исследования сразу, как только начинает знакомиться со статьей. От структуры исследования зависит главное — доказательность его результатов; это ему помогут сделать таблицы, разработанные для каждого из видов эпидемиологического исследования.

Процесс принятия клинических решений если следовать методологии ДМ состоит из 5 основных шагов алгоритма:

1. Формулирование клинического вопроса, включающее описание пациента и клинической проблемы; оцениваемое вмешательство: сравнение с другим вмешательством и ожидаемый клинически исход (ПВСИ);
2. Поиск данных, отдавая предпочтение оригинальным исследованиям с качественным дизайном;
3. Критическая оценка данных, в выполнении которого поможет знание эпидемиологии и таблицы критической оценки;
4. Применение в клинической практике или принятие решения о его применении при работе с индивидуальным пациентом или в системе здравоохранения;
5. Оценка эффекта, то есть действительно ли оказалось эффективным вмешательство.

В нижеследующих подглавах, мы детально рассмотрим первые три аспекта этого алгоритма. Таким образом, критическая оценка помогает определить, насколько **достоверна** информация; ее сущность, то есть **результаты, и взвесить полезность** исследования.

Формулирование клинического вопроса

Для того чтобы получить качественный ответ на клинический вопрос, необходимо его качественно сформулировать. Чтобы делать это хорошо, требуется ваше понимание того, чего вы не знаете, умноженное на любопытство и готовность учиться.¹⁵ Как возникают клинические вопросы? Во время встречи с пациентом клиницист может испытывать дискомфорт при принятии решения ввиду недостатка знаний по этому вопросу. Обнаруживая «дефицит знаний», клиницисты могут реагировать по-разному: некоторые эмоционально, например, беспокойством или чувством вины, а некоторые познавательной постановкой вопросов и поиском ответов.

¹⁵ Хорошо сформулированный клинический вопрос: ключ к решениям, основанным на доказательствах. Scott Richardson, MD Mark C. Wilson Jim Nishikawa, MD Robert S.A. Hayward, MD, MPH

Однако сознательный врач должен задавать вопросы постоянно и должен стремиться перепроверять себя на обновление информации. Ведь только 20% медицинских практик достоверно Большинство вопросов возникают в основном в 6 аспектах клинической работы:

6. Клинические доказательства: как собирать клинические доказательства должным образом и как их интерпретировать;
7. Диагностика: как выбирать и интерпретировать диагностический тест;
8. Прогноз: как предусмотреть для пациента подходящий курс
9. Терапия: как подобрать лечение, которое приносит больше пользы, чем вреда;
- 10.Профилактика: как предотвращать и снижать риск возникновения болезни;
- 11.Обучение: как научить себя, пациента, и семью необходимым навыкам.

Для пациентов, у которых есть больше чем одна проблема, и с возможными вопросами о диагностике, прогнозе, терапии по каждой проблеме, ваши вопросы могут быть слишком многочисленными. В этом затруднительном положении мы рекомендуем постараться сформулировать хорошие вопросы, отбирая те, которые являются наиболее значительными для немедленного ответа.

Рассмотрим следующие клинические ситуации:

1. Женщина 19 лет с острым синуситом верхней челюсти. Вы слышали, что короткий 3-х дневный курс лечения антибиотиками лучше 10 дневного стандартного курса. Вас интересует, можете ли вы ей прописать короткий курс лечения.

Если анатомически разбить это на PICO или ПВСИ:

Пациент – женщина 19 лет с острым синуситом верхней челюсти

Вмешательство - 3-х дневный курс лечения антибиотиками

Сравнение – стандартный 10-ти дневный курс лечения антибиотиками

Исход – уменьшение побочных эффектов, экономический эффект

Тип вопроса: терапия

2. Женщине 44 лет, недавно был поставлен диагноз рака яичника, доставлена в приемное отделение с диспноэ и с дискомфортом в груди при вдохе. Вентиляционно - перфузивное сканирование трактуется как «неопределенное». Доктор в приемном отделении сомневается «можно ли исключить эмболию в данном случае».

Пациент – женщина 44 лет с диагнозом рака яичника с диспноэ и с дискомфортом в груди при вдохе

Вмешательство - вентиляционно-перфузионное сканирование

Сравнение - легочная ангиография

Исход – диагноз эмболии

Тип вопроса: диагностика

Что помогает хорошо сформулировать клинические вопросы? Из примеров наглядно, что первое, вопрос должен непосредственно относиться к проблеме. Вопрос должен быть сформулирован таким образом, чтобы облегчить поиск точного ответа. Для достижения этих целей, вопрос должен быть сфокусирован и четко сформулирован для всех 4 частей своей «анатомии»; 1) должен быть адресован пациенту или проблеме; 2) рассматривается вмешательство или воздействие 3) сравнение вмешательства или воздействия, когда уместно; 4) клинические исход.

