

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ЭПИДЕМИОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рекомендовано Учебно-методическим объединением
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию
в качестве учебно-методического пособия для студентов
учреждений высшего образования, обучающихся по специальности
1-79 01 03 «Медико-профилактическое дело»



Минск БГМУ 2020

УДК 616-036.22(075.8)
ББК 51.9я73
К49

А в т о р ы: д-р мед. наук, проф. Г. Н. Чистенко; канд. мед. наук, доц. М. И. Бандацкая; канд. мед. наук, доц. И. Н. Вальчук; канд. мед. наук, доц. О. А. Горбич; канд. мед. наук, доц. Т. С. Гузовская

Р е ц е н з е н т ы: канд. мед. наук, доц., зам. директора по научной работе Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии А. М. Дромина; каф. эпидемиологии и микробиологии Белорусской медицинской академии последипломного образования

Клиническая эпидемиология : учебно-методическое пособие / Г. Н. Чистенко
К49 [и др.]. – Минск : БГМУ, 2020. – 148 с.

ISBN 978-985-21-0558-3.

Описываются методы изучения заболеваемости, дизайн эпидемиологических исследований (поперечные исследования, исследования «случай-контроль», когортные исследования, рандомизированные контролируемые исследования), представлена интерпретация результатов исследований в клинической эпидемиологии, ошибки в эпидемиологических исследованиях, дана критическая оценка результатов научных исследований, приведена иерархия доказательств.

Предназначено для студентов 5-го курса медико-профилактического факультета, 6-го курса медико-профилактического и лечебного факультетов.

УДК 616-036.22(075.8)
ББК 51.9я73

ISBN 978-985-21-0558-3

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2020

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 92 ч.

Клиническая эпидемиология особенно быстро развивается в последние десятилетия, что связано с формированием концепции доказательной медицины. Согласно принципам доказательной медицины в диагностике, лечении и профилактике заболеваний должны использоваться только методы, эффективность которых доказана рационально организованными научными исследованиями. В связи с этим крайне важно рационально использовать в профилактической и клинической медицине уже полученные и опубликованные данные. Но для этого необходимо владеть методикой критической оценки результатов опубликованных исследований. В связи с этим знание основ клинической эпидемиологии становится одним из важнейших элементов, определяющих профессионализм медицинского работника.

Цель занятия: освоить основы клинической эпидемиологии для профессионального понимания и интерпретации результатов эпидемиологических исследований.

Задачи занятия:

1. Изучить:
 - теоретические основы клинической эпидемиологии;
 - причинную обусловленность заболеваемости и причинно-следственные связи в профилактической медицине;
 - назначение и специфику показателей для оценки частоты заболевания;
 - основные методы и дизайн эпидемиологических исследований;
 - ошибки в эпидемиологических исследованиях;
 - уровни доказательности результатов популяционных исследований;
 - основы критического анализа научных медицинских публикаций для оценки степени доказательности опубликованных данных.
2. Ознакомиться с результатами научных исследований.
3. Научиться:
 - рассчитывать и интерпретировать эпидемиологические показатели;
 - формулировать гипотезы о причинах, формирующих заболеваемость;
 - переводить потребности в доказательной информации в базовые и специальные вопросы;
 - осуществлять поиск доказательной информации в медицинских базах данных;
 - устанавливать и интерпретировать причинно-следственные связи в профилактической медицине;
 - проводить критический анализ научных медицинских публикаций для оценки степени доказательности опубликованных данных;

– принимать управленческие решения при организации противоэпидемических мероприятий с учетом степени доказанности используемой информации;

– применять новые научные данные для совершенствования профилактической деятельности;

– оценивать эффективность результатов внедрения новых научных данных в профилактическую деятельность.

Требования к исходному уровню знаний. Для успешного усвоения темы студенту необходимо повторить:

– из медицинской статистики: теорию и методы статистики, статистику здоровья населения, статистику здравоохранения, применение методов медицинской статистики в популяционных исследованиях;

– общей гигиены: основы гигиены и ее задачи, природные и социальные факторы, воздействующие на здоровье населения, формирование здорового образа жизни.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Что представляет собой статистический метод?
2. Какова структура статистического метода?
3. Какие типы исследований вы знаете?
4. В чем заключаются отличия параметрических и непараметрических методов статистической обработки данных в медицине?
5. В чем заключаются особенности медицинского исследования?
6. На основании чего осуществляется выбор темы исследования?
7. Каковы нормы и принципы научных исследований?
8. В чем суть правил лабораторной практики (GLP — good laboratory practice)?
9. Что такое надлежащая клиническая практика (GCP — good clinical practice)?
10. В чем заключается качественная статистическая практика (GSP — good statistical practice)?
11. Что такое статистическая значимость и обоснованность?
12. Какие методы стандартизации вы знаете?
13. Для чего проводится регрессионный анализ?
14. Назовите группы факторов среды обитания, оказывающих влияние на здоровье населения. Приведите примеры.
15. Что такое здоровье?
16. Назовите критерии оценки здоровья на индивидуальном, групповом (коллективном) и популяционном уровне.
17. Что такое факторы риска?
18. Какие подходы к классификации факторов риска вы знаете?

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Сформулируйте определение понятия «клиническая эпидемиология».
2. Назовите предметную область клинической эпидемиологии.
3. Укажите цели клинической эпидемиологии.
4. Перечислите эпидемиологические показатели, характеризующие здоровье населения.
5. Охарактеризуйте различные типы эпидемиологических показателей.
6. Какие эпидемиологические показатели характеризуют риск развития заболевания?
7. Перечислите основные варианты аналитических исследований.
8. Охарактеризуйте основные аналитические исследования. Укажите их достоинства и недостатки.
9. Назовите основные этапы планирования эпидемиологических исследований.
10. Перечислите виды ошибок при проведении эпидемиологических исследований.
11. Охарактеризуйте случайные ошибки.
12. Охарактеризуйте систематические ошибки.
13. Назовите критерии валидности диагностических тестов.
14. Что такое чувствительность и специфичность диагностического теста?
15. Что такое прогностическая ценность ложноположительных и ложноотрицательных результатов?
16. Назовите условия, помогающие избежать различных ошибок на этапах планирования и проведения исследований.
17. Охарактеризуйте библиометрические показатели качества научного журнала.
18. Назовите требования, предъявляемые к научным публикациям.
19. Перечислите рекомендации по добросовестной практике научных публикаций.
20. Назовите основные научные базы для поиска публикаций, отвечающих всем принципам доказательной медицины.

ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЮ

В повседневной медицинской практике деятельность врача направлена на решение проблем конкретного пациента. Врачи знают и видят своих пациентов, собирают анамнез, проводят обследование, устанавливают диагноз, назначают лечение, осуществляют диспансерное наблюдение и дают рекомендации *каждому* пациенту. В результате врачи стремятся к оценке прежде всего индивидуальных особенностей *каждого* пациента.

Традиционное клиническое обучение ориентировано на познание механизмов развития заболеваний на основе сведений, полученных из биохимии, анатомии, физиологии и других фундаментальных наук. Эти науки определяют научное мировоззрение студентов-медиков и основу последующих клинических исследований и научных публикаций. Такое образование формирует убеждение в том, что выяснение деталей патологического процесса у конкретного пациента составляет суть медицины и, следовательно, зная механизмы заболевания, можно предсказать течение болезни и выбрать правильное лечение.

Таким образом, традиционное клиническое мировоззрение — это мировоззрение, основанное на фундаментальных медико-биологических дисциплинах и окончательно сформированное на специальных клинических дисциплинах. ***На этом мировоззрении строится традиционная клиническая практика, в центре которой находится каждый конкретный пациент.***

Наряду с традиционной клинической практикой врачу приходится оценивать качество и эффективность различных медицинских вмешательств (профилактических, диагностических, лечебных) у своих пациентов. Оценить качество и эффективность медицинских вмешательств невозможно без объединения пациентов в группы и сбора информации в этих группах. Работа с группами, точнее, с групповыми данными, отражающими состояние и динамику профилактических, диагностических, лечебных вмешательств, существенно отличается от традиционной клинической практики, ориентированной на конкретного пациента. Эта работа перестает быть клинической, она становится ***эпидемиологической***, ориентированной на группы пациентов. В процессе этой работы предстоит получить ответы на следующие вопросы:

1. Имеются ли изменения в группе, в которой проводилось медицинское вмешательство (в сравнении с группой контроля)?
2. Если изменения имеются, то связаны ли они с медицинским вмешательством (профилактикой, диагностикой, лечением)?
3. Достаточна ли величина групп для получения объективных данных?

Ответы на поставленные вопросы будут научно обоснованными только в том случае, если соблюдены правила и принципы формирования групп наблюдения, если исключены случайные и систематические ошибки, если обоснование причинно-следственных связей (воздействие-следствие) было рациональным. На профессиональном языке в одном предложении это может прозвучать так: ответы на поставленные вопросы будут научно обоснованными, если дизайн исследования был выбран согласно поставленной цели и решаемым задачам.

Работа с групповыми данными, отражающими состояние и динамику профилактических, диагностических, лечебных вмешательств, является эпидемиологической, т. к. она ориентирована на группы пациентов.

Следующее обстоятельство, которое уводит врача от традиционной клинической практики с каждым пациентом, — это чтение научной медицинской литературы о новых методах профилактики, диагностики, лечения. Оценка медицинской статьи об эффективности медицинских вмешательств предполагает после ее прочтения получение ответов как минимум на три вопроса:

1. Зачем авторы проводили это исследование и какую гипотезу они проверяли?
2. Какого типа проведено исследование?
3. Соответствует ли дизайн исследования изучаемому явлению?

Какого бы типа исследования об эффективности медицинских вмешательств в профилактику, диагностику, лечение не проводились, все они являются *эпидемиологическими* исследованиями. Следовательно, чтение научной медицинской литературы о медицинских вмешательствах добавляет еще один аргумент в обоснование необходимости эпидемиологической подготовки врачей.

Таким образом, для врача, который хочет судить о надежности клинической информации, необходимы знания не только в области анатомии, патологии, биохимии, фармакологии, но и в области эпидемиологии.

Область эпидемиологии, призванная решать клинические вопросы, получила название клиническая эпидемиология. Эта дисциплина, сформировавшаяся в 80-е гг. XX в. в индустриально развитых странах, стремится ответить на клинические вопросы и рекомендовать клинические решения, пользуясь методами эпидемиологии, основанными на изучении больших групп населения (популяций).

Клиническая эпидемиология — система эпидемиологических методов, используемых для обоснования (выбора) медицинских вмешательств в профилактику, диагностику, лечение.

Цель клинической эпидемиологии — оптимизация медицинских вмешательств в профилактику, диагностику и лечение на основе результатов оценки профилактических мероприятий и лечебно-диагностического процесса с использованием данных эпидемиологических исследований.

Достижение указанной цели позволяет обосновывать выводы и заключения, не подверженные влиянию систематических и случайных ошибок. Для исключения систематических ошибок оценивают особенности отбора пациентов, проводят анализ вмешивающихся факторов, а также обращают пристальное внимание на методы измерения. Случайных ошибок избежать невозможно, но степень их влияния можно оценить количественно с помощью статистических методов.

Эпидемиологические исследования, результаты которых можно внедрять в профилактику, диагностику и лечение, должны соответствовать определенным требованиям. Основными требованиями являются: пра-

вильная организация исследования и математически обоснованный способ рандомизации; четко обозначенные и соблюденные критерии включения и исключения из исследования; правильный выбор критериев исхода болезни и эффективности профилактики, диагностики, лечения; корректное использование методов биостатистики для обработки данных, соблюдение принципов биоэтики при проведении исследования.

В рамках клинической эпидемиологии исследования подразделяются на экспериментальные (контролируемые, с преднамеренным вмешательством) и наблюдательные. В экспериментальных исследованиях имеется возможность четкого контроля воздействия фактора, влияние которого на исход болезни подлежит изучению и анализу. При отсутствии этой возможности исследования относят к наблюдательным, которые могут быть ретроспективными и проспективными. Предпочтение следует отдавать проспективным исследованиям как более точным в сравнении с ретроспективными. К основным видам наблюдательных исследований относят описание случая или серии случаев, исследование «случай-контроль», когортное исследование.

Исследования могут быть одноцентровыми (выполнены в одном учреждении) или многоцентровыми, когда в испытания включается несколько учреждений.

При оценке эффективности медицинских вмешательств в профилактику, диагностику и лечение очень важным является выбор критериев эффективности. Критерии эффективности могут быть прямыми и косвенными. К прямым критериям относят снижение заболеваемости, выздоровление, снижение летальности и осложнений, сокращение срока госпитализации, улучшение качества жизни. Косвенными критериями эффективности медицинских вмешательств являются положительные изменения других исследуемых показателей (изменение структуры заболеваемости, снижение артериального давления, уменьшение потребления лекарственных средств, изменение отношения населения к своему здоровью и т. п.).

Организация, проведение эпидемиологических исследований, выполненных с соблюдением требований клинической эпидемиологии, и оценка их результатов — сложный и дорогостоящий процесс, поэтому крайне важно использовать в широкой практике уже полученные данные.

Термин «клиническая эпидемиология» произошел от названия двух «родительских» дисциплин: клинической медицины и эпидемиологии. Эта наука «клиническая», потому что стремится ответить на клинические вопросы и рекомендовать клинические решения, основанные на надежных (научно обоснованных) фактах. Она называется «эпидемиология», поскольку многие научно обоснованные факты об эффективности медицинских вмешательств (профилактических, диагностических, лечебных) получены на основе эпидемиологических исследований и помощь конкретному

пациенту рассматривается в контексте большой популяции, к которой принадлежит пациент. В последнее время клиницисты и эпидемиологи стали все больше осознавать, что их области профессиональных интересов тесно связаны и без их взаимодействия возможности каждой из них ограничены. Клиническую эпидемиологию следует рассматривать как одну из фундаментальных наук, на которой зиждется «здание» современной медицины.

Клиническая эпидемиология — методология повышения качества профессиональной деятельности в профилактической и клинической медицине. Включение основ клинической эпидемиологии в учебный процесс вызвано следующими обстоятельствами:

1. В последние годы, наряду с традиционными методами эпидемиологической диагностики (ретроспективный, оперативный эпидемиологический анализ), в практике эпидемиологического анализа все больше и больше используются данные, полученные на основе таких методов популяционных (эпидемиологических) исследований, как когортные исследования и исследования типа «случай-контроль». Доказательность результатов указанных методов исследования всегда выше, чем традиционных методов эпидемиологической диагностики. Это связано с наличием контрольных групп в когортных исследованиях и исследованиях типа «случай-контроль».

2. Когортные исследования и исследования типа «случай-контроль» широко применяются в рамках доказательной медицины в качестве методов эпидемиологических исследований для решения клинических вопросов профилактики, диагностики, лечения. Это обстоятельство объединяет интересы врачей-клиницистов и врачей-эпидемиологов и повышает эффективность результатов совместной деятельности.

3. Методы клинической эпидемиологии на современном этапе дополняют традиционные методы эпидемиологической диагностики и применимы для изучения как инфекционной заболеваемости, так и заболеваемости неинфекционными болезнями.

4. Методы клинической эпидемиологии используются для обработки баз данных, сформированных в условиях клиник, а также баз данных, основу которых составляют сведения о здоровье и болезнях, собранные вне лечебных учреждений. Формированию баз данных в клинической эпидемиологии придается особое значение. Это связано с тем, что от качества исходных данных зависит качество всех последующих этапов работы с ними (анализ, заключение, прогноз, предпринимаемые действия профилактического, диагностического, лечебного характера). Важным источником информации для формирования баз данных являются скрининговые исследования, позволяющие собирать информацию о ранних стадиях патологических процессов, доступных для профилактических вмешательств.

5. В клинической эпидемиологии достаточно разработанным является раздел о причинах заболеваемости в эпидемиологии, методах изучения и установления причинно-следственных связей между воздействием (причиной) и следствием (заболеваемостью). Традиционные методы эпидемиологической диагностики концепции причинности в эпидемиологии уделяют недостаточно внимания. В связи с этим нередко ретроспективный эпидемиологический анализ ограничивается только выявлением проявлений эпидемического процесса (более высокие показатели заболеваемости в отдельных группах населения и на отдельных территориях, повышение заболеваемости в отдельные годы и месяцы и т. п.). Отсутствие доказательств о влиянии на заболеваемость (проявления эпидемического процесса) внешних воздействий (социальных, природных факторов и др.) существенно снижает научную и практическую ценность полученных результатов и делает их недостаточно убедительными.

6. Непременным атрибутом эпидемиологических исследований является соблюдение этических норм и правил. Этической основой эксперимента при участии человека стала доктрина информированного согласия пациента, которое рассматривается как необходимое условие любого медицинского вмешательства. Очень важным принципом является соблюдение конфиденциальности результатов исследований. Нынешнее развитие биомедицинских знаний предполагает проведение исследований на людях во благо человека после выполненных испытаний на животных и других моделях. Клиническое испытание на людях должно иметь место только тогда, когда риск не превышает выгоды.

Таким образом, изучение клинической эпидемиологии студентами медицинского университета вносит важный вклад в их профессиональную подготовку.

ПРИЧИННОСТЬ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

ТЕОРИИ ПРИЧИННОСТИ

Термином «**причинность**» определяют объективную взаимосвязь явлений, одно из которых называют причиной, другое — следствием. Возникшее следствие, в свою очередь, становится причиной другого следствия и т. д. Таким образом, множество явлений находятся в объективной причинно-следственной связи (зависимости).

Выявление причин возникновения и распространения различных болезней и количественная оценка их влияния была и остается важнейшей целью всей медицины. От ее выполнения зависит качество и эффективность диагностики, лечения и профилактики болезней.

Тема причинности в эпидемиологии, как и в других науках (прежде всего в философии), продолжает оставаться самой сложной и дискуссион-

ной. Среди философов, занимающихся детерминизмом (учением о причинной обусловленности и объективной взаимосвязи всех явлений), нет единого мнения даже о том, как определить термин «причина».

В медицине с определенной долей условности причиной болезни (заболеваемости) обозначают какой-либо фактор (событие, явление, обстоятельство, признак и т. п.) или комбинацию факторов, определяющую риск возникновения и распространения болезни.

Причина обязательно скрыта в событиях, предшествующих возникновению и распространению болезни, но не все предшествующие заболеванию события являются его причинами.

Увеличение активности причины обязательно приводит к увеличению заболеваемости, и наоборот, уменьшение активности причины непременно сопровождается снижением заболеваемости.

В медицине, как и в философии, существуют две концепции причинности:

– концепция единственной причины (моноказуальная концепция) — каждая болезнь имеет одну причину, а отдельная причина вызывает одну болезнь;

– концепция множественности (комплекса) и сочетанного действия причин — многие болезни имеют несколько причин, а отдельная причина может вызывать разные болезни.

Во второй половине XIX в. разгорелась энергичная полемика между сторонниками и противниками теории специфичности заразных болезней. Только блестящие экспериментальные работы Л. Пастера подтвердили, что существует ряд специфических болезней и их специфические болезнетворные причины.

Р. Кох, придерживаясь концепции единственной и специфической причины и оценивая роль микроорганизмов, подчеркивал, что инфекционные болезни никогда не возникают ни вследствие голода, бедности, лишения вообще, ни в результате совокупности факторов, охватываемых термином «социальная нищета», а исключительно вследствие проникновения своих специфических зародышей, их размножения и распространения.

Результатом таких представлений о причинах заразных болезней были следующие, разработанные Р. Кохом и опубликованные в 1890 г. основные положения (постулаты), доказывающие роль бактерий и грибов в этиологии инфекций:

1. Возбудитель должен быть обнаружен во всех случаях данного заболевания при условиях, соответствующих патологическим изменениям и клинической картине.

2. Возбудитель должен отсутствовать при каком-либо другом заболевании в качестве случайного и непатогенного паразита.

3. Возбудитель должен быть выделен из организма больного и выращен (повторно пересейн) в чистой культуре.

4. При заражении животных чистой культурой возбудитель должен вызывать у них специфическое заболевание и затем должен быть выделен и идентифицирован.

Используя выработанные правила, Р. Кох, его ученики и последователи выяснили этиологию сибирской язвы, дифтерии, столбняка, бруцеллеза и многих других болезней. В определенной степени эти правила остаются ценными и при изучении этиологии «новых» инфекций.

Однако, как свидетельствует история, на определенном временном отрезке новые научные представления о развитии явлений способствуют выявлению причинно-следственных связей, но в последующем эти же представления устаревают и тормозят развитие науки. Становится понятным, что, придерживаясь концепции единственной причины, невозможно выявить причины возникновения большинства инфекционных и особенно неинфекционных болезней.

Так, было установлено, что только заражения специфическим возбудителем недостаточно для возникновения большинства инфекций, необходима еще и достаточная индивидуальная восприимчивость к возбудителю.

Особенно отчетливо это стало ясно в 50–60-х гг. XX в. в период бурного роста заболеваемости гнойно-септическими инфекциями в условиях лечебных учреждений. Эти заболевания не подчинялись всем постулатам Р. Коха. В частности, один и тот же микроорганизм определял различные клинические проявления и, наоборот, одна и та же клиника могла быть обусловлена различными возбудителями. Так, золотистый стафилококк мог вызвать у разных лиц гнойно-воспалительные поражения различных органов и тканей, в частности цистит, эндометрит, перикардит и даже сепсис. В то же время, например, диагноз цистита или эндометрита совсем не означает, что заболевания вызваны стафилококком. Гнойно-воспалительный процесс такой локализации может быть обусловлен многими другими микроорганизмами.

Кроме того, было доказано влияние различных социальных и климатических факторов на распространение как инфекционных, так и неинфекционных болезней.

Результатом обобщения данных о возможных причинах болезней стала концепция причинности, основой которой является представление о множественности причин возникновения и распространения болезни и их сочетанном действии. Согласно этой концепции возникновение и распространение болезни, особенно неинфекционной, чаще всего связано с сочетанным, взаимосвязанным влиянием комплекса факторов, причинная активность которых проявляется по-разному. Особенно это заметно при рассмотрении временной иерархии причин.

Некоторые факторы являются непосредственными (конечными) причинами, вызывающими заболевание, другие проявляют свою причинную активность гораздо раньше, т. е. являются промежуточными причинами. В связи с этим при изучении этиологии и патогенеза болезни стремятся не просто выявлять причины, а распределять их во временной зависимости, в порядке последовательности их влияния. При накоплении достаточных знаний строят так называемую сетку причинности болезни. Одной из первых была построена сетка причинности для инфаркта миокарда (рис. 1). Естественно, что с течением времени сетки причинности претерпевают существенные изменения.

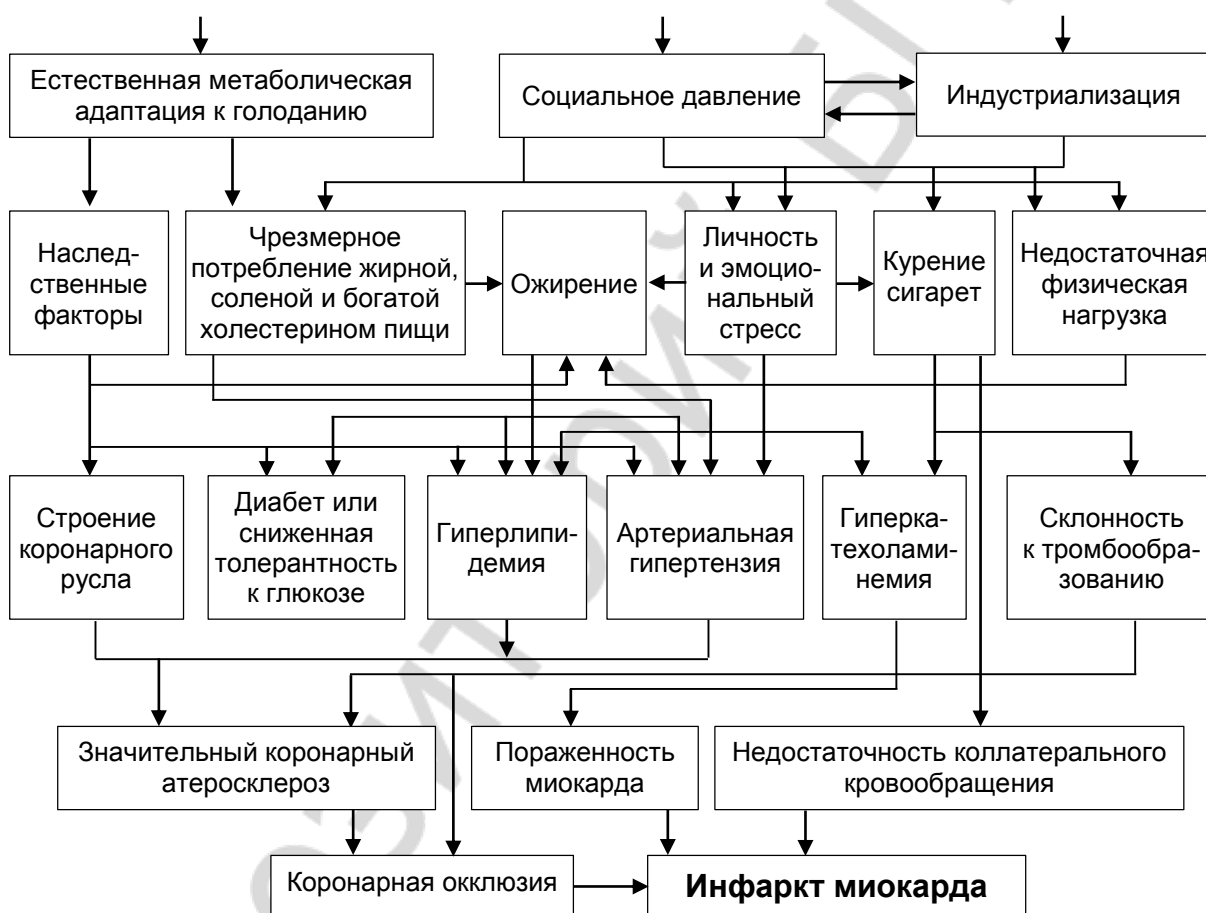


Рис. 1. Схема причинности инфаркта миокарда (А. Альбом, С. Норелл «Введение в современную эпидемиологию», 1996)

С точки зрения профилактики болезней особый интерес представляют более отдаленные факторы, влияние которых может быть устранено или снижено. Так, для инфаркта миокарда такими факторами являются, в частности, курение сигарет, недостаточная физическая нагрузка и пищевые привычки (рис. 1).

Попытка подчеркнуть различную степень причинной зависимости болезни (заболеваемости) от каких-либо факторов привела к появлению

кроме термина «причина» таких терминов, как «необходимые причины», «достаточные причины», «составляющие причины», «дополнительные причины», «факторы риска», «причинные факторы».

Необходимой считается причина (одна или несколько), при отсутствии которой невозможно возникновение и (или) распространение болезни. Так, в этиологии инфекционных болезней одной из необходимых причин являются их возбудители. Например, без заражения вирусом гриппа невозможно возникновение отдельных случаев гриппа. В то же время эпидемия гриппа не возникнет при отсутствии необходимого числа восприимчивых лиц.

Достаточными называются те причины, в присутствии которых неизбежно происходит возникновение и (или) распространение болезни. Достаточные причины редко, но бывают единичными. Например, считается, что заражение человека вирусом бешенства при отсутствии экстренной иммунизации неминуемо приведет к заболеванию бешенством и смерти.

Однако как уже упоминалось, возникновение и распространение болезни, особенно неинфекционной, чаще всего связано с сочетанным влиянием нескольких факторов. При этом все факторы, образующие достаточную причину, называют **составляющими** причинами.

На первый взгляд менее сложным кажется комплекс причин распространения инфекционных болезней. Например, достоверно известно, что распространение инфекционных болезней невозможно без наличия резервуара инфекции, соответствующего способа заражения людей (механизм передачи) и восприимчивого коллектива. Другими словами, резервуар инфекции, способы заражения и восприимчивый коллектив — это составляющие, более того, необходимые причины.

Но является ли сочетание необходимых причин распространения инфекционных болезней одновременно и достаточной причиной? Ответ нет, поскольку каждая необходимая причина представляет лишь потенциальную опасность. Для реального процесса распространения инфекций необходимо не просто наличие трех указанных необходимых причин, но обязательно и неразрывная их связь, которая в большинстве случаев осуществляется за счет социальных факторов. Социальные факторы, превращая потенциальную опасность необходимых причин в реальную, способны как резко ухудшить эпидемическую обстановку, так и снизить заболеваемость до минимальных цифр.

Таким образом, комплекс достаточной причины распространения инфекционных болезней не ограничивается только набором резервуара инфекции, способов заражения людей и восприимчивого коллектива. В него обязательно входят необходимые социальные, иногда природно-климатические факторы, обеспечивающие неразрывную связь необходимых причин. Именно активность социальных факторов в комплексе достаточной

причины определяет интенсивность распространения антропонозов. Давно было замечено, что улучшение инфраструктуры населенных пунктов приводит к снижению заболеваемости населения многими болезнями.

Постепенно эпидемиология разработала концепцию борьбы с распространением инфекционных болезней, в основе которой лежат противоэпидемические мероприятия, направленные на снижение (устранение) потенциальной опасности каждой необходимой причины. При этом в практической реализации этой концепции участвуют не только различные медицинские структуры, но и в не меньшей степени другие службы населенных пунктов (коммунальная, ветеринарная и др.). Так, например, выявление, диагностику, лечение, учет, регистрацию пациентов, специфическую профилактику населения проводят медицинские силы. Обеспечение населения, в частности, доброкачественным жильем, водой и пищей — функция немедицинских служб.

Для объяснения причинности создано несколько ее моделей, т. е. намеренно упрощенных представлений о причинно-следственных связях факторов и болезни. Одна из таких моделей (К. Ротман, 1976) представлена на рис. 2.

Достаточная причина 1 Достаточная причина 2 Достаточная причина 3

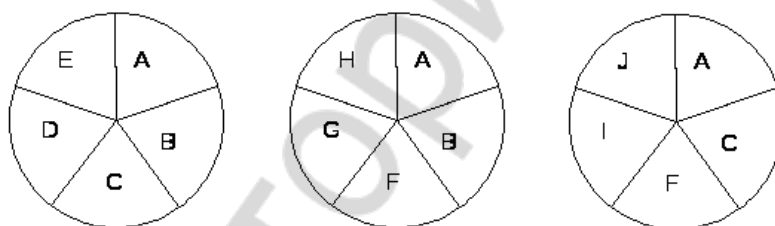


Рис. 2. Схематическое изображение причин гипотетического заболевания

Схема К. Ротмана наглядно демонстрирует, что возникновение (распространение) какой-либо болезни связано с влиянием многих составляющих причин. При этом некоторые составляющие являются необходимыми причинами, а различные сочетания составляющих образуют разные достаточные причины.

Следует обратить внимание, что на схеме представлено гипотетическое заболевание, возникающее под влиянием трех достаточных причин, обозначенных кругами. Каждая достаточная причина формируется из пяти составляющих причин, обозначенных секторами с буквами, причем большинство составляющих причин в разных кругах различны. Только причина А встречается в каждой достаточной причине, поэтому лишь ее следует считать необходимой причиной данной болезни. Остальные составляющие причины рассматриваются как дополнительные. Таким образом, **дополнительная** причина — это любая составляющая, кроме необходимой причины.

Каждая причина формирует соответствующую часть заболеваемости, которую называют этиологической долей.

Этиологическая доля — это удельный вес (доля) тех случаев болезни от общего их числа, которые могли бы быть предотвращены при отсутствии влияния конкретной причины.

Схема очень удобна для демонстрации возможностей медицины в профилактике заболеваний. Чтобы предупреждать возникновение болезней, совсем не обязательно дожидаться выяснения всех составляющих причин.

Исключение влияния всего одной составляющей причины вызывает эффект, равный эффекту исключения влияния всех тех достаточных причин, в которые входит данная составляющая.

Так, исключение только причины А на схеме К. Ротмана, которая является не только составляющей, но и необходимой причиной, приведет к полному предотвращению всех случаев данной болезни.

Исключение дополнительной причины Е приведет к прекращению действия лишь одной из трех достаточных причин, обозначенной цифрой 1, что снизит заболеваемость на величину этиологической доли именно этой достаточной причины.

Исключение дополнительной причины В, а следовательно, и устранение влияния первой и второй достаточной причины предотвратит случаи данной болезни на величину, равную сумме этиологических долей этих достаточных причин.

Существуют различные группировки факторов, которые могут являться причинами возникновения и распространения болезней. Каждая из классификаций имеет свои преимущества и недостатки.

По происхождению всю совокупность факторов (причин) можно разбить на три группы:

- биологические;
- социальные;
- природно-климатические.

К **биологическим факторам** относятся любые врожденные, в том числе наследственные или приобретенные индивидуальные особенности организма людей.

Роль наследственных биологических факторов особо ярко подчеркивают хромосомные наследственные болезни, такие как гемофилия, болезнь Дауна, акромегалия и многие другие. Большая группа болезней также в определенной степени связана с наследственностью, но при этом вероятность возникновения болезни связана еще и с воздействием других факторов. Существует еще больше болезней, в этиологии которых генетические факторы определяют лишь способность сопротивляться внешним воздействиям.

Не менее значительна роль приобретенных биологических особенностей организма, например естественного или искусственного иммунитета, неспецифической резистентности, различных отклонений от нормального функционирования организма.

При инфекционных болезнях в группу биологических факторов входят животные, являющиеся резервуаром возбудителей зоонозных инфекций, включая чуму, туляремию, сибирскую язву и так далее, и переносчики этих возбудителей. При этом особое внимание уделяется тем организменным и популяционным характеристикам, которые определяют особенности сохранения возбудителя в популяции животных и возможность распространения этих болезней среди людей.

Несомненно, к биологическим факторам относятся возбудители различных инфекций и их отдельные характеристики: способ питания, вирулентность, антигенная структура, устойчивость во внешней среде, включая устойчивость к антибиотикам и другое, т. е. все то, что определяет особенности распространения инфекционных болезней среди населения.

Социальные (общественные) факторы включают огромное число признаков, описывающих жизнь людей и их взаимоотношения в обществе. В их число входят факторы, характеризующие различные экономические, политические, расовые, половые и другие виды общественных отношений, а также различные индивидуальные пристрастия и привычки.

Влияние социальных факторов на процесс распространения болезней столь велико, что это обусловило появление некорректного термина «социально обусловленные болезни». Некорректность этого термина объясняется тем, что для распространения подавляющего большинства как инфекционных, так и неинфекционных болезней необходимо обязательное (но определенной силы) влияние социального фактора.

В современных условиях мощным социальным фактором, особенно влияющим на заболеваемость неинфекционными болезнями, является урбанизация, приводящая к интенсивной миграции населения и возникновению мегаполисов, создающих, в частности, излишнюю психологическую нагрузку. Исторически выработанные механизмы адаптации человека оказываются недостаточными в условиях резких перемен современной жизни, что приводит к росту так называемых болезней цивилизации и социальной дезадаптации. В условиях городов широкое распространение получают различные вредные привычки, социальная распущенность, гиподинамия и другие факторы, способствующие росту заболеваемости населения.

Негативное влияние социального фактора на здоровье людей ярко проявляется в существовании обширной группы профессиональных болезней и ухудшении экологической обстановки под влиянием производственной деятельности человека.

Вместе с тем только действия людей способны препятствовать возникновению и распространению болезней, поэтому к группе социальных факторов относятся все проводимые профилактические и противоэпидемические мероприятия. Так, например, только качественная иммунопрофилактика населения против дифтерии, кори и других инфекций способна

предотвратить их массовое распространение. Не менее важны, особенно для профилактики неинфекционных заболеваний, действия, направленные на общее улучшение жизни населения, снижение влияния экологических факторов, внедрение в сознание населения необходимости искоренения различных вредных привычек и т. д.