По сравнению с легочной ангиографией насколько точно неопределенные результаты вентиляционно-перфузионного сканирования позволят исключать легочную эмболию у пациента с высокой претестовой вероятностью заболевания? - вопрос из диагностики (5).

Стратегия поиска

Информационный поиск в области доказательной медицины требует от исследователя соответствующего опыта и использования системного подхода. Для успешного поиска необходимой информации по вопросам доказательной медицины большое значение имеют выбор доступных баз

клинических данных (MedLine, Cochrane Library, Adonis и др.) и разработка адекватной методологии поиска (по ключевым словам или словосочетаниям, именам авторов и т.д.).

Но даже при самом тщательном и квалифицированном поиске не всегда удается найти необходимую информацию о проведенных КИ (например, из-за некачественного индексирования или нежелания фирм-спонсоров публиковать отрицательные результаты КИ) (Hetherington O. et al., 1989). Таким образом, данные некоторых необходимых КИ могут быть не охвачены.

По этой причине при поиске доказательной информации компьютерный отбор необходимо дополнять другими методами поиска: «ручным» поиском информации о КИ, описание которых отсутствует в электронных базах данных; изучением списков литературы в найденных статьях; запросами исследователям и производителям ЛС (Юрьев К.Л., Логановский К.Н., 2000).

Информация о контролируемых рандомизированных исследованиях содержится в электронных базах данных, - Medicine, Cochrane Controlled Trials Register и др.

Одним из ключевых моментов таких исследований является их достоверность. Нередко в медицинской литературе сообщается о больших и трудоемких исследованиях, результаты которых при внимательном рассмотрении нельзя считать достоверными. Это связано с недооценкой значения выполнения современных методических требований к научным клиническим исследованиям.

Одним из таких требований является проведение контролируемых клинических испытаний - ККИ (Controlled Clinical Trials, CCT). ККИ являются наиболее научно обоснованным способом получения достоверных результатов. При их проведении используются методы контроля, позволяющие получать объективные данные:

- сравнительные исследования (Comparative Study);

- рандомизация (Randomization);
- ослепление исследования (Blinding Masking).

Рассмотрим **пример**, адаптированный из Путеводителя читателя медицинской литературы Гайятта и Ренни, который продемонстрирует определение стратегии поиска. Вы врач общей практики, у вас на приеме 55 летний мужчина в последние 2 месяца испытывает тоску, нарушение концентрации внимания. Вы расцениваете это как эпизод большой депрессии, полагая, что ему показаны антидепрессанты. В качестве препаратов 1 го ряда вы обычно назначаете селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), пароксетин. Но в обзорах вы прочитали, что препараты этой группы не более эффективны, чем трициклические антидепрессанты. Поэтому, когда вы объясняете пациентам варианты и побочные эффекты, пациенты соглашаются на нортриптилин, но многие предпочитают СИОЗС, так как они безопаснее. Последние 5 лет, ваш пациент принимает кетопрофен для снижения болей при остеоартрозе тазобедренного сустава. Вы вспоминаете о систематическом обзоре, где говорилось, что СИЗС может повышать риск развития кровотечений. Вы находите этот обзор, но в нем не указано четких данных включения и исключения, поиск не был всеобъемлющим и вы хотите найти оригинальные исследования.

Ваш вопрос заключается в следующем: Повышен ли риск развития тяжелых клинических кровотечений из верхних отделов ЖКТ у взрослых страдающих депрессией и принимающих СИОЗС, по сравнению с больными, не принимающими антидепрессанты.

Вы проводите поиск с использованием термина “serotonin reuptake inhibitor” в различных источниках доказательной медицинской информации: Evidence based mental health Clinical Evidence, BestEvidence, а также Cochrane Library. Однако нигде не упоминается о кровотечении на фоне приема СИОЗС. Тогда для поиска оригинальных исследований, вы используете поисковую систему Medline. Тогда вы находите исследование по типу

случай-контроль где говорится, о трехкратном повышении риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ на фоне приема СИОЗС.

В данной ситуации вы получили ответ из оригинального исследования по типу случай-контроль. Таким образом, не всегда есть систематический обзор или метаанализ, на интересующие вас вопросы и вы должны использовать первичные исследования. Например, нас часто интересуют редкие и тяжелые побочные эффекты, которые могут быть зарегистрированы только при длительном наблюдении большого кол-ва пациентов. Например, в одном крупном РКИ не удалось найти связь между приемом клопидогрела (Clopidogrel) и тромбоцитопенической пурпурой, она была обнаружена при более позднем обсервационном исследовании

Критерии оценки медицинской информации

Медицинские статьи являются одним из наиболее распространенных видов информации, которым пользуются врач для того, чтобы быть в курсе последних обновлений в области медицины. Хороший врач обычно выписывает ряд медицинских журналов по крайней мере в свое области, некоторые врачи даже собирают отдельные наиболее интересные статьи коллекцию. Однако значит ли это что врач умеет правильно читать, распознавать доказательную информацию, объективно интерпретировать информацию и в последующем правильно применять ее в своей практике? Существуют проверочные листы, предназначенные для критического чтения медицинских статей, приведенные в конце этой главы. Однако согласно рекомендации Триша Гринхальх, оценку статьи можно проделать задав три простых вопроса.