Природно-климатические факторы называют также климато-географическими или, что менее правильно, просто природными. В любом случае подразумеваются факторы естественной природной среды, исключая животный мир, который относится к первой группе факторов.

Считается, что самым главным из природных факторов является солнечная активность. Энергия Солнца носит ярко выраженный зональный характер: от экватора к полюсам происходит последовательная смена жарких, умеренных и холодных поясов. Это, в свою очередь, определяет зональное распределение растительного и животного мира, в том числе животных, являющихся резервуаром различных зоонозных инфекций (чумы, туляремии, лептоспироза и т. д.).

От колебаний солнечной активности зависят, например, колебания температуры, атмосферного давления, количества осадков и в целом погодные условия на больших территориях. Влияние многих отдельных факторов и их сочетаний на здоровье людей выявлено в многочисленных эпидемиологических исследованиях. Например, выявлена четкая зависимость между показателями смертности от сердечно-сосудистых болезней и резкими колебаниями атмосферного давления. Наличие сезонных колебаний частоты многих заболеваний в конечном итоге связано с изменением погодных условий в течение года. Природные факторы являются определяющими в формировании природных очагов зоонозных болезней.

Возможности человека снизить негативное влияние естественных природных факторов существенно ниже, чем возможности повлиять на факторы биологического происхождения. Вместе с тем воздействие некоторых природных факторов достаточно легко поддается устранению, в частности, это относится к обеспечению населения водой оптимального химического состава.

Кроме разделения причин на биологические, социальные и природные используют и другие классификации. Так, по принадлежности совокупность факторов можно разделить на факторы хозяина и факторы среды. К *факторам хозяина* чаще всего относят все факторы, составляющие первую группу предыдущей классификации, реже в нее включают и социальные факторы. *Факторы среды* объединяют все созданные человеком и природой характеристики среды обитания, поэтому их также стали называть экологическими факторами.

Особо следует подчеркнуть, что поскольку заболеваемость — это объективно существующее явление, то и все причины, определяющие вероят-

ность заражения (при инфекционных болезнях) и вероятность заболевания (для всех болезней), также носят исключительно объективный характер.

Однако величина выявленной (измеренной) заболеваемости практически никогда не соответствует величине объективно существующей заболеваемости и чаще всего меньше нее, поэтому при интерпретации величин зарегистрированной заболеваемости следует учитывать, что их значение зависит не только от объективных, но и от субъективных причин, т. е. причин, влияющих на качество выявления, диагностики и учета пациентов. При этом нередко значение величины зарегистрированной заболеваемости в большей степени определяется не объективными, а субъективными причинами.

ФАКТОРЫ РИСКА

Кроме термина «причина» в медицине широко используется термин «фактор риска», который различные авторы определяют по-разному и весьма расплывчато. Как правило, в более или менее явном виде в различных публикациях факторами риска считаются факторы, отдаленные от момента появления клинических симптомов болезни или от случая травмы, смерти, а также факторы, влияние которых на развитие болезни менее выражено, чем влияние непосредственных причин болезни. Однако четко уяснить, где заканчиваются факторы риска и начинаются причины болезни не представляется возможным.

Так, Р. Биглхол с соавторами (1993) считают, что «термин «фактор риска»... обозначает факторы, которые ассоциируются с риском возникновения болезни, но недостаточны для того, чтобы ее вызвать». Но в таком случае необходимая причина должна называться фактором риска, т. к. в большинстве случаев она не является одновременно и достаточной причиной.

Р. Флетчер с соавторами в книге «Клиническая эпидемиология» пишет: «Факторами риска называются особенности организма или внешние воздействия, приводящие к увеличению риска возникновения заболевания».

Однако, учитывая концепцию множественности причин большинства болезней, каждая, отдельно взятая причина только увеличивает риск возникновения болезни и, следовательно, согласно приведенному определению также должна называться не причиной, а фактором риска. Далее в том же издании отмечается, что «некоторые факторы риска наследственные... Другие факторы риска, такие как возбудители инфекций, фармакологические препараты и токсины, находятся в окружающей среде. Некоторые факторы являются частью социального окружения... Некоторые... относятся к сфере поведения человека...».

Следует обратить внимание на причисление авторами этого издания к факторам риска возбудителей инфекций, которые обычно называют *причиной* таких болезней и описывают в медицинских учебниках в разделе «Этиология». То же относится и к причинам хромосомных болезней.

Эксперты ВОЗ используют еще один термин *«медико-экологические факторы»*, оказывающие влияние на риск возникновения и распространения болезней. При этом всю совокупность факторов предлагается разделить на 4 группы:

1. Факторы, характеризующие образ жизни людей, включая их социальное положение.
2. Факторы, характеризующие состояние окружающей среды.
3. Генетические факторы.
4. Факторы, характеризующие качество здравоохранения, качество оказания медико-санитарной помощи населению.

Р. Биглхол с соавторами (1994) употребляет в отношении факторов риска также термин *«причинные факторы»*, подчеркивая, что в развитии заболевания играют роль четыре типа факторов. Все они могут быть необходимыми, но в редких случаях достаточными для того, чтобы вызвать конкретную болезнь или состояние.

Предрасполагающие факторы, такие как возраст, пол и перенесенные в прошлом заболевания, могут привести к состоянию восприимчивости к возбудителю болезни.

Способствующие факторы, например низкий доход, плохое питание, неблагоприятные жилищные условия и неадекватность медицинской помощи, могут содействовать развитию болезни. С другой стороны, способствующими факторами иногда называют обстоятельства, благоприятствующие выздоровлению или сохранению хорошего здоровья.

Ускоряющие факторы, такие как контакт со специфическим возбудителем или вредным для здоровья агентом, могут ассоциироваться с наступлением той или иной болезни или состояния.

Усиливающие факторы, такие как повторный контакт или чрезмерно тяжелая работа, могут усугубить уже начавшееся заболевание.

Таким образом, несмотря на широкое использование, термин «фактор риска» остается весьма неконкретным и требует существенного уточнения. Причины различного толкования термина «фактор риска», вероятнее всего, связаны с тем, что он является не общенаучным, а сленговым понятием, поэтому при анализе специальной литературы, посвященной изучению причинно-следственных связей каких-либо факторов и болезни, следует обращать внимание не на термины (фактор риска или причина), которыми обозначено влияние отдельного фактора, а на конкретную оценку этого влияния.

Используя схему К. Ротмана, можно полагать, что значительная часть факторов риска — это различные составляющие достаточных причин, определяющих риск возникновения и распространения болезней. Кроме того, факторами риска, по-видимому, можно считать не просто составля-

ющие причины, а причины, достаточно удаленные (по времени их воздействия) от конечных причин возникновения заболевания.

Фактор риска — признак или воздействие, увеличивающее вероятность появления болезни или другого определенного исхода.

В связи с вышесказанным лучше всего использовать термин «фактор риска» только в том случае, если известно, что этот фактор причинный, т. е. он увеличивает риск возникновения заболевания.

Если фактор просто указывает, но необязательно несет с собой возрастающий риск, рекомендуется называть его маркером риска.

Маркер риска — признак или воздействие, связанное с повышенной вероятностью определенного исхода, такого, например, как появление болезни.

Пример. Мужчины с низким качеством семенной жидкости более подвержены развитию рака яичек в последующие годы (R. Jacobsen и соавторы, 2000), но этот возрастающий риск, очевидно, не вызван низким качеством их семенной жидкости. В данном случае качество семенной жидкости является маркером риска.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МНОГИХ ПРИЧИН

При одновременном воздействии нескольких причин результирующий риск может быть больше или меньше, чем ожидается при простом суммировании влияния отдельных причин. Если общий результат больше, чем сумма влияний отдельных причин, клиницисты называют это явление синергизмом, а если меньше, то антагонизмом.

На рис. 3 представлены данные опроса жителей в возрасте 50 лет и старше одного из городов по поводу распространенности изжоги у лиц с различными факторами риска. Среди лиц, не имевших факторов риска, изжога встречалась с частотой 14 на 1000 опрошенных лиц. Распространенность этого состояния увеличивалась до 28–52 на 1000 опрошенных, когда факторы риска (регулярное нарушение режима питания, чрезмерное употребление кофе, злоупотребление спиртными напитками) присутствовали по отдельности. Но когда все три фактора действовали одновременно, частота изжоги почти в 2 раза (219 на 1000 опрошенных) превышала суммарную распространенность, связанную с отдельными факторами.

Вне зависимости от того, каким термином обозначаются факторы, определяющие риск возникновения болезней, более важным является понимание концепции множественности (разнообразия и сочетанного действия) этих факторов. Именно эта концепция способствовала выявлению и оценке влияния различных факторов риска (составляющих причин) неинфекционных болезней.

Концепция множественности и взаимосвязи причин позволяет, не дожидаясь выявления абсолютно всех причин возникновения и распростра-

нения болезни, разработать потенциально эффективные программы профилактики различных болезней.

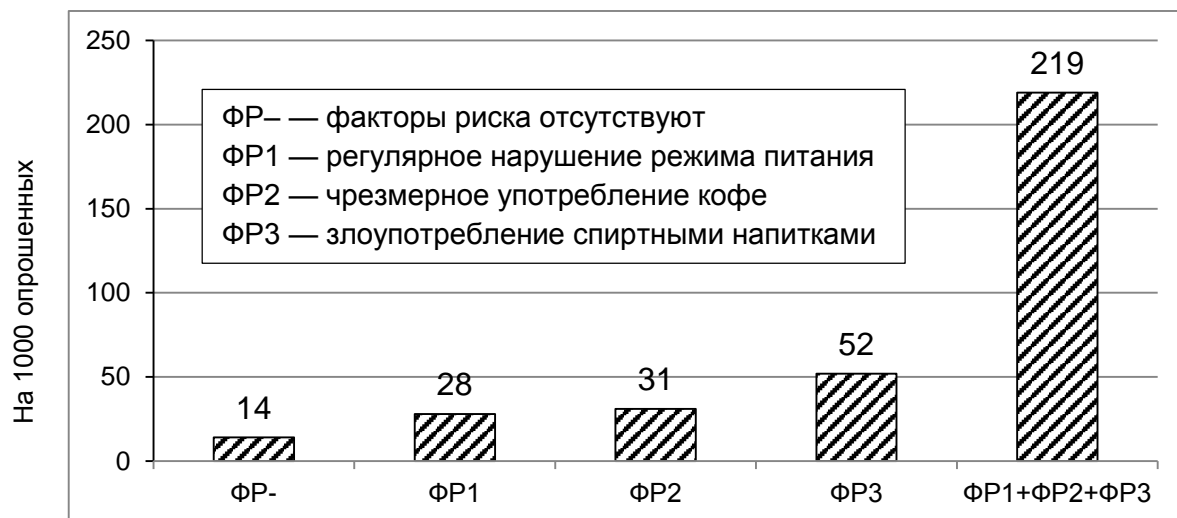


Рис. 3. Распространенность изжоги среди лиц с различными факторами риска

ПРИЧИНЫ, СВЯЗИ, АССОЦИАЦИИ

Связь, ассоциация (или статистическая зависимость) между двумя переменными существует, если вероятность того, что одна переменная случится, будет существовать, а также если величина одной переменной зависит от появления, наличия или величины другой переменной.

Пример. Если 30 % мужчин, работающих за компьютерами, имеют плохое зрение и 30 % мужчин, не работающих за компьютерами, имеют плохое зрение, то работа за компьютерами не влияет на остроту зрения и, таким образом, связи между работой за компьютерами и нарушением зрения нет. Если острота зрения у мужчин, работающих за компьютерами, и мужчин, не работающих за компьютерами, различна, то ассоциация между работой за компьютерами и остротой зрения существует.

Выявление ассоциации обычно основано на сравнениях такого рода. Различие означает наличие ассоциации. Связь между двумя переменными называется положительной, если эти переменные «идут» вместе, т. е. если одно событие, какая-то характеристика или высокие показатели одной переменной связаны с наличием или появлением другого события, характеристики или с высокими показателями второй переменной. Связь считается отрицательной, если переменные «идут» в разных направлениях, например, если наличие одной характеристики связано с отсутствием другой.

Пример. Если известно, что 30 % мужчин женаты, а 40 % мужчин занимаются спортом и занятия спортом не связаны с семейным положением (состояние в браке) (отсутствие ассоциации), то можно ожидать, что 40 % спортивных мужчин будут женатыми, т. е. 40 % от 30 %, или 12 %, мужчин будут одновременно и женаты, и спортивны. Если определить, что

пропорция женатых спортивных мужчин в популяции выше или равна 12 %, то данные критерии (занятия спортом, семейное положение) связаны положительно, а если ниже 12 %, то они связаны отрицательно (или наоборот), т. е. вместе они встречаются реже, чем это можно ожидать.

Ассоциация не обязательно подразумевает причинное взаимоотношение. Ассоциации могут быть артефактами, которые вызваны недостатками методов исследования, или они могут возникать случайно, или их причиной могут быть вмешивающиеся факторы (конфаундинги). Связь может быть в одной группе и не быть в другой или может быть сильнее в одной группе, чем в другой, или может быть в одной группе положительной, а в другой — отрицательной.

ЧАСТОТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ И ДРУГИХ СОСТОЯНИЙ

СТАНДАРТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Для расчета показателей частоты заболевания в первую очередь необходимо определить понятие случая заболевания. Для решения этой задачи целесообразно использовать стандартное определение случая заболевания.

Стандартное эпидемиологическое определение случая представляет собой набор стандартных критериев для решения вопроса о наличии или отсутствии у данного индивидуума определенного заболевания/состояния.

Стандартное эпидемиологическое определение случая обеспечивает единообразную диагностику каждого случая независимо от того, когда или где он возник и кто его выявил; позволяет сравнить количество случаев, возникших в определенное время (в определенном месте) с количеством случаев, возникших в другое время (в другом месте).

Применение стандартного определения эпидемиологического случая позволяет убедиться, что различия, выявленные при сравнении количества случаев (показателей частоты их возникновения) в различных группах населения (на разных территориях, в разные периоды времени), связаны не с различиями в способах диагностики заболеваний, а с действием иных причин, действительно представляющих интерес для эпидемиолога.

Эпидемиологическое определение случая далеко не всегда совпадает с клиническим определением случая, поскольку предназначено не для клинической диагностики и выбора лечения, а для того, чтобы, пропустив все многообразие спектра клинических и лабораторных проявлений данного заболевания через призму определения случая, отделить случаи от неслучаев. Это необходимо для того, чтобы можно было оценить прежде всего частоту возникновения заболеваний как отражение действия причинных факторов и, применяя одно и то же определение случая, сопоставить данные, полученные в различных ситуациях.

Пример эпидемиологического определения случая кори, разработанный ВОЗ. Стандартное определение случая кори: любой пациент, имеющий следующие признаки: лихорадка и макулопапулезная (т. е. невезикулярная) сыпь и кашель, ринит (т. е. насморк) или конъюнктивит (т. е. красные глаза). Лабораторные критерии диагностики эпидемиологического случая: по крайней мере, четырехкратное нарастание титра антител или выделение вируса кори, или наличие специфических коревых IgM антител.

Как видно из этого примера, эпидемиологическое определение случая состоит, как правило, из набора клинических и лабораторных критериев, объединенных в идеале в виде алгоритма, обеспечивающего недвусмысленное применение этих критериев.

Для эпидемиологических целей возникновение случаев заболевания должно быть связано с «популяцией» риска, из которой и происходят случаи. На основании времени пребывания людей в популяции выделяют следующие **типы популяций**:

– *фиксированная популяция* — состав популяции не меняется (например, выжившие после аварии на ЧАЭС);

– *динамическая популяция* — популяция, в которой происходят постоянные количественные изменения (население страны).

Если количество прибывающих и убывающих в популяцию равно, говорят о стабильном состоянии динамической популяции.

При расчете частоты случаев учитывают:

– абсолютное число случаев;

– размер популяции, из которой происходил отбор случаев;

– продолжительность наблюдения за популяцией.

Для простоты сравнения нескольких показателей частоты необходимо проводить расчет на один и тот же размер популяции (например, на 100 000 человек) и за одинаковый промежуток времени (например, 1 год).

Методы (способы) измерения заболеваемости населения относятся к специальным, статистическим методам обработки эпидемиологической информации. Изучение заболеваемости возможно только на основе имеющейся качественной и количественной информации.

Количественные показатели заболеваемости — это основа всех эпидемиологических выводов, в том числе о частоте заболеваний в разных группах населения, риске заболевания людей в этих группах. На основании этих выводов приходят к еще более значимым эпидемиологическим заключениям о причинах, определяющих риск возникновения и распространения той или иной болезни.

Показатели заболеваемости выражаются в абсолютных или относительных величинах.

АБСОЛЮТНЫЕ ЧИСЛА (ВЕЛИЧИНЫ) В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Абсолютные величины — это количество случаев заболеваний, вновь выявленных или существующих на данный момент (период) среди всего населения или отдельной группы лиц на определенной территории.

Любая частота случаев начинается с подсчета абсолютного числа случаев заболевания или любого другого явления (процесса).

Абсолютные числа (величины, показатели) отражают количественную сторону действительности, абсолютные размеры изучаемого явления или процесса.

Абсолютные числа (величины, показатели) характеризуют размер изучаемого явления или процесса *всегда*:

- на определенной территории;
- в определенное время.

Абсолютные числа (величины, показатели) получают на основе непосредственного наблюдения, результаты которого фиксируют в первичных учетных документах, а также на основе определенных расчетов (чаще всего это разность или сумма абсолютных чисел).

Абсолютные величины используются:

- при характеристике общей совокупности (число заболевших, численность населения, общее число врачей в стране и др.);
- оценке редко встречающихся явлений (число особо опасных инфекций, число людей с аномалиями развития).