1. Зачем авторы проводили это исследование и какую гипотезу они проверяли? Во введении статьи должны быть приведены предпосылки и короткий обзор известной литературы. Гипотеза, которая приведена либо во «Введении» либо в «Методах» может звучать следующим образом: «это исследование направлено на изучение эффективности консультирования по сравнению с назначением антидепрессантов при легкой степени депрессии».

2. Какого типа проведенное исследование? В первую очередь следуют определить природу исследования, которая может быть первичной или вторичной. Первичные исследования основаны непосредственно на эксперименте на животных или клиническом испытании препарата или на проведении социологического опроса. Вторичные же исследования обобщают информацию на основе первичных исследований. Это могут быть обзоры: несистематические, систематические, мета-анализ, клинические рекомендации и тд. то .

3. Адекватен ли дизайн исследования изучаемому явлению? Для ответа на этот вопрос нужно определить изучаемый аспект и затем спросить какой дизайн исследования более предпочтительный? Внизу приведена таблица, где каждому изучаемому аспекту соответствует определенный дизайн исследования.

Таблица 13.1. Предпочтительный дизайн в зависимости от изучаемого аспекта

№	Клинический аспект	Предпочтительный дизайн
1	Проверка эффективности методов лечения	Рандомизированное клиническое испытание
2	Определение надежности, достоверности и ценности диагностического теста	Поперечное исследование
3	Прогноз состояния у пациента с определенным заболеванием	Когортное исследование
4	Определение причинно-следственной связи	Когортное или исследование случай-контроль

В то же время для каждого типа исследования разработаны таблицы критической оценки, которые приведены в конце главы. Существует более широкий круг вопросов, которые можно задать при оценке статьи. Многие термины, рассматриваемые ниже незнакомы, однако детально будут рассмотрены в главах клинической эпидемиологии.

В независимости от таблицы первый вопрос касается дизайна исследования. В описании обычно упоминается, что это РКИ или поперечное или когортное исследование. Дизайн уже может говорить о степени достоверности, которая будет рассмотрена в подглаве об иерархии исследований. Далее следует обратить внимание на описание субъектов исследования, для того чтобы сделать вывод насколько ваши пациенты подходят по описанию к субъектам исследования. Это могут быть такие характеристики как возраст, пол, национальность, степень тяжести изучаемого заболевания, наличие сопутствующих состояний и другие характеристики. Следует обратить внимание на то, как осуществлялся набор участников в группы контроля и вмешательства, а также на критерии включения и исключения. Все вышеперечисленные параметры в той или иной мере могут говорить о достоверности исследования.

Результаты исследования являются наиболее интересной частью статьи для читателя. Следует обратить внимание на размер выборки и период исследования. В зависимости от вида исследования могут быть указаны такие показатели как относительный риск, отношение шансов, добавочный риск, ЧБНЛ и тд, с указанием как ожидаемых, так и неблагоприятных исходов. Расчет 95% доверительного интервала и величины p дает понятие о статистической достоверности и пределах колебания результата.

Во всех разделах статьи следует исключить наличие систематической ошибки, которая если есть, может «испортить» даже рандомизированное клиническое испытание. Некоторые исследования такие как случай-контроль подвержены больше систематическим ошибкам, чем когортные или РКИ.

Наконец вам необходимо сделать вывод насколько обобщаемы результаты исследования для вашей практики, для вашего конкретного случая и конкретного пациента. Таблицы приведенные ниже должны вам помочь критически оценить статьи, однако мы рекомендуем вам провести такой анализ уже после ознакомления с главами клинической эпидемиологии.

Практические упражнения

Определите лучший дизайн исследования в зависимости от вопросов

Вопрос	Напишите дизайн исследования
1. Каковы побочные эффекты генетически модифицированного питания	
2. Винорелбин полезен при лечении рака яичника	
3. Вызывают ли электрические приборы головную боль	
4. Какие факторы могут влиять на риск развития экземы у детей	
5. Помогает ли образовательная программа в школе снизить использование наркотиков в школе	
6. Количество детей в Самарканде, страдающих пищевой аллергией	
7. Влияние на здоровье детей мобильных телефонов	
8. Каковы факторы риска для развития синдрома внезапной смерти новорождённых	
9. Вызывает ли курение рак легкого?	
10. Являются ли распространение листовок лучшим способом профилактики курения, чем совет врача?	
11. Каков нормальный рост у детей 3 лет?	
12. Влияет ли кол-во потребляемого алкоголя на познавательную способность у пожилых людей?	
13. Является ли новое лекарство более эффективным при лечении инфаркта миокарда?	
14. Вызывает ли силовой кабель диапроектора лейкемию?	
15. Вызывает ли вакцина коклюша повреждение мозга?	
16. Вызывают ли контрацептивы рак молочной железы?	
17. Какова распространённость заболеваний передаваемых половым путём?	
18. Каков прогноз детей родившихся преждевременно в плане физического и умственного развития?	
19. Является ли лапараскопия более эффективной, чем лапаратомия при экстирпации матки?	
20. Почему подростки занимаются незащищенным сексом?	
21. Каковы карьерные стремления выпускников медицинского института?	

ТАБЛИЦЫ КРИТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

Таблица доказательств для поперечных (одномоментных) исследований

<p>Дизайн (нарисовать дизайн)</p>	<p>Количество субъектов Возраст, пол, национальность и другие характеристики Временные рамки для сбора данных</p>	
<p>Достоверность</p>	<p>Направлено ли исследование на решение соответствующего и четко сформулированного вопроса? Было ли исследование Всесторонним (охватывающим все необходимые аспекты, касающиеся этого исследования) ?</p>	<p>Да Нет Не знаю Да Нет Не знаю</p>
<p>Результаты</p>	<p>Основной рез-т Второстепенный рез-т Распространенность заболевания (состояния) Связь между воздействием и исходами Вывод авторов</p>	
<p>Заключение авторов (обобщаемость)</p>	<p>Применимость к конкретной практике. Могут ли результаты исследования применены в местных условиях\в вашей практике? <i>Местные условия по отношению к населению и существующей системе здравоохранения</i></p>	

Таблица доказательств для когортных исследований

Дизайн (нарисовать)	Количество субъектов. Возраст, пол, национальность и другие факторы риска Критерии включения и исключения субъектов Вмешательство Длительность наблюдения	
Достоверность	Направлено ли исследование на решение соответствующего и четко сформулированного вопроса? Сравнимы ли исходные группы населения? (т.е. сравнимы ли субъекты подверженные воздействию и не подверженные) Определены ли четко результаты?	Да Нет Не знаю Да Нет Не знаю Да Нет Не знаю
Результаты	Количественные результаты, включая как ожидаемые, так и неблагоприятные Относительный риск и 95% доверительный интервал Число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), с 95% доверительным интервалом и периодом времени Величина p (если возможно, точные значения) Вывод авторов	
Заключение авторов (обобщаемость)	Применимость к конкретной практике. Могут ли результаты исследования применены в местных условиях\в вашей практике?	

Таблица доказательств для исследований случай-контроль

Дизайн (нарисовать)	Количество случаев и количество контролей Возраст, пол, национальность и другие факторы риска исследуемых групп Метод отбора случаев Метод отбора контролей	
Достоверность	Направлено ли исследование на решение соответствующего и четко сформулированного вопроса? Взяты ли случаи и контроли из сравнимых групп населения? Используются ли одинаковые критерии исключения как для случаев, так и для контролей Определены ли и четко дифференцированы случаи от контролей?	Да Нет Не знаю Да Нет Не знаю Да Нет Не знаю Да Нет Не знаю
Результаты	Отношение шансов (как расчет относительного риска) Выводы авторов	
Заключение авторов (обобщаемость)	Применимость к конкретной практике. Могут ли результаты исследования применены в местных условиях\в вашей практике?	

Таблица доказательств для рандомизированных клинических исследований

1. Адресовано ли исследование ясно сфокусированному вопросу (в отношении населения или вмешательства или исхода)?	Да Нет Не знаю
2. Был ли отбор пациентов в группы лечения и контроля случайным? 3. Были ли все пациенты, включенные в исследование, учтены при заключительном анализе?	Да Нет Не знаю Да Нет Не знаю
4. Были ли пациенты, мед персонал и исследователи маскированы по отношению к вмешательству?	Да Нет Не знаю
5. Был ли состав группы одинаковым к началу лечения (возраст, пол, социальная характеристика и тд)?	Да Нет Не знаю
6. Применялось ли в группах одинаковое лечение, за исключением экспериментального?	Да Нет Не знаю
7. Насколько выражен эффект лечения (результаты)? 8. Насколько точная оценка эффекта лечения (Доверительный интервал)? 9. Могут ли результаты быть применимы в местных условиях?	Да Нет Не знаю Да Нет Не знаю Да Нет Не знаю

Таблица доказательств для исследований по диагностике

Достоверны ли результаты исследования?	Да	Нет	Не знаю
<p>Соответствуют ли критерии включения задач исследования? Репрезентативна ли выборка для анализа данной проблемы?</p> <p>Был ли использован соответствующий диагностический стандарт для постановки окончательного диагноза? Правильно ли был поставлен диагностический процесс?</p> <p>Достаточно ли больных, у которых диагноз не был поставлен во время исследования, наблюдались до выяснения причины наблюдаемых изменений?</p>			
Каковы результаты исследования?	Да	Нет	Не знаю
Насколько точно была оценена вероятность того или иного заболевания?			
Как можно применить результаты исследования на практике?			
	Да	Нет	Не знаю
<p>Совпадают ли характеристики участников исследования и конкретного больного?</p> <p>Возможно ли, что с момента публикации полученных доказательств вероятность наличия того или иного заболевания изменилось?</p>			

Глава 14. Иерархия доказательств.