Абсолютные числа (величины, показатели) не дают представления:

- об интенсивности того или иного явления;
- структуре явления.

Абсолютные величины, как правило, не используют для анализа, поскольку они малопригодны для сравнения. Они используются для расчета относительных величин (показателей).

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ (ВЕЛИЧИНЫ) В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Подсчет числа случаев заболеваний, возникающих среди населения, является обязательным элементом любого вида эпидемиологического исследования. Однако простого подсчета, когда оперируют только абсолютным числом заболеваний, недостаточно. Необходим расчет показателей для того, чтобы оценить риск заболевания в конкретной популяции.

Относительные величины — это интенсивные и экстенсивные показатели, а также используемые реже показатели наглядности и соотношения. Их рассчитывают путем деления отношения абсолютного числа заболевших (числитель) на другую величину (знаменатель), т. е. основание показателя.

Различают следующие **относительные показатели**:

- показатели соотношения;
- показатели доли (удельного веса);
- интенсивные показатели.

Все три показателя рассчитывают по одной и той же формуле:

$$\text{Соотношение, доля, интенсивный показатель} = \frac{X}{Y} \cdot 10^n,$$

где X и Y — сравниваемые величины; 10^n — константа, которая используется для преобразования результата деления в сравнимую величину.

Величина 10^n может быть равной 1, 10, 100, 1000 и так далее в зависимости от значения n .

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СООТНОШЕНИЯМИ, ДОЛЯМИ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ

В случае соотношений — первый тип относительных величин — величины X и Y могут быть полностью независимыми друг от друга. Например, пол людей, посещавших прививочный кабинет, может быть представлен следующим образом: женщины/мужчины.

В данном случае X (количество женщин) не зависит от Y (количество мужчин).

Доля (или экстенсивный показатель) — второй тип относительных величин, используемый с дихотомическими переменными, — является соотношением, в котором X является частью Y . Например, пол людей, посещавших прививочный кабинет, может быть представлен и другим образом: женщины/все или мужчины/все, где «все» — сумма лиц мужского и женского пола.

Экстенсивные показатели, или показатели структуры изучаемого явления, оценивают величину какой-либо структурной части по отношению ко всему явлению. Измеренные части явления называют долями или удельными весами, оценивающими вклад каждой части в общее явление.

При изучении структуры заболеваемости используются различные группировочные признаки, позволяющие делить всех заболевших на группы (структурные части) и создавать таким образом различные структурные распределения определенного, часто одного и того же суммарного числа заболевших.

Значение отдельного экстенсивного показателя, отражающего долю заболевших отдельной группы населения в общей сумме заболевших, принятых за 100 %, определяется риском заболеть (заразиться и заболеть), характерным не только для данной, но и для других групп населения, а также определяется численностью каждой группы населения, входящего в данное распределение заболевших. Именно поэтому величина экстенсивных показателей и их изменение может зависеть с равной вероятностью как от

факторов, присущих отдельной группе населения, так и факторов, влияющих на число заболевших в других группах.

Третий вид относительных величин, используемый с дихотомическими переменными, — это интенсивные показатели. Они представляют собой долю, к которой добавили размерность. Они измеряют частоту возникновения некоторого явления в группе населения в течение промежутка времени.

Основная формула для подсчета интенсивного показателя приведена ниже:

$$I = \frac{A}{N} \cdot 10^n,$$

где I — одна из разновидностей интенсивного показателя; A (или Абс.) — абсолютное число случаев какой-либо болезни в определенной группе населения (группе риска) за данный отрезок времени на данной территории; N — численность той же группы населения (группы риска), среди которого выявлены A случаев указанной болезни за тот же отрезок времени на той же территории; 10^n — размерность показателя, которая может выражаться любым числом: в долях единицы (редко); процентах, т. е. на 100 человек, ‰; промилле на 1000 человек, ‰‰; продецимилле на 10 000 человек, ‰‰‰; просантимилле на 100 000 человек, ‰‰‰‰.

Три важных аспекта этой формулы:

1. Число в знаменателе должно отражать популяцию, в которой возникло число случаев заболевания, представляемое в числителе.
2. Количество заболевших лиц в числителе и население в знаменателе должны быть взяты за один и тот же промежуток времени.
3. Теоретически все лица в знаменателе должны иметь риск заражения, т. е. должны быть восприимчивы к болезни.

В табл. 1 приведены параметры для вычисления наиболее часто используемых показателей.

Таблица 1

Часто используемые показатели распространенности болезней

Показатель	Значение в числителе, x	Значение в знаменателе, y	В пересчете на число в группе риска, 10^n
Показатель инцидентности (заболеваемости)	Число новых случаев указанного заболевания, зарегистрированных в течение данного промежутка времени	Среднее население в течение периода времени	Различно: 10^n , где $n = 2, 3, 4, 5, 6$
Показатель пораженности (показатель первичной очаговости)	Число новых случаев указанного заболевания, зарегистрированных во время вспышки	Население на момент начала вспышки	Различно: 10^n , где $n = 2, 3, 4, 5, 6$

Показатель	Значение в числителе, x	Значение в знаменателе, y	В пересчете на число в группе риска, 10^n
Показатель вторичной пораженности (показатель вторичной очаговости)	Число вторичных случаев заболевания среди лиц, общавшихся с пациентами во время вспышки	Общее число контактных лиц	Различно: 10^n , где $n = 2, 3, 4, 5, 6$
Показатель превалентности на момент времени	Число всех случаев заболевания как старых, так и впервые зарегистрированных по состоянию на определенный момент времени	Численность населения на тот же момент времени	Различно: 10^n , где $n = 2, 3, 4, 5, 6$
Показатель превалентности периода	Число всех случаев заболевания как ранее выявленных, так и впервые зарегистрированных, имеющих в популяции на протяжении конкретного интервала времени (обычно 1 год)	Численность населения на середину временного интервала	Различно: 10^n , где $n = 2, 3, 4, 5, 6$

ПОКАЗАТЕЛЬ ИНЦИДЕНТНОСТИ (ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ)

Для описания распространенности заболевания среди населения или вероятности (риска) его появления используются **показатели заболеваемости, или инцидентности** (I — incidence). Показатели заболеваемости могут быть даны по возрасту, полу, профессии, расе и другим характеристикам конкретной описываемой группы населения.

С их помощью измеряют и сравнивают частоту и распространенность заболевания в различных группах населения. Сравнение становится возможным, т. к. при вычислении показателей делается поправка на различие в размерах групп. Показатель заболеваемости оценивает **вероятность** (или **риск**, что в данном случае одно и то же) заболевания в группе населения за некоторый промежуток времени. Показатель заболеваемости является мерой риска. В случае, когда заболеваемость в одной группе населения выше, чем в другой, говорят, что при прочих равных условиях в первой группе риск заболевания выше, чем во второй. Другими словами, первая группа является группой повышенного риска по отношению ко второй группе. Показатель заболеваемости (зачастую называемый просто заболеваемостью) есть мера частоты, с которой случаи заболевания возникают в группе населения в течение промежутка времени.

Показатель заболеваемости I рассчитывается как отношение числа впервые зарегистрированных случаев заболевания за какой-либо промежуток времени к величине всей группы населения (риска), умноженной на 10^n :

$$I = \frac{A}{N} \cdot 10^n,$$

где A — число новых случаев болезни (число заболевших), выявленных в определенной группе населения (группе риска) за данный период времени на данной территории; N — численность той же группы населения (группы риска), в которой было выявлено A пациентов; 10^n — размерность, та же, что и для остальных интенсивных показателей.

Числитель показателя заболеваемости должен быть равен числу новых случаев заболевания, возникших или зарегистрированных за указанный период времени. В числитель не должны входить ранее выявленные случаи.

В знаменателе указан размер группы риска. Это означает, что лица, включенные в знаменатель, имели возможность заболеть в течение указанного промежутка времени. К сожалению, без проведения специального исследования из имеющихся данных по населению невозможно выявить и исключить лиц, не восприимчивых к заболеванию. На практике обычно используют данные переписи населения или расчетную величину населения на середину рассматриваемого промежутка времени. В случае, когда изучаемая группа населения мала и могут быть учтены все ее представители, как например в случае анализа вспышки заболеваний среди жителей дома престарелых, в знаменателе должны быть использованы точные данные.

Значение в знаменателе должно представлять группу населения, в которой возникли случаи заболевания, приведенные в числителе. При проведении эпидемиологического надзора группа населения, помещаемая в знаменатель, обычно выбирается исходя из административного или геополитического деления (например, страна в целом, область, район и т. п.). Однако группа людей может объединяться по другим признакам, например, по принадлежности к организации (работник компании X), наличию общего события (перенес в детстве облучение щитовидной железы) или по другим характеристикам, которые выделяют группу населения, помещаемую в числитель.

В зависимости от обстоятельств наиболее подходящим значением в знаменателе будет:

- средний размер группы населения за промежутки времени;
- размер группы населения (либо всей, либо подвергающейся риску) по состоянию на середину временного интервала;
- размер группы населения по состоянию на начало промежутка времени.

Для 10^n может использоваться любое значение n . Для большинства заболеваний, подлежащих обязательной регистрации, в качестве 10^n традиционно используется 100 000 (10^5). В других случаях значение для 10^n выбирается таким образом, что наименьший вычисленный показатель

представляет собой небольшое целое число (например, 4,2/100, а не 0,42/1000; 9,6/100 000, а не 0,96/1 000 000). Из-за того, что допустимы любые значения n , исследователь должен ясно указывать используемое значение. В таблице, использующей значение 10^n , исследователь должен или указать «Показатель на 100 000» в начале каждого столбца, в котором приводятся показатели, или указать «/1000» после каждого приведенного показателя.

Показатели подразумевают изменение здоровья населения во времени. В случае показателя заболеваемости изменение происходит из здорового состояния в больное. Период времени должен быть обязательно указан. Для целей надзора наиболее распространенным используемым периодом является календарный год, но может использоваться любой интервал, главное, указать его границы.

Показатель заболеваемости (инцидентности) отражает:

- частоту вновь выявленных случаев данной болезни в какой-либо группе населения (группе риска) за данный период (момент) времени на данной территории;
- средний риск (вероятность) заболеть (но не быть больным) данной болезнью в той же группе, за то же время, на той же территории;
- долю заболевших (новых случаев) в той же группе, за то же время, на той же территории.

Кумулятивный показатель инцидентности (заболеваемости)

Если в знаменателе находится размер группы населения в начале периода времени, то такой показатель иногда называется **кумулятивной или накопленной заболеваемостью**. Этот показатель будет одновременно и долей, т. к. лица, входящие в числитель, включены и в знаменатель. Она представляет собой меру вероятности или риска заболевания, т. е. долю населения, которая заболеет в указанный период времени. Таким образом, кумулятивный показатель заболеваемости подобен такому показателю, как скорость, которая измеряется в километрах в час. Он показывает, насколько быстро люди заболевают при измерении скорости появления заболеваний в человеко-годах. Этот показатель зависит от периода времени, в течение которого популяция изучалась. Ограничение его использования: не может быть точно рассчитан для открытой популяции, т. к. должно быть известно, сколько здоровых было в начале исследования.

Показатель превалентности (болезненности, распространенности)

Распространенность (синонимы: превалентность или болезненность) — это частота распространения заболевания (признака) на какой-либо момент времени (показатель превалентности на момент времени —

PRM) или в течение указанного промежутка времени (показатель превалентности за период времени — *PRP*).

Формула для расчета:

$$PRM (PRP) = \frac{A}{N} \cdot 10^n,$$

где *A* — все зарегистрированные, т. е. вновь выявленные и выявленные ранее случаи болезни в группе риска на данный момент (для *PRM*) или период (для *PRP*) времени на данной территории; *N* — численность группы риска в данный момент (для *PRM*) или период (для *PRP*); 10^n — размерность, та же, что и для остальных интенсивных показателей.

Для очень распространенных событий 10^n обычно принимают равным 10 или 100. В случае редких явлений, как например для большинства инфекционных заболеваний, 10^n принимают равным 1000, 100 000 или даже 1 000 000.

Распространенный означает часто встречающийся, отсюда термин «распространенность» в эпидемиологическом смысле означает оценку встречаемости среди населения данной болезни в определенное время. При этом измерение распространенности предусматривает учет всех зарегистрированных случаев болезни независимо от даты их возникновения, выздоровления или смерти.

Количество заболевших в группе населения постоянно изменяется. Иногда требуется показать, насколько заболевание распространено в группе населения на определенный момент времени, с тем, чтобы получить что-то вроде моментального снимка группы населения по отношению к этому заболеванию. В этом случае используется показатель, называемый превалентность (от англ. prevalence — распространенность) на момент времени. Числителем в данном показателе является число лиц, у которых имеется конкретное заболевание или признак на указанный момент времени. Превалентность на момент времени не является показателем заболеваемости, т. к. в числитель входят только лица, больные на данный момент времени (обычно по состоянию на какую-либо дату).

Иногда нужно найти, насколько велика распространенность конкретного заболевания среди группы населения за более длинный период времени. В этом случае рассчитывают превалентность периода. Числителем в этом показателе является число лиц, у которых имеется конкретное заболевание или признак в любой момент времени в пределах данного интервала. Таким интервалом может быть неделя, месяц, год, десятилетие или любой другой указанный промежуток времени.

Необходимость измерения заболеваемости с помощью этого показателя определяется желанием оценить встречаемость (распространенность) данной болезни среди определенного населения в данный момент времени (чаще всего день) или за более продолжительный период (неделя, месяц, год и т. п.).

Как следует из формулы, числитель показателя превалентности момента (*PRM*) составляет число всех случаев болезни, выявленных в обществе на данный момент времени независимо от даты возникновения болезни. В числителе показателя превалентности периода (*PRP*) — численность всех лиц, имеющих заболевание в течение определенного периода времени, т. е. учитываются все случаи болезни, если они уже были на начало периода, возникли или закончились выздоровлением или смертью в любой день до конца периода. Таким образом, показатель превалентности отличается от показателя инцидентности только числителем. Размерность показателя заболеваемости, также как и инцидентности, может быть любой — от процентов до просантимилле.

Показатель превалентности отражает:

- частоту всех зарегистрированных (новых и выявленных ранее) случаев болезни в определенной группе населения на данный момент или за данный промежуток времени;

- средний риск (вероятность) быть больным (болеть) для каждого лица, относящегося к определенной группе населения на данный момент или за данный промежуток времени;

- долю болеющих в определенной группе населения на данный момент или за данный промежуток времени.

Как и любые величины заболеваемости, показатель превалентности отражает влияние на него объективных и субъективных факторов. Однако среди объективных факторов следует выделить продолжительность болезни, которая влияет только на величину показателя превалентности, никак не сказываясь на величине инцидентности. Чем больше время заболевания, тем больше показатель превалентности по сравнению с показателем инцидентности, и, наоборот, чем быстрее заканчиваются случаи болезни выздоровлением или смертью, тем меньше превалентность отличается от инцидентности.

В свою очередь продолжительность болезни зависит:

- от особенностей клинического течения данной болезни у лиц из определенных групп (с учетом пола, возраста, национальности и т. д.);

- качества и эффективности оказания медицинской помощи населению (ее доступность, качество лечения и т. д.).

На некоторых территориях превалентность и инцидентность в значительной мере могут зависеть от миграции населения, а именно от состояния здоровья и количества прибывающих и убывающих лиц. Если, например, среди приезжающих преобладают люди, восприимчивые к данному заболеванию, то это может увеличить риск инцидентности, а следовательно, превалентности. Если среди прибывающих (убывающих) есть заболевшие (чаще это хронические формы болезни), то это не изменит показателя инцидентности, но увеличит или соответственно уменьшит показатель превалентности.

Следовательно, показатель превалентности менее, чем показатель инцидентности, пригоден для выявления причин возникновения болезни. Однако он крайне важен, в частности, для определения потребности населения в медицинской помощи, что необходимо для организации и планирования работы системы здравоохранения.

Показатель превалентности особенно важен для оценки распространенности болезней:

- начало которых установить трудно;
- медленно развивающихся;
- начинающихся хотя и остро, но с затяжным, хроническим течением, рецидивами и осложнениями.

При таких болезнях различие показателей превалентности, например, в разных странах, является одним из свидетельств соответствующего качества и эффективности работы существующих систем здравоохранения.

Показатель превалентности используется не только для измерения распространенности болезни, но и для оценки распространенности какого-либо симптома, признака болезни. В этом случае в числителе будет численность лиц, имеющих в данное время соответствующий признак.

Формула для указания степени распространенности какого-либо признака (например, курения) следующая:

$$P = \frac{A}{N} \cdot 10^n,$$

где P — распространенность; A — число лиц, обладающих конкретным признаком; N — численность группы населения.

Оценка превалентности признака особо важна в тех случаях, когда выявить достаточно специфичные признаки болезни легче, чем поставить точный диагноз. Например, результаты измерения частоты спленомегалии (легко диагностируемый симптом малярии) используют для заключения о распространенности малярии на различных территориях и их классификации по степени риска заболеть малярией.

Плотность инцидентности (ПОКАЗАТЕЛЬ ЧЕЛОВЕК-ВРЕМЯ/ЧЕЛОВЕКО-ГОДЫ)

Показатель инцидентности человек-время (плотности инцидентности — PtR) редко используется в рутинной эпидемиологической деятельности и специально разработан для статистической обработки результатов проспективных эпидемиологических исследований. Он отвечает на вопрос, с какой скоростью в популяции развивается заболевание (скорость возникновения новых случаев изучаемого заболевания в популяции).

Показатель человек-время наиболее точно измеряет частоту (риск) возникновения новых случаев заболевания в группе риска, поскольку он

учитывает время риска каждого лица этой группы за определенный период времени.