Систематический обзор и метаанализ

После изучения этой главы студент должен знать:

1. Иерархия доказательств;
2. Понятие о систематических обзорах и метаанализе

После изучения этой главы студент должен уметь:

- Критическая оценка систематических обзоров и мета-анализа

Иерархия доказательств

Важным аспектом доказательной медицины является определение степени достоверности информации или результатов исследований. Различные исследования имеют различную доказательную ценность. В последующих главах каждое исследование будет рассмотрено в деталях. Мы рассмотрим здесь позицию каждого исследования в иерархии или в так называемой пирамиде доказательств (Диаграмма 14.1). Существует целый ряд классификаций, которые объединяют различные исследования. Наиболее классический способ представления достоверности обычно изображается в виде пирамиды.

Самой высокой достоверностью обладают систематические обзоры и мета-анализ, так как они содержат информацию очень тщательно собранную, взвешенную методологами доказательной медицины. Затем идут рандомизированные клинические испытания, которые считаются золотым стандартом проведения эксперимента. Когортные исследования, приближены по методологии РКИ, однако в этих исследованиях экспериментатор не может распределять вмешательство.

Диаграмма 14.1. Пирамида доказательств



Затем идут исследования по типу случай-контроль, которые как и когортные относятся к аналитическим, однако в виду ретроспективности дизайна стоят ниже когортных. Наконец наиболее низкой степенью доказательности обладают поперечные и описание случая, которые относятся к описательным исследованиям.

Данная градация не единственная, так например при разработке стандартных клинических руководств используется градация, разработанная Центром доказательной медицины в Оксфорде.

Таблица 14.2. Шкала уровней доказательности и градации рекомендаций (*SIGN, ОСДМ*)¹⁶.

	<ul style="list-style-type: none"> • Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
	<ul style="list-style-type: none"> • Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или • Высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или • РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
	<ul style="list-style-type: none"> • Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию или • РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
	<ul style="list-style-type: none"> • Описания серии случаев или • Неконтролируемое исследование или • Мнение экспертов

¹⁶ Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике Артериальной Гипертонии у взрослых в первичном звене здравоохранения . Центр Доказательной медицины, ТашИУВ, Ташкент 2005. Разработано при поддержке ЗдравПлюс/USAID.

Таким образом, иерархия доказательств помогает определить степень достоверности результатов исследования. Однако данная оценка не должна быть единственной и ее следует подкрепить дополнительными критериями.

Систематический обзор

При слове обзор, мы в первую очередь ассоциируем с литературным обзором, где обычно рассматриваются многочисленные аспекты одного вопроса, без систематического подхода к поиску и без определенного критерия включения и исключения исследований. Систематический обзор можно было бы отнести к одному из видов литературного обзора, но именно слово систематический является ключевым в понимании систематического обзора. В основе систематического, как и в основе литературного обзора, лежит обобщение данных первичных или оригинальных исследований. Тем не менее систематический обзор - это особый вид научного исследования, выполненный по специально разработанной методике, направленный на анализ и обобщение одного узкого вопроса, на основании строгих критериев включения и исключения оригинальных исследований. Систематические обзоры позволяют провести адекватное обобщение результатов научных исследований в целях взвешенного и беспристрастного изучения результатов ранее проведенных исследований.

Лучшие систематические обзоры созданы в рамках Кохрановского сотрудничества. В книге Триши Гринхальх, Основы Доказательной Медицины, есть таблица, в которой перечислены преимущества систематического обзора:

- Благодаря строгой методике ограничивается вероятность систематической ошибки при определении и исключении статей;
- Выводы более надежны и точны;

- Большое количество информации уже проанализировано и обобщено, что облегчает доступ и чтение для медицинских работников;
- Систематические обзор сокращают время внедрения доказательной медицины в практике, что будет продемонстрировано на примере.

Пример. (The Cochrane Collaboration, 2001) Примечательна история одного из первых систематических обзоров. Результаты первого РКИ, посвященного эффективности недорогого короткого курса кортикостероидов, который назначали беременным с высоким риском преждевременных родов, были опубликованы в 1972 г. Было установлено, что кортикостероиды снижают вероятность смерти новорожденных от осложнений, обусловленных недоношенностью. К 1991 г. были опубликованы сообщения еще 7 РКИ, посвященных той же теме, подтвердивших и уточнивших результаты первого РКИ. Было доказано, что риск смерти у таких детей можно снизить на 30–50%. Лишь в 1989 был опубликован систематический обзор, объединивший результаты всех этих РКИ и схематическое изображение результатов этого исследования стало эмблемой Кокрановского Сотрудничества. Однако до публикации обзора, большинство врачей считали такую терапию неэффективной. Таким образом, прошло около 20 лет со времени публикации первых результатов исследования до широкого их внедрения в практику; за это время по приблизительной оценке десятки тысяч детей пострадали и умерли от отсутствия необходимой терапии. Это впечатляющая иллюстрация необходимости скорого внедрения принципов доказательной медицины в практику и роли систематических обзоров.

Систематический обзор также открыл глаза на неполноту знаний и нерациональность исследовательской деятельности. В 1992 г. после 12-го испытания аprotинина (Гордокс, Трасилол, Контрикал) в лечении послеоперационных кровотечений его эффект надежно установлен. Испытания продолжались; на 2002 год было проведено 64 исследования,

большинство которых уже были неэтичны и не нужны.¹⁷ В 2006 г. опубликованы сведения о том, что апротинин не является безопасным ЛС, а вызывает повышение риска почечных и сердечно-сосудистых осложнений. В 2006 г. Агентство США по питанию и лекарствам (FDA) рассматривала вопрос о повышении риска осложнений, но приглашенный на заседание представитель Bayer (производитель Трасилола) скрыл информацию об исследовании побочных эффектов препарата. В результате были потрачены ресурсы и в преступности были обвинены не только исследователи, но и больницы, где проводили эти испытания и финансирующие организации и этические комитеты, что одобрили испытания, и журналы, что публиковали эти результаты.

Систематические обзоры проводят, чтобы найти ответы на определенные, часто довольно узкие клинические вопросы. В точной формулировке этих вопросов должны быть отражены 4 параметра:

- ❖ определенная популяция и клиническая база (например, пожилые амбулаторные больные);
- ❖ изучаемое заболевание (например, артериальная гипертония);
- ❖ используемый метод исследования или лечения (например, определенная лекарственная терапия);
- ❖ один или более определенных клинический исход (например, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная заболеваемость и смертность).

¹⁷ Fergusson D, Glass K, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clin Trials* 2005; 2: 218–32. Chalmers I. The scandalous failure of science to cumulate evidence scientifically. *Clin Trials* 2005; 2: 229–31.

Систематические обзоры — главный результат деятельности Кокрановского Сотрудничества — регулярно публикуются в электронном виде под названием «The Cochrane Database of Systematic Reviews» (Кокрановская база данных систематических обзоров). Если в данной базе данных нет обзоров по нужной вам тематике, их можно найти в Реферативной базе данных обзоров (Database of abstracts of reviews of effectiveness/DARE) и в базе данных по оценке медицинских технологий (Health technology assessment/HTA).

Метаанализ

Метаанализ — еще один новый термин, который появился после популяризации доказательной медицины и он означает то же что и систематический обзор, но с применением статистических методов. Метаанализ проводят для того, чтобы обобщить имеющуюся информацию и распространить ее в понятном для читателей виде. Он включает определение основной цели анализа, выбор способов оценки результатов, систематизированный поиск информации, обобщение количественной информации, анализ ее с помощью статистических методов, интерпретацию результатов (Юрьев К.Л., Логановский К.Н., 2000).

Метаанализ — это статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований. Чаще всего его используют для оценки клинической эффективности терапевтических вмешательств; для этого объединяют результаты двух и более рандомизированных контролируемых исследований. Информативность метаанализа зависит от качества систематического обзора, на основании которого он проводится. Качественный метаанализ предполагает изучение всех исследований, посвященных соответствующей проблеме, оценку неоднородности и определение информативности основных результатов путем анализа чувствительности.

Существует несколько разновидностей метаанализа (Юрьев К.Л., Логановский К.Н., 2000).

Кумулятивный метаанализ позволяет построить кумулятивную кривую накопления оценок при появлении новых данных.

Проспективный метаанализ — попытка разработки метаанализа планируемых испытаний. Такой подход может оказаться приемлемым в областях медицины, где уже существует сложившаяся сеть обмена информацией и совместных программ.

На практике вместо проспективного метаанализа часто применяют проспективно-ретроспективный метаанализ, объединяя новые результаты с ранее опубликованными.

Метаанализ индивидуальных данных основан на изучении результатов лечения отдельных больных. В ближайшем будущем метаанализ индивидуальных данных, вероятнее всего, будет ограничиваться изучением основных заболеваний, лечение которых требует крупномасштабных централизованных капиталовложений.

Преимущества:

- получение достоверных результатов;
- устранение возможных ошибок;
- точность оценок;
- прозрачность.

Сложности:

- выявление и отбор исследований;
- неоднородность представленной информации;
- вероятность потери важной информации;
- неадекватный анализ сравниваемых подгрупп;
- неадекватный анализ чувствительности метода.

Главным требованием к информативному метаанализу является наличие адекватного систематического обзора. Результаты метаанализа обычно

представляют в виде графика и отношения шансов (odds ratio), суммарного показателя, отражающего выраженность эффекта (H. Davies, Crombie I., 1999).