В таких исследованиях за первоначально здоровыми людьми, составляющими группу риска, устанавливается длительное (как правило, несколько лет) наблюдение для своевременного выявления заболевших. Определенное число лиц остается здоровым весь период наблюдения, а часть выбывает через различные промежутки времени от начала исследования по причине болезни или другим обстоятельствам. Таким образом, для отдельных лиц из группы риска время, в течение которого они подвергались риску заболеть, оказывается разным. Обычный показатель инцидентности I не учитывает этого факта и поэтому недостаточно точно измеряет средний риск заболеть каждого лица, входящего в группу риска. Преодолеть неточность показателя инцидентности позволяет показатель человек-время, для чего в его знаменатель вводится величина, именуемая числом человеко-лет наблюдения.

В числителе стоит число новых случаев заболевания, встречающихся в группе населения на протяжении какого-либо промежутка времени, в знаменателе — сумма длительностей риска заболевания каждого лица в данной группе населения. Сумма длительностей риска — это время риска, или человеко-годы. Время риска может рассчитываться как произведение средней численности исследуемой группы на продолжительность периода наблюдения или для каждого участника индивидуально, затем все периоды суммируются.

Формула расчета следующая:

$$PtR = \frac{A}{N} \cdot 10^n,$$

где PtR — плотность инцидентности; A — число новых случаев болезни в группе риска за период наблюдения; N — число человеко-лет наблюдения.

Знаменатель показателя человек-время суммируется из времени риска каждого отдельного члена группы риска с учетом времени (дат) выбывания отдельных лиц из исследования по поводу изучаемой болезни или по иным причинам. Время выражается чаще всего в годах, реже в месяцах, хотя принципиального значения интервал времени не имеет.

Так как простой показатель инцидентности не учитывает выбывших из исследования, он значительно менее точно оценивает риск заболеть данной болезнью. Нередко при длительном наблюдении не удается учесть время риска каждого лица и точно рассчитать показатель человек-время. В таких случаях можно ограничиться расчетом показателя инцидентности, но в знаменатель следует внести не численность группы на начало исследования, а среднюю ее величину от начала до окончания наблюдения.

ПОКАЗАТЕЛИ ПОРАЖЕННОСТИ

Показатель первичной пораженности (показатель первичной очаговости) представляет собой разновидность показателя заболеваемости и отражает риск поражения или риск заболевания в узкой группе населения, за которой наблюдали в течение ограниченного периода времени, как это бывает, например, во время вспышек. Обычно показатель пораженности выражается в процентах, так что 10^n равно 100 (процент пораженности).

Для конкретной группы населения, подверженной риску заражения в течение обычно *ограниченного* периода времени, показатель пораженности рассчитывается следующим образом:

$$\text{Показатель пораженности} = \frac{A}{N} \cdot 10^n,$$

где A — число новых случаев в группе населения; N — группа риска.

Показатель пораженности является одновременно и долей, т. к. лица, включенные в числитель, входят составной частью в знаменатель. Показатель пораженности есть мера вероятности или риска заболевания.

Показателем вторичной пораженности (показатель вторичной очаговости) называется доля заболевших среди контактных лиц. Чтобы подсчитать общее число контактных лиц в семьях, обычно из общего числа членов этих семей вычитают число первичных случаев.

ПОКАЗАТЕЛИ СМЕРТНОСТИ

Вариантом событий, описываемым инцидентностью, является **смертность** — частота смертельных исходов в популяции. Помимо общей смертности (от всех причин) вычисляют показатели смертности от отдельных причин. В сумме смертность от отдельных причин соответствует общей смертности.

Общая смертность складывается из смертностей от отдельных болезней. Это называют **показателем структуры смертности** населения. Показатель смертности от отдельной болезни относится к популяции и отражает значение отдельных болезней для общественного здоровья.

Общий показатель смертности показывает частоту возникновения смертельных случаев в определенной группе населения в течение указанного промежутка времени. Он рассчитывается следующим образом:

$$\text{Показатель смертности} = \frac{A}{N} \cdot 10^n,$$

где A — количество смертей в данный промежуток времени; N — размер группы, в которой зарегистрированы смерти.

Если показатели смертности рассчитываются на основании данных официальной статистики (свидетельства о смерти), в знаменателе чаще

всего ставят число жителей по состоянию на середину временного интервала. В табл. 2 приведены параметры для расчета часто используемых показателей смертности.

Таблица 2

Часто используемые показатели смертности

Показатели	Числитель, x	Знаменатель, y	Размер группы риска, 10^n
Общий показатель смертности	Общее число смертельных случаев, зарегистрированных в течение данного промежутка времени	Население на середине временного интервала	1000 или 100 000
Показатель смертности от конкретной болезни	Число смертей, приписываемое конкретной причине, в течение данного временного интервала	Население на середине временного интервала	100 000
Показатель неонатальной смертности	Число смертей среди новорожденных в возрасте до 28 дней в течение данного временного интервала	Число живорожденных в течение того же временного интервала	1000
Показатель постнеонатальной смертности	Число смертей среди лиц в возрасте от 28 дней до 1 года в течение данного временного интервала	Число живорожденных в течение того же временного интервала	1000
Показатель младенческой смертности	Число смертей среди лиц в возрасте до года в течение данного временного интервала	Число живорожденных в течение того же временного интервала	1000
Показатель материнской смертности	Число смертей, приписываемых причинам, связанным с беременностью, в течение данного временного интервала	Число живорожденных в течение того же временного интервала	100 000
Летальность	Число смертей, приписываемое конкретной причине, в течение данного временного интервала	Число новых случаев этого заболевания, зарегистрированных в течение того же временного интервала	100

Общий показатель смертности представляет собой показатель смертности, учитывающий смерти в группе населения по всем причинам. В качестве 10^n используются 1000 или 100 000.

Показатель смертности от конкретной причины — это показатель, в числителе которого стоит число смертей, приписываемое конкретной причине. В знаменателе остается размер группы населения на средний момент временного интервала. В качестве 10^n используется 100 000.

Показатель младенческой смертности является наиболее часто используемой мерой сравнения уровня здравоохранения в различных стра-

нах. В числителе стоит число смертей среди детей в возрасте до 1 года, зарегистрированных в течение данного временного интервала, обычно календарного года. В знаменателе стоит число живорожденных, зарегистрированных в течение того же промежутка времени. Показатель младенческой смертности обычно выражается в виде количества смертей на 1000 живорожденных.

Показатель неонатальной смертности. Неонатальный период определяется как период от рождения до 28-го дня (с 1-го по 27-й день жизни включительно). В числителе показателя стоит число смертей среди детей в возрасте до 28 дней в течение данного временного интервала. В знаменателе стоит число живых новорожденных, зарегистрированных в течение того же периода, как это было в случае показателя младенческой смертности. Показатель неонатальной смертности обычно выражается в количестве смертей на 1000 новорожденных.

Показатель постнеонатальной смертности. Постнеонатальный период определяется как период от 28-го дня жизни до 1 года (не включая 1 год). В числителе стоит число смертей среди детей в возрасте от 28-го дня до 1 года в течение данного временного интервала. В знаменателе стоит число живорожденных, зарегистрированных в течение того же периода. Показатель постнеонатальной смертности обычно выражается в количестве смертей на 1000 живорожденных.

Показатель материнской смертности используется для того, чтобы показать, как часто беременность заканчивается летально. В числителе стоит число смертей, приписанных причинам, связанным с беременностью, в течение данного временного интервала. В знаменателе стоит число живорожденных, зарегистрированных в течение этого интервала. Из-за того, что материнская смертность гораздо менее распространена, чем младенческая смертность, показатель материнской смертности выражается в количестве смертей на 100 000 живых новорожденных.

Летальность в отличие от смертности — экстенсивный показатель, является долей. Под показателем летальности понимают долю умерших от общего числа заболевших.

$$\text{Летальность} = \frac{A}{N} \cdot 10^n,$$

где A — число смертей среди заболевших; N — число заболевших.

Летальность — это частота смертельных исходов в группе больных данной болезнью. Обычно показатель летальности вычисляется для острых состояний, поскольку они ограничены во времени, или для групп заболевших, находящихся на стационарном лечении. Летальность следует вычислять по отношению к числу заболевших, но иногда ее вычисляют для заболевших, поступивших на стационарное лечение.

Пример. Такая болезнь, как бешенство, характеризуется высокой летальностью, но низкой смертностью. От бешенства умирают все инфицированные, но количество смертей от этой болезни в год невелико. И наоборот, при гриппе А имеется низкий показатель летальности (подавляющее большинство заболевших выживает), но высокий показатель смертности.

ТИПЫ ДАННЫХ

Целью большинства исследований является сбор данных, на основании которых впоследствии получают информацию о каком-либо предмете исследования. Обычно данные основываются на наблюдениях одной или нескольких переменных. Переменная — это количественный показатель, способный изменяться. Переменные могут включать заболеваемость, структуру, а также пол, возраст и т. д. Первое, что необходимо четко уяснить, это то, какой тип данных принимает каждая переменная. Каждая переменная и результирующие показатели будут принимать один из двух типов: категориальный (качественный) или числовой (количественный).

Категориальные (качественные) переменные подразделяются на номинальные и порядковые. Номинальные переменные содержат неупорядоченные категории (имеют только названия). Например, группа крови, семейное положение, территория проживания и т. д. Порядковым (ранговым, ординальным) переменным присуща определенная степень упорядоченности, и они характеризуются определенными уровнями и градациями. Например, качество жизни (высокое, среднее, низкое), эффективность профилактических мероприятий (высокая, низкая), группы здоровья детей (первая, вторая, третья и т. д.) и т. п.

Категориальные переменные могут быть бинарными или дихотомическими. Например, симптом имеется/не имеется, заболевание имеется/не имеется.

Числовые (количественные) переменные имеют определенную числовую величину (значение). Числовые переменные подразделяются на дискретные и непрерывные. Дискретные переменные могут принимать только определенные числовые значения. Например, число заболеваний острыми респираторными инфекциями у пациента в течение года, количество посещений врача в год. Непрерывные переменные — это переменные, которые принимают бесконечное число значений в пределах определенного интервала. Например, показатели заболеваемости, вес, рост и т. д.

ГИПОТЕЗЫ В НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Изучение эффективности медицинских вмешательств в профилактику, диагностику, лечение всегда предполагает формулирование статистической гипотезы, которая дает описание ожидаемых результатов исследования, с которыми сравниваются наблюдаемые.

Статистическая гипотеза — это предположение о свойствах случайных величин или событий, которое мы хотим проверить по имеющимся данным. От простого предположения гипотеза отличается рядом признаков. К ним относят: соответствие фактам, на основе которых и для обоснования которых она создана, проверяемость, приложимость к возможно более широкому кругу явлений, относительная простота. В гипотезе органически сливаются два момента: выдвижение некоторого положения и последующее логическое и практическое доказательство.

В статистических исследованиях различают нулевую (H_0) и альтернативную (H_1) гипотезы.

Нулевая гипотеза — это гипотеза о том, что две совокупности, которые сравниваются по одному или нескольким признакам, не отличаются. При этом предполагают, что действительное различие сравниваемых величин равно нулю, а выявленное по данным отличие от нуля несет случайный характер.

Пример нулевой гипотезы: различия в показателях заболеваемости острыми респираторными инфекциями в двух дошкольных учреждениях не связаны с количественным составом групп детей в этих учреждениях.

Другое проверяемое предположение называется **конкурирующей (альтернативной) гипотезой**. *Пример альтернативной гипотезы:* для упомянутого выше примера гипотезы H_0 одна из возможных альтернатив H_1 будет определена так: уровни заболеваемости острыми респираторными инфекциями в двух дошкольных учреждениях различны, и это различие определяется влиянием неслучайных факторов, например, различной наполняемостью групп детей в этих учреждениях.

Выдвинутая гипотеза может быть правильной или неправильной, поэтому возникает необходимость проверить ее. Так как проверку производят статистическими методами, то данная проверка называется статистической.

При проверке статистических гипотез возможны ошибки (ошибочные суждения) двух видов:

– можно отвергнуть нулевую гипотезу, когда она на самом деле верна (так называемая ошибка 1-го рода);

– можно принять нулевую гипотезу, когда она на самом деле не верна (так называемая ошибка 2-го рода).

Альтернативные гипотезы принимаются тогда и только тогда, когда опровергается нулевая гипотеза. Это бывает в случаях, когда различия, скажем, в средних арифметических экспериментальной и контрольной групп настолько значимы (статистически достоверны), что риск ошибки отвергнуть нулевую гипотезу и принять альтернативную не превышает одного из трех принятых уровней значимости статистического вывода:

- первый уровень — 5 % ($p = 0,05$) — допускается риск ошибки в выводе в пяти случаях из ста теоретически возможных таких же экспериментов при строго случайном отборе испытуемых для каждого эксперимента;
- второй уровень — 1 % ($p = 0,01$) — допускается риск ошибиться только в одном случае из ста;
- третий уровень — 0,1 % ($p = 0,001$) — допускается риск ошибиться только в одном случае из тысячи.

Последний уровень значимости предъявляет наиболее высокие требования к обоснованию достоверности результатов эксперимента.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА ВЫБОРКИ

Для определения истинной распространенности заболеваний (или каких-либо других состояний, связанных со здоровьем, применением профилактических и лечебно-диагностических вмешательств) необходимо оценивать не только данные официальной регистрации, которые формируются преимущественно по обращаемости населения за медицинской помощью, но и данные так называемой скрытой заболеваемости. Это связано с тем, что обращаемость зависит от множества факторов, таких как развитие инфраструктуры и медицинской помощи, ее доступность, общая и медицинская культура, привычки, обычаи и менталитет населения, влияющие на его медицинскую активность.

Однако специальные сплошные обследования населения обычно трудоемки и связаны со значительными финансовыми и временными затратами, поэтому в качестве наиболее рационального варианта изучения истинной заболеваемости используют выборочные обследования. Если выборка обладает достаточной статистической мощностью и анализ выполнен корректно, то полученные выводы могут быть экстраполированы на всю генеральную совокупность, подвергавшуюся данному медицинскому вмешательству.

Одним из важных этапов выборочного популяционного исследования является расчет необходимого объема (размера) выборки. От рационального определения необходимого числа наблюдений при проведении выборочного изучения заболеваемости в значительной мере зависит объективность полученных данных, а также потребность в силах и средствах, необходимых для его осуществления.

Необходимый и достаточный объем выборки может быть определен по формулам, номограммам, с помощью таблиц, а также с использованием компьютерных программ.

Для изучения заболеваемости наиболее часто формируют простую случайную выборку. При этом любая единица выборки имеет равные шансы быть отобранной с помощью жребия, специальных таблиц или компьютерного генератора случайных чисел. Необходимый объем выборки или

выборочной совокупности может быть определен на основании следующей формулы:

$$n = \frac{p \cdot q \cdot 1,96^2}{E^2},$$

где n — численность выборочной совокупности (объем, размер выборки); p — частота изучаемого признака в популяции (чаще выражается в %); q — частота альтернативного признака, т. е. его отсутствие в популяции ($100 - p$); E — ошибка выборки; 1,96 — коэффициент, который свидетельствует о принятом 95%-ном доверительном интервале оценки показателя, т. е. о том, что предполагаемая величина заболеваемости будет определена с 95%-ной вероятностью.

Таким образом, объем выборки зависит от распространенности изучаемого явления (болезни), допускаемой точности вычисляемых показателей, а также от особенностей организации исследования. Следовательно, для определения необходимого объема выборки изначально надо знать показатель распространенности болезни. На первый взгляд проблема выглядит парадоксально, т. к. далеко не всегда исходный уровень заболеваемости известен, ведь именно его и требуется в конечном итоге определить. Существует три способа решения данной проблемы: получение ориентировочных данных при помощи предварительного пробного исследования; использование данных, опубликованных в научной литературе; принятие максимального возможного значения распространенности и его альтернативного параметра, т. е. 0,5, или 50 %. В последнем случае численность выборки, как правило, будет неоправданно завышена, и использовать данный способ приходится лишь при отсутствии данных пробного исследования или сведений из литературы.

Величина ошибки выборки часто определяется произвольно по усмотрению исследователя. Не рекомендуется принимать ошибку выборки выше 5 % (в абсолютном значении). А. В. Чаклин с соавторами (1990) полагает, что величина ошибки выборки не должна превышать 25 % от величины предполагаемого показателя распространенности.

Пример расчета минимального объема простой случайной выборки, необходимого для оценки частоты применения β -адреноблокаторов в качестве антигипертензивных препаратов. По данным научной литературы, в одном из регионов мира β -адреноблокаторы в структуре антигипертензивных препаратов составляли 18,9 %. Ошибку выборки определим в 4 %. Подставим значения в формулу:

$$n = \frac{18,9 \cdot 81,1 \cdot 1,96^2}{4^2} = 368.$$

Таким образом, для оценки частоты применения β -адреноблокаторов при заданных параметрах ее вероятной величины, базирующейся на сведе-

ниях научной литературы, потребуется отобрать 368 человек из популяции населения, принимающего антигипертензивные препараты (генеральная совокупность).

Для формирования выборочной совокупности (выборки) существуют и другие более сложные способы: стратифицированный, кластерный, многоступенчатый, комбинированный.

Стратифицированный способ формирования выборки предполагает разделение генеральной совокупности (всего населения) на классы, именуемые слоями (стратами), в зависимости от изучаемых характеристик: возраста, пола и т. д. После этого из каждого слоя отбирается простая случайная выборка с одинаковой или специально рассчитанной (для каждого слоя) выборочной долей. В результате этих действий достигается лучшая представительность возрастно-половой структуры населения, попавшего в выборку, по отношению ко всему населению (генеральной совокупности).

При кластерном (или гнездовом) способе формирования выборки всю совокупность предварительно разделяют на кластеры (группы), состоящие из однородных единиц (например, по географическому принципу). Затем производят случайную выборку кластеров и в выбранных кластерах проводят сплошное обследование всех единиц. Например, измерение артериального давления у всех жителей нескольких отобранных деревень в сельском районе.

Многоступенчатая выборка формируется с применением процедуры поэтапного отбора объектов исследования. При этом совокупность объектов, отобранных на предыдущем этапе (ступени), становится исходной для отбора на следующем. Соответственно, различают единицы отбора первой ступени (первичные единицы), единицы отбора второй ступени (вторичные единицы) и т. д. Объекты самой нижней ступени, с которых ведется непосредственный сбор информации, называются единицами наблюдения.

В заключение следует подчеркнуть, что усложнение исследования, включение в него дополнительных задач всегда влечет за собой увеличение объема выборки.

ДОВЕРИТЕЛЬНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

При оценке различий между группами на основании отклонения/неотклонения нулевой гипотезы можно получить только качественный результат: либо признать, что различия являются статистически значимыми, либо нет. Количественная оценка различий в данном случае не проводится. Критерием, который дополняет и даже заменяет качественное суждение (значимо/незначимо), является доверительный интервал. Из теории статистики известно, что истинное среднее в 95 % случаев лежит на расстоянии не больше двух ошибок среднего от выборочного среднего. Промежуток длиной в четыре ошибки среднего — это и есть 95%-ный довери-

тельный интервал. Смысл доверительного интервала состоит в том, что, не зная точно, чему равна некоторая величина, можно указать интервал, в котором она находится (с заданной вероятностью). Доверительный интервал можно использовать вместо обычных критериев значимости.

Доверительный интервал (*CI* — confidence intervals) — это диапазон, в котором находятся истинные средние значения в генеральной совокупности. Доверительный интервал является одним из вариантов интервальных оценок, используемых в статистике, который рассчитывается для заданного уровня значимости.

Если известна величина дисперсии σ^2 генеральной совокупности данных, для расчета границ доверительного интервала (доверительных пределов) может быть использована *Z*-оценка, которая основывается на нормальном распределении.

Для определения границ доверительного интервала, при условии, что известно среднее квадратическое отклонение генеральной совокупности, применяют формулу:

$$CI_1 = X - Z_{\frac{\alpha}{2}} \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}},$$
$$CI_2 = X + Z_{\frac{\alpha}{2}} \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}},$$

где CI_1 — нижняя граница доверительного интервала; CI_2 — верхняя граница доверительного интервала; X — математическое ожидание выборки; α — уровень статистической значимости; $Z_{\alpha/2}$ — *Z*-оценка для уровня статистической значимости $\alpha/2$; σ — среднее квадратическое отклонение генеральной совокупности; n — количество наблюдений в выборке (σ/\sqrt{n} является стандартной ошибкой).

Таким образом, доверительный интервал для уровня статистической значимости α можно записать в виде:

$$CI = X \pm Z_{\frac{\alpha}{2}} \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}}.$$

Пример: выборка насчитывает 35 наблюдений, математическое ожидание выборки равняется 20, а среднее квадратическое отклонение генеральной совокупности составляет 11. Для уровня значимости $\alpha = 5\%$ *Z*-оценка $Z_{\alpha/2} = 1,96$.

В этом случае нижняя и верхняя граница доверительного интервала составят:

$$CI_1 = 20 - 1,96 \cdot \frac{11}{\sqrt{35}} = 16,36,$$
$$CI_2 = 20 + 1,96 \cdot \frac{11}{\sqrt{35}} = 23,64.$$

Сам доверительный интервал может быть записан в виде: $20 \pm 3,64$.

Таким образом, мы можем утверждать, что с вероятностью 95 % математическое ожидание генеральной совокупности попадет в диапазон от 16,36 до 23,64.

Доверительный интервал особенно уместен для разницы в средних значениях между группами.

При помощи доверительного интервала можно проверять статистические гипотезы. Если доверительный интервал пересекает нулевое значение, то нулевая гипотеза, предполагающая, что группы не различаются по изучаемому параметру, верна.

ХИ-КВАДРАТ ПИРСОНА

Критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2) является одним из самых популярных статистических критериев для анализа *качественных* данных (номинальных, порядковых, ранговых), анализа частот.

Условия применения статистического критерия χ^2 :

1. Тип данных: параметры должны быть качественными целночисленными частотами, измеренными по номинальной шкале (например, тип диагноза), бинарными (пол: мужской/женский, наличие или отсутствие заболевания), порядковыми (степень артериальной гипертензии).

2. Общее количество наблюдений должно быть более 20.

3. Ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе, должна быть более 5, если ожидаемое явление принимает значение менее 5, то необходимо использовать точный Критерий Фишера.

4. Для четырехпольных таблиц (2×2): если ожидаемое значение принимает значение менее 10 (а именно $5 < x < 10$), необходим расчет поправки Йетса таблиц сопряженности.

5. Сравнимые частоты должны быть примерно одного размера.

6. Сопоставляемые группы должны быть независимыми (т. е. единицы наблюдения в них разные в отличие от связанных групп, анализирующих изменения у одних и тех же единиц наблюдений до и после вмешательства). Для таких ситуаций существует отдельный тест МакНемара.

Критерий χ^2 используется прежде всего для анализа таблиц сопряженности, в которых учитывается совместное влияние фактора на исход. Таблицы сопряженности могут принимать различные формы. Один из вариантов таблицы сопряженности представлен в табл. 3.

Таблица 3

Таблица сопряженности

Фактор риска	Исход		Всего
	есть	нет	
Есть	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
Нет	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
<i>Всего</i>	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d = N</i>

Пример: расчет критерия χ^2 на примере исследования влияния употребления растворимого кофе на возникновение бессонницы.

В рамках исследования типа «случай-контроль» были отобраны две группы исследуемых. В первую группу вошли 70 человек, ежедневно употребляющих растворимый кофе в дозе 7 чайных ложек и более. Во вторую группу вошли 80 человек такого же возраста, пола и социального уровня (прочие систематические ошибки случайны), которые не употребляли растворимый кофе. В первой группе бессонница отмечалась у 40 человек, во второй — у 32 человек. Соответственно, бессонница отсутствовала в первой группе у 30 человек ($70 - 40 = 30$), а во второй группе нормальный сон отмечался у 48 человек ($80 - 32 = 48$). Данные представлены в таблице сопряженности (табл. 4).

Таблица 4

Изучение связи между употреблением кофе и бессонницей

Изучаемые группы	Бессонница		Всего
	есть	нет	
Употребляют кофе	40	30	70
Не употребляют кофе	32	48	80
<i>Всего</i>	72	78	150

Для четырехпольных таблиц существует упрощенная формула расчета значения χ^2 :

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \cdot N}{[(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]}$$

Далее нужно подставить значения таблицы в формулу и провести вычисления:

$$\chi^2 = \frac{(40 \cdot 48 - 30 \cdot 32)^2 \cdot 150}{[(40 + 30)(32 + 48)(40 + 32)(30 + 48)]} = 4,395.$$

Затем необходимо сравнить полученное значение χ^2 с критическим значением (для степени свободы 1 и уровня значимости 0,05) (табл. 5). Если значение критерия χ^2 превышает критическое значение при выбранном уровне значимости ($\chi^2_{0,05} = 3,841$), то различия между группами признаются значимыми.

Таблица 5

Теоретическая величина χ^2

Число степеней свободы	Уровень значимости (P)					
	0,2	0,1	0,05	0,02	0,01	0,001
1	1,642	2,706	3,841	5,412	6,635	10,827
2	3,219	4,605	5,991	7,824	9,210	13,815
3	4,642	6,251	7,815	9,837	11,345	16,268
4	5,989	7,779	9,488	11,668	13,277	18,465
5	7,289	9,236	11,070	13,388	15,086	20,517

Число степеней свободы	Уровень значимости (P)					
	0,2	0,1	0,05	0,02	0,01	0,001
6	8,558	10,645	12,592	15,033	16,812	22,457
7	9,803	12,017	14,067	16,622	18,475	24,322
8	11,030	13,362	15,507	18,168	20,090	26,125
9	12,242	14,684	16,919	19,679	21,666	27,877
10	13,442	15,987	18,307	21,161	23,209	29,588
11	14,631	17,275	19,675	22,618	24,725	31,264
12	15,812	18,549	21,026	24,054	26,217	32,909
13	16,985	19,812	22,362	25,472	27,688	34,528
14	18,151	21,064	23,685	26,873	29,141	36,123
15	19,311	22,307	24,996	28,259	30,578	37,697
16	20,465	23,542	26,296	29,633	32,000	39,252
17	21,615	24,769	27,587	30,995	33,409	40,790
18	22,760	25,989	28,869	32,346	34,805	42,312
19	23,900	27,204	30,144	33,687	36,191	43,820
20	25,038	28,412	31,410	35,020	37,566	45,315
21	26,171	29,615	32,671	36,343	38,932	46,797
22	27,301	30,813	33,924	37,659	40,289	48,268
23	28,429	32,007	35,172	38,968	41,638	49,728
24	29,553	33,196	36,415	40,270	42,980	51,179
25	30,675	34,382	37,652	41,566	44,314	52,620

Правильная интерпретация полученных данных: употребление растворимого кофе в дозе 7 чайных ложек в день и более оказывает влияние на возникновение бессонницы, $\chi^2 = 4,395$, $p < 0,05$.

ДИЗАЙН ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Под **дизайном эпидемиологического исследования** понимают все особенности проведения конкретного исследования, предусмотренные его планом (от англ. design — план). Существуют различные способы проведения исследования (табл. 6). Способы организации исследования называют структурой (дизайном исследования).

Таблица 6

Типы эпидемиологических исследований (В. И. Покровский с соавт., 2012)

Классификационный признак	Название исследования
Цель исследования: – описать заболеваемость или другое явление; – объяснить выявленные проявления заболеваемости и т. д.	Описательное Аналитическое
Общенаучный метод: – наблюдение; – эксперимент	Неэкспериментальное Экспериментальное

Классификационный признак	Название исследования
Объем изучаемого явления: – все явления (генеральная совокупность); – специально выбранная часть явления	Сплошное Выборочное
Вид познавательной деятельности: – научная (специальная); – обыденная	Научное (специальное) Рутинное
Наличие изучаемых случаев (болезнь, смерть и т. д.) к началу исследования: – случаи уже состоялись (произошли); – предполагается появление случаев; – случаи состоялись, но также предполагается появление новых случаев	Ретроспективное Перспективное Комбинированное
Время проведения исследования: – какой-либо момент; – какой-либо период	Поперечное (одномоментное) Продольное (динамическое)
Место проведения исследования: – в клинике и других лечебно-профилактических организациях; – вне клиник	Клиническое Полевое

В 1967 г. Европейское региональное бюро ВОЗ провело в Женеве Международный симпозиум по преподаванию эпидемиологии. В материалах симпозиума отмечается, что в соответствии с целями можно выделить как минимум три типа эпидемиологических исследований:

1. Исследования, связанные с изучением распределения той или иной болезни или болезней среди некоторого населения (*описательная эпидемиология*).

2. Исследования, связанные с изучением — с применением ретроспективного и проспективного исследования — гипотез, сформулированных для объяснения результатов проведенных наблюдений (*аналитическая эпидемиология*).

3. Исследования, связанные с использованием эксперимента и направленные на определение эффекта контрольных испытаний по управлению воздействием вредных условий, либо эффекта профилактических мероприятий среди населения (*экспериментальная эпидемиология*).

Общее, что имеется у всех исследований, — это количественное измерение показателей здоровья и патологии населения и их связь с фактором индивидуальных особенностей населения, временным фактором и фактором среды.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ТЕРМИНОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ДИЗАЙН ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сплошные исследования — исследования, проводимые в объеме генеральной совокупности. Проведение сплошного исследования представляет возможность получить исчерпывающую информацию об изучаемом явлении.

Генеральную совокупность в эпидемиологии чаще обозначают термином «популяция», которая представляет совокупность всех единиц наблюдения, обладающих определенными признаками.

Объем генеральной совокупности в научных и рутинных исследованиях существенно различается. Если цель научного исследования — выявить причины возникновения и распространения данной болезни в настоящее время в целом, а не применительно к какой-то территории и группе населения, то генеральную совокупность в таком случае будет представлять все население, которое подвержено риску возникновения этой болезни. Если же цель научного исследования — изучить причины болезней только в данной стране или городе, то генеральная совокупность — это соответствующее население страны или города. Еще меньше по объему генеральная совокупность в рутинных аналитических исследованиях, например, при расследовании вспышки в детских образовательных учреждениях. В этом случае генеральная совокупность — все дети и персонал данного учреждения или одной (нескольких) групп в зависимости от первоначальной гипотезы о причине данной вспышки. По желанию исследователя генеральная совокупность может быть ограничена различными признаками (временем, территорией, возрастом, профессией и другими социальными и биологическими признаками людей).

Главным недостатком сплошных исследований являются большие затраты времени, сил и средств, нередко невозможность их проведения. Преодолеть недостатки сплошных исследований позволяют выборочные исследования, которые являются основным специальным инструментом многих наук.

Выборочные исследования основаны на данных, полученных при изучении заболеваемости (другого явления) относительно небольшой части населения — выборки. По результатам этих исследований делают выводы об особенностях изучаемого явления во всей генеральной совокупности, из которой данная выборка была сформирована. Таким образом, цель выборочных исследований — получить репрезентативную информацию, которую можно было бы экстраполировать на всю генеральную совокупность.

Корректность данных напрямую зависит от репрезентативности выборки, которая прежде всего определяется правильным выбором генеральной совокупности.

Условия, обеспечивающие репрезентативность выборки, — это объем выборки (размер, необходимая численность) и соблюдение принципа рандомизации.

Научное (специальное) исследование (special study) специально организуется для получения (подтверждения) новых данных.

Рутинным считается любое эпидемиологическое исследование, соответствующее служебным обязанностям. Оно не предусматривает получение новых научных данных, наоборот, рутинное исследование проводится в рамках существующих на данный момент научных представлений о причинах возникновения и распространения болезни. *Пример:* расследование вспышки инфекционной болезни, когда поиск причины ее возникновения основывается на существующем научном представлении о всех возможных причинах таких вспышек.

Ретроспективное исследование (retrospective study) основано на изучении информации о возникших случаях болезни за какой-либо период времени в прошлом, при этом используется первый прием поиска причинно-следственных связей — от следствия к причине. Основным источником информации служит существующая система регистрации и учета заболевших. Ретроспективное исследование может быть и описательным, и аналитическим.

Проспективное исследование (prospective study) предусматривает изучение информации по мере появления новых (свежих) случаев болезни, не существовавших к началу исследования, исследование причинно-следственных связей основано на другом приеме — от причины к следствию. При этом исследование основано на вероятности возникновения новых случаев болезни (следствие) среди группы населения, подверженного влиянию фактора риска (причина). Проспективные исследования являются всегда аналитическими исследованиями.

Одномоментные (поперечные) исследования (cross-sectional study, prevalence study, survey) могут проводиться и как описательные, и как аналитические исследования. Видимо поэтому в различных эпидемиологических изданиях их относят то к описательным, то к аналитическим исследованиям. Однако в любом случае главная цель этих исследований — получение информации о заболеваемости населения какой-либо болезнью за ограниченный отрезок времени, при этом при необходимости такие исследования могут повторяться. Так как одномоментным исследованием предусмотрено выявление всех случаев болезни, существующих на данный момент, его также называют исследованием на распространенность (пораженность), а результаты одномоментного исследования нередко выражаются в показателях моментной превалентности. Если выявленные случаи связывают с влиянием какого-либо фактора риска, исследование может стать аналитическим.

Динамическое (продольное) исследование (longitudinal study) предусматривает систематическое изучение информации о заболеваемости одной и той же группы населения. При этом исследование может быть непрерывным или может повторяться через короткие промежутки времени. Типичным динамическим исследованием является рутинный оперативный и ретроспективный анализ заболеваемости населения, проводимый специалистами санитарно-эпидемиологической службы.

Клинические исследования. Хотя термин «клиническое» связан с местом проведения эпидемиологического исследования, однако его применяют лишь для обозначения проводимых в клинике экспериментов по оценке потенциальной эффективности лечебных препаратов, способов диагностики, схем лечения заболевших. Такие исследования называют рандомизированными клиническими испытаниями (clinical trials).

Полевым считается исследование, проводимое вне лечебно-профилактических учреждений. Его масштабы могут быть весьма различны: от расследования небольшой вспышки до общенационального исследования. Полевое исследование может быть описательным и аналитическим, наблюдательным и экспериментальным, сплошным и выборочным, рутинным и научным, ретроспективным и проспективным, одномоментным и динамическим.

НЕЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ (НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ) ИССЛЕДОВАНИЯ

Неэкспериментальное исследование (observational study) не предусматривает вмешательства в естественный процесс возникновения и распространения болезней (рис. 4). К ним также относится изучение заболеваемости в ситуациях, когда вмешательство стало обязательной практикой: например, рутинное изучение заболеваемости инфекциями, управляемыми иммунопрофилактикой.

Описательное исследование (description study) предусматривает получение описательных эпидемиологических данных, т. е. данных о проявлениях заболеваемости (рис. 5). Такое исследование может быть самостоятельным, но полученные в нем новые описательные эпидемиологические данные побуждают тех же или других исследователей к продолжению исследования для того, чтобы объяснить выявленные проявления заболеваемости. В связи с этим чаще всего описательное исследование является только первой частью полноценного эпидемиологического исследования, обязательно включающего и аналитическую часть.

Единой общепринятой структуры описательных эпидемиологических исследований на сегодняшний день нет, как нет и единого названия данного исследования: описание-наблюдение, описательно-оценочные исследования, дескриптивные, описательные исследования.