Количественное обобщение, позволяющее представить совокупные результаты в цифровом или графическом виде, проводят с помощью созданного для ЭВМ статистического подхода - мета-анализа, представляющего собой методологию объединения разнородных и выполненных разными исследователями испытаний, касающихся единой проблемы, и предназначенного для повышения достоверности оценок одноименных результатов. Идея мета-анализа проста -при увеличении количества данных сужаются доверительные интервалы и возрастает достоверность различий, что обеспечивает большую надежность при принятии клинического решения. При этом крайне важно, чтобы количественные данные были статистически однородны, для чего мета-анализ располагает соответствующими критериями проверки. Существует несколько разновидностей мета-анализа: обычный, кумулятивный (накопление во времени), проспективный, для индивидуальных данных и некоторых других, предназначенных для разных типов клинических испытаний [2].

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

анализ кала на скрытую кровь	fecal occult blood testing
абсолютный риск	absolute risk
альтернативная гипотеза	alternative hypothesis
аналитические исследования	analytic studies
биологическая достоверность	biologic credibility
в группе риска	at risk
величина p	p-value
выход	Yield
выявляемая доклиническая фаза	detectable pre-clinical phase
выпадение из исследования	loss to follow-up
внешняя контрольная группа	external control group
"выпавший из исследования" пациент (пациент, принимающий участие в испытании и не пришедший на следующие по графику контрольные осмотры)	lost to Follow-Up
возрастные показатели	age-specific rates
внутренняя контрольная группа	internal control group
все заболевания, зарегистрированные у населения; Показатель (распространенности) общей	prevalence

заболеваемости, распространенность	
выведение	Inference
вторичный анализ	secondary analysis
генерализуемый (результаты можно распространить на всю популяцию)	generalizable
генетическая предрасположенность	genetic predisposition
группа сравнения	comparison group
группа населения/популяции	subset of general population
дизайн исследования	study design
достоверность теста	test validity
достоверность	validity
дихотомический исход	dichotomous outcome
двойной слепой метод	double blind
динамичная (мигрирующая) популяция	dynamic populations
доля	proportion
доля атрибутивного риска	attributable proportion
добавочный/атрибутивный риск	attributable risk
доверительный интервал	confidence interval
95%-й доверительный интервал	95% confidence interval
единичный случай наблюдения; неофициальные данные	anecdotal evidence
заболевание с длительным латентным периодом	disease with a long latency
зависимость доза-ответ	dose-response relationship

заболеваемость, вновь выявленные заболевания; Показатель (частоты) первичной заболеваемости, новые случаи заболевания	Incidence
испытание в обоих направлениях (ретроспективном и проспективном)	ambidirectional study
испытание серии случаев	case Series
испытание методом случай-контроль	case-control studies
изменчивость выборки	sampling variability
исследования распространенности	prevalence studies
имеющиеся случаи	prevalent cases
избыточный риск	excess risk
истинно отрицательный	true negative
истинно положительный	true positive
категорийные переменные	categorical variables
коэффициент/показатель	Rate
контрольная группа	reference group
кумулятивная заболеваемость	cumulative incidence
критерий хиквадрат	chi square Test
клиническое испытание	clinical trial
когортные исследования	cohort studies
контрольная группа	control group
корреляционные исследования	correlational Studies
критерии Хилла	Hill's criteria
клиническое испытание	intervention study
логическая контрольная группа	logical control group
логистическая регрессия	logistic regression
модификация эффекта	effect modification

множественная линейная регрессия	multiple linear regression
множественная логистическая регрессия	multiple logistic regression
многофакторный анализ	multivariate analysis
неслучайная ошибка в классификации	non-random misclassification
нулевая гипотеза	null hypothesis
население/популяция в целом	general population
население/популяция в целом	general population
непрерывные переменные	continuous variables
непрерывный исход	continuous outcome
общие показатели	crude rates
описательные исследования	descriptive studies
объединенная оценка риска по методу Мантеля-Хэнзеля	Mantel-Haenszel pooled risk estimate
отношение шансов	odds ratio
отказ от участия	non-participation
относительный риск	relative risk
остаточное влияние посторонних факторов	residual confounding
ограничение	Restriction
обследуемая популяция	target population
особая когорта, подверженная воздействию	special exposure cohort
плацебо	Placebo
подбор	Matching
поперечные (одномоментные)	cross sectional

исследования	surveys
показатель младенческой смертности	infant mortality rate
плотность заболеваемости (показатель заболеваемости)	incidence density (incidence rate)
прямой метод стандартизации	direct standardization
проверка гипотезы	hypothesis testing
показатель заболеваемости	morbidity rate
показатель смертности	mortality rate
прогностическая ценность отрицательного результата скрининг-теста	negative predictive value of a screening test
показатель рождаемости	live birth rate
перспективное когортное испытание	prospective cohort study
процент добавочного риска (доля атрибутивного риска)	attributable risk percent (the attributable proportion)
показатель аутопсии	autopsy rate
показатели с учетом категорий	category-specific rates
причинная обусловленность	causality
причинно-следственная связь	cause-effect relationship
показатель летальности	case-fatality rate
показатель врожденных пороков/дефектов	birth defect rate
показатель летальности	case Fatality Rate