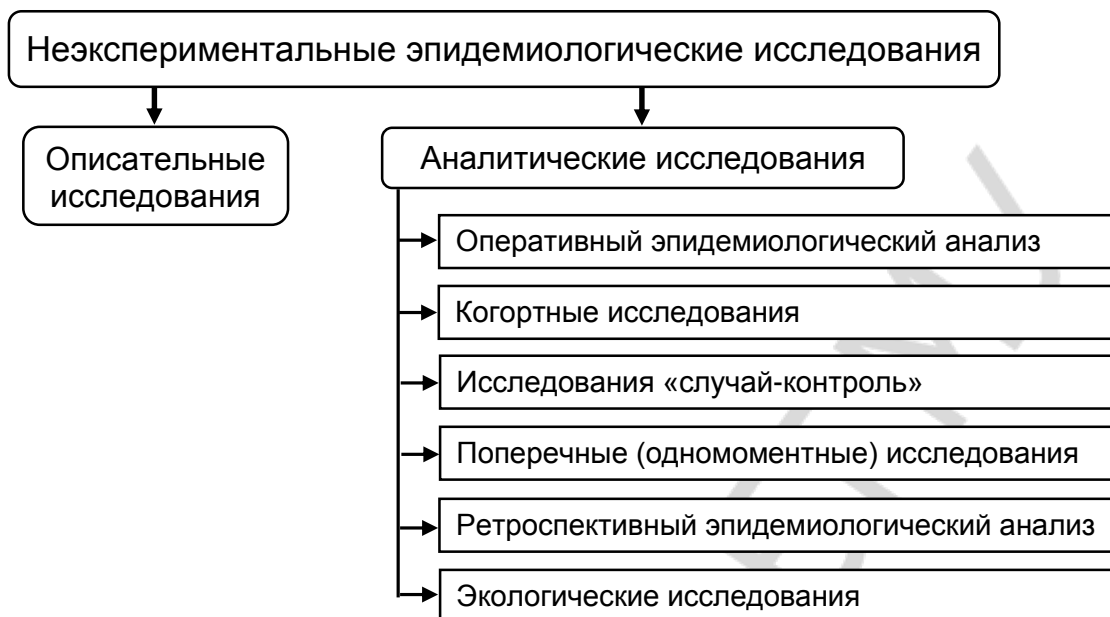


Рис. 4. Неэкспериментальные эпидемиологические исследования



Рис. 5. Описательные эпидемиологические исследования

Описать заболеваемость — значит дать характеристику особенностям ее распределения во времени, в социально-возрастных группах населения, по территории, а также сформулировать гипотезы о факторах риска. При этом описание ограничено наблюдением за заболеваемостью (без вмеша-

тельства в изучаемое явление) и не предполагает проверку гипотез о причинах заболеваний.

Описание проводят на основе данных официальной текущей статистики и (или) данных, собранных в специальных однократных или периодических обследованиях населения (скрининг).

Аналитическое исследование (analytic study) посвящено выявлению причин возникновения и распространения болезней. Процесс поиска соответствует общенаучным представлениям о двух приемах (направлениях) выявления причинно-следственных связей между предполагаемой причиной и следствием. Первый прием — от следствия к причине. При его использовании, отталкиваясь от состоявшегося следствия (например, болезни), пытаются в прошлом найти события, которые можно было бы рассматривать как причины этого следствия. Другой прием — от следствия к причине, когда, ориентируясь на воздействие предполагаемой причины, ожидают появления причинно обусловленного следствия. Главное достоинство аналитических исследований — простота их проведения. Это связано с тем, что в них обычно используют официальные данные регистрации заболеваний и их исходов и официальную информацию о вероятных факторах риска.

Любые аналитические исследования начинаются с описательного этапа. Выявление значимых различий в проявлениях заболеваемости различных групп населения — основа для выработки рабочих гипотез о факторах риска возникновения и распространения болезни. И только после формирования рабочей гипотезы приступают к ее проверке в аналитических исследованиях.

Основные варианты аналитических исследований:

- когортные исследования;
- исследования «случай-контроль»;
- поперечные (одномоментные) исследования.

Дополнительные варианты аналитических исследований:

- экологические (корреляционные) исследования;
- ретроспективный эпидемиологический анализ;
- оперативный эпидемиологический анализ.

В дополнительных вариантах исследований выделение групп сравнения чаще всего носит формальный характер, поэтому их нельзя в полной мере считать полноценными аналитическими исследованиями, несмотря на то, что результаты таких исследований позволяют сделать предварительные выводы о причинах возникновения и распространения изучаемой болезни.

Исследование «случай-контроль» (case-control study) — аналитическое ретроспективное исследование, целью которого является выявление факторов риска изучаемой болезни. Основную группу отбирают из людей с изучаемой болезнью, контрольную группу составляют лица, свободные

от данного заболевания. Факт воздействия изучаемых факторов риска определяется опросом лиц сравниваемых групп, их родственников, по архивным данным. Сравнение частоты встречаемости отдельных факторов в основной и контрольной группе позволяет рассчитать показатель отношения шансов, по величине которого ориентировочно оценивается наличие причинно-следственной связи.

Когортное исследование (cohort study) — аналитическое проспективное исследование, в котором когорты лиц с наличием и отсутствием изучаемого фактора риска прослеживаются в течение некоторого периода времени, чтобы выяснить, к каким исходам может привести данный фактор риска. Когортное исследование позволяет оценить относительный риск возникновения (распространения) болезней, связанных с предполагаемым фактором риска.

Экологические (популяционные или исследования совокупного риска) исследования — это исследования, в которых фактор риска характеризуется средним воздействием на популяцию (группу лиц). Задача экологических исследований — оценить влияние на людей факторов окружающей среды в целом. Результаты экологических исследований редко считаются окончательными. Главная проблема — потенциальная систематическая ошибка (экологическая ошибка): заболевшие лица в общей группе воздействия могли и не подвергаться влиянию факторов риска. Кроме того, воздействие не всегда единственная характеристика, которая отличает участников группы воздействия от лиц группы, не подвергавшейся воздействию. Экологические исследования наиболее полезны для выдвижения гипотез, которые затем следует проверить в более строгом исследовании.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование (experimental study) предусматривает контролируемое и воспроизводимое вмешательство в естественное развитие заболеваемости с целью выявления ее причин. При этом эпидемиологический эксперимент должен полностью соответствовать и другим общенаучным требованиям, предъявляемым к любому эксперименту. Поскольку эксперимент отвечает на вопрос «Почему произошло так, как описано в нем?», любое экспериментальное исследование всегда аналитическое. Наиболее оптимальный дизайн эпидемиологических экспериментов — рандомизированные контролируемые испытания в двух вариантах — клинические и полевые.

Рандомизированное клиническое контролируемое испытание (randomized clinical trial) — это вариант экспериментального эпидемиологического исследования, основанный на принципах проведения проспективного когортного исследования, предназначенный для оценки потенциальной эффективности средств и способов лечения и диагностики заболевших.

Рандомизированное полевое контролируемое испытание или строго контролируемый эпидемиологический опыт — это экспериментальное изучение в полевых условиях потенциальной эффективности любых средств (способов), предупреждающих возникновение болезни. Рандомизированное контролируемое испытание считается золотым стандартом подхода к получению доказательства эффективности медицинского вмешательства.

ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Поперечное исследование (синонимы: одномоментное исследование, исследование распространенности) — аналитическое исследование, включающее однократно обследуемые группы участников.

Оно означает исследование, проведенное относительно оси времени (информация об исходе и экспозиции собирается в один и тот же период времени). В процессе исследования как бы осуществляется «срез» (отсюда название поперечное исследование), который можно сравнить с моментальным снимком (фотографией), отражающим распространение экспозиции и исходов в изучаемой популяции в конкретный период времени.

Цели поперечного исследования:

1. Изучение превалентности (распространенности) экспозиции и исходов в изучаемой популяции.
2. Выявление возможных связей (не этиологических!) между экспозицией и исходом.

Методологически поперечное исследование чаще всего проводится с помощью анкетирования. Оно служит как научным целям, так и целям практического здравоохранения и государственной статистики (например, перепись населения представляет собой поперечное исследование).

Поперечные исследования позволяют постоянно обновлять данные о состоянии здоровья отдельных контингентов путем исследования небольших групп населения, поэтому исследования такого рода часто составляют основу для решения вопросов оперативного управления в здравоохранении. В табл. 7 представлены достоинства и недостатки поперечных исследований.

Таблица 7

Достоинства и недостатки поперечных исследований

Достоинства	Недостатки
Кратковременные. Недорогостоящие. Относительно легко исполнимы. Оптимальный способ оценки распространенности. Могут являться предварительным этапом для продольных исследований.	Не являются этиологическими. Неизвестно время воздействия фактора и наступления исхода (что случилось раньше?). Требуют относительно большого размера выборки для исследования редких воздействий и заболеваний, а также заболеваний с короткой продолжительностью.

Достоинства	Недостатки
<p>Позволяют изучать несколько экспозиций и несколько исходов одновременно.</p> <p>Эффективны для изучения заболеваний с высокой превалентностью.</p> <p>Хорошо подходят для оценки влияния на исход стабильных факторов риска (например, пол, генотип, группа крови и др.)</p>	<p>Невозможно определить инцидентность заболевания (частоту появления новых случаев, риск).</p> <p>Лиц с длительным периодом заболевания будет представлено больше, чем тех, у кого заболевание было кратковременным.</p> <p>Недостаточно представлены в выборке случаи с короткой продолжительностью заболевания (заболевание быстро прекратилось либо пациент быстро выздоровел, либо наступила смерть).</p> <p>Данные поперечных исследований не всегда корректно отражают явления, частота которых меняется в популяции с течением времени</p>

ЭТАПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этап 1. Формирование выборки из генеральной совокупности с учетом признаков включения и исключения. Выборочная совокупность должна быть качественно и количественно репрезентативной.

Основные виды выборок, которые чаще других используются в одномоментных исследованиях:

– *простая случайная* — наиболее элементарный тип, в котором каждый имеет одинаковый шанс быть отобранным из популяции. Для этого вся популяция нумеруется последовательно 1, 2, 3 и т. д. Затем номера выбираются случайно или генерируются компьютером с учетом необходимого объема;

– *стратифицированная случайная* — получается при делении популяции на четкие подгруппы (страты) соответственно некоторым важным характеристикам: возраст, социально-экономическое положение. Затем отбирается случайная выборка из каждой страты. Например, возрастная группа 40–59 лет составляет 20 % во всей популяции. И в выборке эта возрастная группа также будет составлять 20 %;

– *систематическая* — сначала решают, какую часть популяции обследовать: половину, одну десятую и т. д. Затем выборку нумеруют и отбирают каждого десятого или каждого сотого и т. д. Однако нужно быть совершенно уверенным, что при этом не будет смещения. Список избирателей, например, построен так: первой идет фамилия мужа, затем — жены, и есть вероятность, что могут быть отобраны женщины или мужчины.

В первый этап также входит сбор информации о распространенности фактора риска и болезни. Каждый участник исследования проходит медицинское обследование с использованием физикального осмотра, лабораторных тестов и необходимых методов функциональной диагностики. О воздействии факторов риска специалисты чаще всего узнают от самих

пациентов, полагаясь на их память и осведомленность. Собирают производственный анамнез, информацию о социально-экономическом и бытовом статусе участников, наследственности и др.

Этап 2. Формирование четырех групп участников в результате одномоментного обследования выборки (когорты) (рис. 6):

- пациенты, на которых воздействует изучаемый фактор;
- пациенты, на которых не воздействует предполагаемый фактор риска;
- группа здоровых участников, у которых определено воздействие изучаемого фактора;
- группа здоровых участников, у которых воздействие предполагаемого фактора не подтверждено.

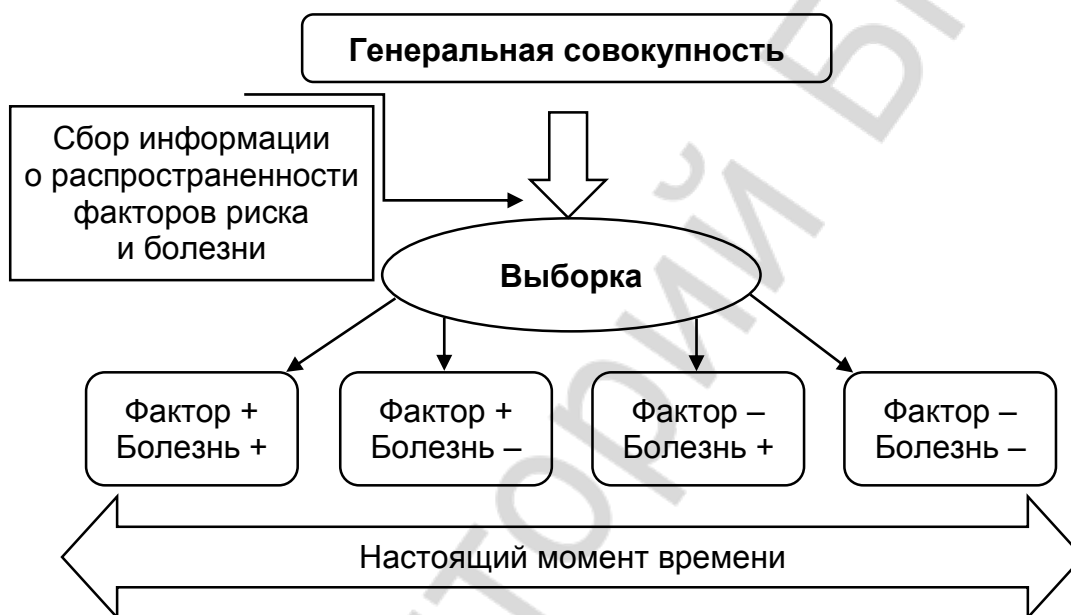


Рис. 6. Схема дизайна поперечного исследования

Этап 3. Описание клинической картины болезни, а также установление случаев воздействия предполагаемых факторов риска.

Этап 4. Формирование гипотезы о факторах риска и болезнях и их взаимосвязи.

Этап 5. Расчет показателей. В поперечных исследованиях рассчитывают показатель превалентности (распространенности). В зависимости от количества наблюдений за когортой возможен расчет показателя превалентности периода *PRP* и моментной превалентности *PRM*:

$$PRM (PRP) = \frac{A}{N} \cdot 10^n,$$

где *A* — число всех больных участников исследования (при однократном выявлении — показатель *PRM*, при многократном — *PRP*); *N* — численность выборки (когорты).

Наличие информации о превалентных (не инцидентных) случаях и отсутствие возможности оценить время риска позволяет рассчитать только отношение шансов (OR — odds ratio) и отношение распространенности (PR — prevalence ratio).

Математическая интерпретация: отношение шансов оценивает шансы какого-то события в двух группах (одинаковы они или нет). Более точно отношение шансов измеряет отношение шанса того, что исследуемый фактор или событие случится к шансу, что исследуемый фактор или событие не случится.

Эпидемиологическая интерпретация: отношение шансов оценивает воздействие факторов риска в группе больных и в группе здоровых (каковы шансы того, что фактор риска есть в этих группах).

Если шансы равны, то $OR = 1$ и связи между изучаемыми явлениями нет. Если $OR > 1$, изучаемый фактор является фактором риска, между явлениями есть прямая связь (положительная ассоциация). При $OR < 1$ изучаемый фактор является защитным фактором, между явлениями существует обратная связь (отрицательная ассоциация).

Пример:

Единицы наблюдения	Экспонированные	Неэкспонированные
Больные	152 (<i>a</i>)	17 (<i>b</i>)
Здоровые	248 (<i>c</i>)	103 (<i>d</i>)

$$\text{Шанс быть экспонированным среди больных} = \frac{a}{b} = \frac{152}{17} = 8,94.$$

$$\text{Шанс быть экспонированным среди здоровых} = \frac{c}{d} = \frac{248}{103} = 2,41.$$

$$\text{Отношение шансов: } OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} = 3,71.$$

Таким образом, среди участников исследования, имеющих болезнь (исход), шанс встретить лиц, подвергавшихся воздействию изучаемого фактора (экспонированных), в 3,71 раза выше, чем шанс встретить здоровых участников (контрольная группа). Существует прямая связь между изучаемым фактором риска и заболеванием.

Отношение распространенностей рассчитывается по формуле:

$$PR = \frac{P_1}{P_2},$$

где P_1 — распространенность выявленных случаев изучаемого явления среди лиц, имеющих фактор риска; P_2 — распространенность выявленных случаев изучаемого явления среди лиц, не имеющих фактора риска.

Пример:

Единицы наблюдения	Больные	Здоровые
Экспонированные	152 (a)	248 (b)
Неэкспонированные	17 (c)	103 (d)

$$P_1 = \frac{a}{a+b} \cdot 100 \% = \frac{152}{152+248} \cdot 100 \% = 38 \%,$$

$$P_2 = \frac{c}{c+d} \cdot 100 \% = \frac{17}{17+103} \cdot 100 \% = 14 \%,$$

$$PR = \frac{38}{14} = 2,7.$$

Таким образом, распространенность изучаемой патологии среди экспонированных в 2,7 раза выше, чем среди неэкспонированных. Существует прямая связь (положительная ассоциация) между изучаемыми фактором риска и заболеванием.

Следует учитывать, что связь, выявленная в поперечном исследовании, не может считаться причиной (этиологической) прежде всего потому, что информация собиралась одномоментно и никто не знает, что возникло раньше, предполагаемый фактор риска или изучаемый исход.

Этап 6. Статистическая оценка показателей. Для оценки распространенности (превалентности, P) можно рассчитать интервал, в котором будет с 95%-ной вероятностью находиться истинное значение при соблюдении условия репрезентативности выборки, т. е. рассчитать 95%-ный доверительный интервал для доли.

Существует много методик расчета доверительных интервалов. Чаще используют расчет через ошибку частоты m :

$$m = \sqrt{\frac{P \cdot (R - P)}{N}},$$

где P — распространенность (частота встречаемости признака в выборке); N — численность выборки (когорты); R — размерность (1, 10, 100, 100 000 и др.).

Доверительный интервал включает значения от $P - t \cdot m$ до $P + t \cdot m$, где t — критерий Стьюдента. При уровне доверия 95 % CI находится в диапазоне от $P - 1,96m$ до $P + 1,96m$.

$$m(P_1) = \sqrt{\frac{38 \cdot (100 - 38)}{152 + 248}} = 2,4 \%,$$

$$m(P_2) = \sqrt{\frac{14 \cdot (100 - 14)}{17 + 103}} = 3,2 \%,$$

$P_1 = 38 \%$ (95%-ный CI 33–43 %).