прогностическая ценность положительного результата скрининг-теста	positive predictive value of a screening test
простая линейная регрессия	simple linear regression
простая логистическая регрессия	simple logistic regression
простой слепой метод	single blind
период/время подверженности риску	time at risk
резус-несовместимость	Rh incompatibility
разница рисков	risk difference
размер выборки	sample size
рандомизация	randomization
рандомизированное клиническое испытание	randomized clinical trial
распространенность на определенную дату	point prevalence
распространенность за определенный период	period prevalence
распространенное мнение	prevailing opinion
случаи и контроли, отобранные в больницах	hospital-based cases and controls
систематическая ошибка при получении информации	information bias
систематическая ошибка, связанная с интервьюером	interviewer bias
систематическая ошибка за счет времени запаздывания	lag time bias
систематическая ошибка за счет	lead time bias

предшествующего времени	
систематическая ошибка в связи с длительностью	length time bias
систематическая ошибка при наблюдении	observation bias
систематическая ошибка в классификации	misclassification bias
соотношение	Ratio
систематическая ошибка в связи с запоминанием	recall bias
случайная ошибка в классификации	random misclassification
случаи и контроли, отобранные среди популяции	population-based cases and controls
систематическая ошибка при отборе	selection bias
систематическая ошибка вследствие самоотбора	Self-Selection Bias
специфические диагностические критерии	specific diagnostic criteria
специальные показатели	specific rates
специфичность скрининг-теста	specificity of a screening test
статистически значимый	statistically significant
стратификация	Stratification
стратифицированный анализ	stratified analysis
скорректированное отношение шансов	adjusted odds ratio
скорректированные/стандартизированные	adjusted rates

показатели	
скорректированный относительный риск	adjusted relative risk
смертность от всех причин	all-cause mortality rate
статистика хиквадрат	chi-square statistic
средняя продолжительность заболевания	average duration of disease
систематическая ошибка (предвзятость)	Bias
слепой метод	Blinding
сообщение случая	case report
точный критерий Фишера	fisher's Exact Test
фиксированная (немигрирующая) популяция	fixed populations
формирование выборки	Sampling
частота возникновения заболевания	frequency of disease, disease frequency
человеко-лет	person-years
чувствительность скрининг-теста	sensitivity of a screening test
шанс/случайность	Chance
эффект здорового работника	healthy worker effect
этиологический фактор	etiologic factor

Литература

1. Epidemiology in medicine, Charles Hennekens, et al
2. Epidemiology for Public Health Parcti, Robert H.Friis, Thomas A.Sellers.
3. Эпидемиология. Учебное пособие для ВУЗов, В.В.Власова
4. Принципы клинической практики, основанной на доказанном, Гордона Гайатта и Драммонда Ренни
5. Клиническая эпидемиология, Р и С. Флетчеров. Alain Li Wan Po. Evidence-Based Pharmacotherapy. The Pharmaceutical J. Vol. 256, March 2, 1996: 308–312.
6. Antman E.T., Lau J., Kupelnick B., Mosteller F., Chalmers T.C. A comparison of Results of Meta-analyses of Randomized Control Trials and Recomendations of Clinical Experts. Treatment for Myocardial Infarction. JAMA, July 8, 1992. — Vol. 268, № 2, 240–248.
7. Chalmers J., Dickersin K., Chalmers T.C. Getting to grips with Archie Cochrane’s agenda. Br. Med. 1994:305:786–8.
8. Davies H., Crombie I., Что такое мета-анализ?// Клиническая фармакология и фармакотерапия № 8, 1999 г.
9. Hetherington O., Chalmers L. Dickersin K, Meinert C. Retrospective and prospective identification of controlled trials: lessons from a survey of obstetricians and paediatricians. Pediatrics 1989:84:374–80.
10. Sackett D.L., Haynes R.B., Guyatt G.H., Tugwell P. Clinical Epidemiology: a Basic Science for Clinical Medicine. V Edn, Little, Brown & Co., 1991: 305–306.
11. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and promoting the accessibility of systematic reviews of the effects of health care interventions, 2001.

12. The Cochrane database of systematic reviews. London: BMJ Publishing Group and Update Software, 1995.
13. Юрьев К.Л., Логановский К.Н. Доказательная медицина. Кокрановское сотрудничество. // Укр. мед. часопис, 2000, № 6/20.
14. Kathleen Ann Mckibbon, Nancy L Wilczynski and Robert B. Haynes. What do evidence based journals tell us about publication of clinically important articles. *BMC Medicine* 2004, 2:33 doi:10.1186/1741-7015-2-33
15. Fergusson D, Glass K, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clin Trials* 2005; 2: 218–32.
16. Chalmers I. The scandalous failure of science to cumulate evidence scientifically. *Clin Trials* 2005; 2: 229–31.