$P_2 = 14 \%$ (95%-ный CI 8–20 %).

Для оценки статистической значимости отношения шансов OR и отношения распространенностей PR может быть также рассчитан 95%-ный доверительный интервал следующим образом:

$$CI_1 = e^{\ln(OR) + 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}},$$

$$CI_2 = e^{\ln(OR) - 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}},$$

где CI_1 — верхний доверительный интервал OR ; CI_2 — нижний доверительный интервал OR ; e — основание натурального логарифма (2,71828); 1,96 — критерий t Стьюдента для уровня доверия 95 %.

$$CI_{PR_1} = e^{\ln(PR) + 1,96 \sqrt{\frac{b}{a \cdot (a+b)} + \frac{d}{c \cdot (c+d)}}},$$

$$CI_{PR_2} = e^{\ln(PR) - 1,96 \sqrt{\frac{b}{a \cdot (a+b)} + \frac{d}{c \cdot (c+d)}}},$$

где CI_{PR_1} — верхний доверительный интервал PR ; CI_{PR_2} — нижний доверительный интервал PR .

Если доверительный интервал не включает 1, т. е. оба значения границ или выше, или ниже 1, следует сделать вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p < 0,05$.

Если доверительный интервал включает 1, т. е. его верхняя граница > 1 , а нижняя < 1 , следует сделать вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом при уровне значимости $p > 0,05$.

Величина доверительного интервала обратно пропорциональна уровню значимости связи фактора и исхода, т. е. чем меньше 95%-ный доверительный интервал, тем более существенной является выявленная зависимость.

Для оценки достоверности возможной связи между факторами риска и исходом можно использовать критерий χ^2 .

Критерий χ^2 — это непараметрический метод, который позволяет оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Метод позволяет ответить на вопрос, можно ли считать имеющееся распределение наблюдений по ячейкам случайным или можно

с 95%-ной вероятностью утверждать, что такое распределение не может быть случайным, а является следствием систематического действия определенного фактора.

ИССЛЕДОВАНИЯ ТИПА «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

Исследования «случай-контроль» (case-control study) относятся к категории обсервационных исследований, т. е. при проведении научных изысканий исследователь собирает данные путем наблюдения за событиями в их естественном течении, активно не вмешиваясь в происходящие процессы, как это происходит в экспериментальных исследованиях. Исследования «случай-контроль» также относятся к категории аналитических, т. к. они используются для выяснения причин, лежащих в основе изучаемого явления. Они также являются ретроспективными, т. к. на момент начала исследования все интересующие исследователя события (развитие заболеваний) в популяции уже произошли. Чаще всего источником информации в данном исследовании выступают истории болезни или амбулаторные карты, находящиеся в организациях здравоохранения, воспоминания пациентов, их родственников в рамках интервью или по результатам анкетирования. Основное предназначение исследований «случай-контроль» состоит в том, что они используются для изучения связей между факторами риска и интересующим исследователя заболеванием или состоянием.

Цель исследования — установление наличия связи между клиническим исходом и предшествующим воздействием факторов риска.

Данный дизайн используется для выявления причинно-следственных связей, которые изучаются не во всей популяции, а в выборке из нее. Связь между фактором риска и заболеванием устанавливается путем сравнения заболевших лиц и здоровых по отношению к тому, насколько часто в обеих группах регистрировалось воздействие подозреваемого фактора риска.

Другими словами, в исследованиях «случай-контроль» вероятность существования причинно-следственной связи обосновывается различной распространенностью (встречаемостью) предполагаемого фактора риска в основной и контрольной группах.

Основное применение исследований «случай-контроль» — выявление связи между воздействием и исходом путем сравнения шансов (не рисков!) быть подверженным изучаемому воздействию в прошлом, определенных для группы под названием «случаи» и контрольной группы под названием «контроли». В исследованиях «случай-контроль» предполагаемая причинно-следственная связь между фактором риска и исходом выявляется путем оценки встречаемости предполагаемого фактора риска в основной группе («случаи») и контрольной группе («контроли»). В этом и заключается принципиальное отличие исследований «случай-контроль» от когортных

исследований: в результате исследования «случай-контроль» невозможно измерить относительный риск воздействия и определить частоту новых случаев заболеваний в популяции, а можно только лишь оценить риск развития заболевания на основании полученного значения отношения шансов. В исследовании «случай-контроль» поиск причинно-следственных связей идет в направлении от следствия к предполагаемой причине (рис. 7).

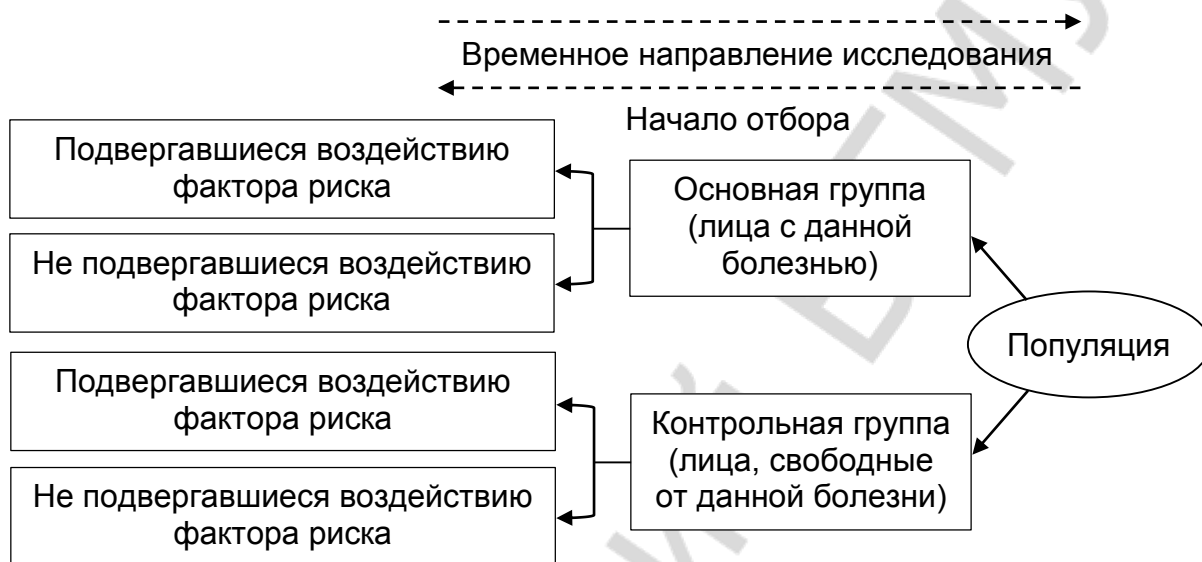


Рис. 7. Схема исследования «случай-контроль»

Методология проведения данного вида исследований включает следующие этапы:

1. Определение изучаемой популяции (генеральной совокупности), в которой возникают случаи изучаемого заболевания.

2. Определение группы «случаи»:

– популяционные, т. е. исследователь выбирает все случаи заболевания в определенной популяции в определенное время (репрезентативность!);

– больничные (все пациенты отделения клиники);

– из регистров.

Перед началом сбора научных данных очень важно однозначно определить, кого следует определить в группу «случаи». Как правило, это пациент с уже имеющимся заболеванием (состоянием), поэтому для подбора таких лиц требуется использовать четкие критерии включения в исследование, следовательно, диагностические тесты, направленные на выявление заболевания, должны иметь высокую валидность. Критерии включения определяют главные характеристики, которые должны быть представлены в интересующей исследователя конкретной группе случаев. Критерии включения направлены на обеспечение безопасности исследования благодаря исключению тех людей и факторов, которые могут оказать влияние на результаты исследования, исказив их.

Пример. В исследовании синдрома врожденной краснухи у детей критериями включения были наличие беременности матери, контакт с источником инфекции (заболевший краснухой). Критериями исключения явились отсутствие беременности у женщин, отсутствие инфицирования краснухой.

3. Подбор группы «контроли», репрезентативных для генеральной совокупности (популяции), из которой была сформирована группа «случаи».

Ключевым моментом исследования, на который следует обратить особое внимание, является формирование группы «контроли». В исследовании «случай-контроль» исследователь самостоятельно определенным образом формирует группу «контроли», и нарушение принципов подбора этой группы и несопоставимость основной и контрольной групп может в значительной мере снизить достоверность результатов исследования вследствие появления систематических ошибок, что является часто встречающимся недостатком исследований типа «случай-контроль».

В идеальном представлении группа «контроли» должна быть похожа на группу «случаи» во всем, кроме наличия изучаемого заболевания, но подобная ситуация фактически невозможна. В связи с этим существует ряд принципов подбора группы «контроли», который позволяет сделать группы «контроли» и «случаи» максимально сопоставимыми.

В первую очередь «контроли» должны быть извлечены из той же популяции, что и «случаи». *Пример:* если при изучении связи между уровнем физической активности и раком ободочной кишки «случаями» являются все новые случаи рака ободочной кишки, которые были зарегистрированы в 2010–2019 гг. в южной области, то подбор «контролей» из северной области заведомо приведет к ложным результатам по причине несовпадения генеральных совокупностей, из которых произошли «случаи» и «контроли». Желательно также, чтобы подбор «контролей» произошел примерно в течение того же временного промежутка, что и отбор «случаев». Часто «контроли» отбираются на основании ключевых сходств со «случаями», например, по возрасту, полу и месту проживания. В этом случае говорят об исследованиях «случай-контроль» с использованием метода подобранных пар (matched case-control study).

4. Получение сведений о подверженности «случаев» и «контролей» действию изучаемого фактора риска.

На этом этапе данные о наличии или отсутствии изучаемого фактора риска в основной и контрольной группах сводят в таблицу сопряженности (табл. 8).

Называя эту таблицу 2×2 , можно заметить, что на самом деле это таблица 3×3 , но поскольку колонки и строки с суммарными величинами не несут никакой самостоятельной информации, они остаются просто как колонки и строки.

Макет таблицы сопряженности для исследования «случай-контроль»
(тип 2×2 , четырехпольная)

Группы	Фактор риска в анамнезе		Всего
	есть	нет	
Пациенты, страдающие изучаемой болезнью	a	b	$a + b$
Пациенты, имеющие другую болезнь, или здоровые лица	c	d	$c + d$
<i>Всего</i>	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d = N$

Таблица сопряженности признаков позволяет выявить наличие связи между двумя признаками объекта, а также между фактором риска и исследуемым событием, которое по гипотезе должно быть связано с ним. Этап деления основной и контрольной группы на подгруппы можно повторять столько раз, сколько факторов риска было выявлено в результате изучения различных данных.

5. Анализ полученных данных с расчетом отношения шансов.

Шансы — это отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что данное событие не произойдет. Шансы могут рассчитываться как по отношению к заболеванию, так и по отношению к воздействию фактора риска (шанс быть подвергнутым воздействию фактора риска у лиц, имеющих заболевание).

Шансы подвергнуться определенному воздействию в группе «случаи» вычисляются следующим образом:

$$\text{Шансы для группы «случаи»} = \frac{a}{b},$$

где a — число «случаев», подвергшихся воздействию фактора; b — число «случаев», не подвергшихся воздействию фактора.

Шансы вычисляются как отношение количества подвергавшихся воздействию к количеству не подвергавшихся воздействию, а не как отношение всех случаев к общему количеству людей, подвергшихся воздействию.

Шансы в группе «контроли» вычисляются аналогичным способом:

$$\text{Шансы для группы «контроли»} = \frac{c}{d},$$

где c — число «контролей», подвергшихся воздействию фактора; d — число «контролей», не подвергшихся воздействию фактора.

Отношение шансов OR , связанное с воздействием определенного фактора, вычисляют следующим образом:

$$OR = \frac{\text{Шансы для группы «случаи»}}{\text{Шансы для группы «контроли»}} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}.$$

Согласно определению **отношение шансов** — отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. Отношение шансов используется для представления результатов мета-анализов и исследований «случай-контроль».

Если $OR = 1$, это значит, что шансы заболеть равны и у тех, кто не подвергался воздействию фактора риска, и у тех, кто подвергался его воздействию. Таким образом, можно считать, что при $OR = 1$ заболевание не связано с данным фактором риска.

Таким образом, в исследовании «случай-контроль» оцениваются не шансы заболеть или не заболеть у лиц, подверженных воздействию фактора риска, а, наоборот, шансы быть или не быть подвергнутыми фактору риска при наличии заболевания. Чтобы продемонстрировать, чем отличаются шансы от вероятности (например, вероятности развития заболевания), нужно привести *пример*: если в лотерее выигрывает один номер из четырех, то шансы выиграть составляют $1 : 3$, а вероятность выигрыша — 25 %.

Тот факт, что выбор групп для исследования из большой популяции подразумевает некоторую неопределенность, и приводит к необходимости применения статистических методов. Вероятный диапазон достоверных значений OR может быть достаточно легко подсчитан с помощью таблицы 2×2 . Для каждого из четырех значений OR мы сначала вычисляем то, что называется ошибкой фактора, следующим образом:

$$\text{Ошибка фактора} = e^{1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}},$$

где e — натуральный логарифм, равный 2,71828; число 1,96 необходимо для того, чтобы быть уверенным, что существует 95%-ная статистическая вероятность того, что в интервале между нижней и верхней границами находится истинное значение OR вне зависимости от выбранных для исследования групп.

Нижняя граница возможного значения OR для фактора определяется путем деления вычисленного выше значения OR для этого фактора на ошибку фактора:

$$CI_{OR_1} = \frac{OR}{m}.$$

Верхняя граница вычисляется путем умножения значения OR на ошибку фактора:

$$CI_{OR_2} = OR \cdot m.$$

Рассчитанный интервал, заключенный между нижней и верхней границами, и есть 95%-ный доверительный интервал.

Согласно определению **доверительный интервал** — диапазон колебаний истинных значений в популяции. Величины, полученные в исследованиях на выборке заболевших, отличаются от истинных величин в популяции вследствие влияния случайности. Так, 95%-ный доверительный интервал означает, что истинное значение величины с вероятностью в 95 % лежит в пределах рассчитанного интервала. Доверительные интервалы помогают сориентироваться, соответствует ли данный диапазон значений представлениям исследователя о клинической значимости эффекта и каких результатов можно ожидать, применив описанную методику на сходной группе пациентов.

Для того чтобы доверительный интервал имел числовое отображение, было условлено, что он равен такому диапазону, в который попадает 95 % параметров, т. е. вероятность того, что величина находится вне доверительного интервала, меньше 5 %. При этом это относится не к выборке, которую можно сплошь и поперек измерить, а к популяции, многие из членов которой недоступны. Иными словами этот термин можно интерпретировать следующим образом: в результате анализа выбранных групп «случаи» и «контроли» с 95%-ной уверенностью можно утверждать, что истинное значение *OR* для всей популяции находится в интервале между верхней и нижней границами.

Описанный выше способ вычисления доверительного интервала можно применять только в том случае, если все величины в таблице 2×2 будут больше или равны 10. Если хотя бы одна величина будет меньше 10, то вычисленный доверительный интервал будет значительно уже. Для случаев, когда хотя бы одно из значений в таблице меньше 10, необходимо пользоваться точным критерием Фишера (обычно расчет проводят при помощи компьютерных программ, т. к. вычисление даже маленьких чисел в таблице сопряженности требует значительных затрат времени из-за необходимости подсчета факториалов). Также необходимо отметить, что для расчетов по этой формуле необходимо знать абсолютные количества исследуемых, которые не могут быть заменены процентными соотношениями в группе.

В медицинской практике исследования «случай-контроль» могут быть не только научными, но и рутинными. *Пример типичного рутинного исследования:* исследование вспышки инфекционного заболевания в организованном коллективе (например, воинская часть, детский сад), когда проводится обследование как всех заболевших, так и всех лиц, подверженных риску заболеть.

В большинстве эпидемиологических исследований изучается ограниченная группа населения, а затем экстраполируются полученные результаты на целую популяцию. *Пример:* время развития стадии СПИДа у ВИЧ-инфицированных людей было изучено на одной группе пациентов, а затем методом экстраполяции перенесено на других ВИЧ-позитивных людей;

титры антител к вирусу кори были исследованы в ограниченной группе детей, а результаты были экстраполированы на всех детей этого возраста; применение новых антибактериальных лекарственных средств проводят в одной группе лиц, а затем результаты экстраполируют на пациентов с данной патологией. В каждом из этих случаев нет необходимости в доверительных интервалах (если нужно точно описать только те группы, которые были изучены), но поскольку обычно результаты затем применяют к более широким группам населения, то необходимо рассчитывать доверительные интервалы.

Преимущества исследования «случай-контроль»:

1. Быстрота получения результатов.
2. Экономичность (недорого).
3. Возможность изучения редких заболеваний/синдромов.
4. Возможность изучения большого спектра факторов риска.
5. Возможность изучения заболеваний с длительным латентным периодом (временем между экспозицией и появлением исследуемого заболевания).
6. Достаточно высокая точность исследования при адекватном подборе и размере контрольной группы.
7. Отсутствие потери наблюдаемых лиц в ходе исследования.
8. Возможность организовать исследование при недоступности эксперимента по этическим нормам.

Ограничения исследования «случай-контроль»:

1. Исследуется только одно заболевание.
2. Сложен подбор лиц для группы «контроли» (систематическая ошибка отбора).
3. Возникают систематические «ошибки памяти» (ретроспективный сбор информации) и ошибки отбора (при неслучайном подборе «контролей»). Данное ограничение привело к тому, что в настоящее время исследование «случай-контроль» рассматривается как удобный метод генерирования гипотез, которые затем должны быть подтверждены в когортных исследованиях.
4. Меньшая информативность (ретроспективный сбор информации).
5. Исследования не подходят для изучения редких факторов риска. Информация о воздействии фактора собрана не в исследуемой группе, а в выборке, т. е. ее фракции.
6. Исследования имеют ограниченные возможности установления временной последовательности событий.
7. Возможно рассчитать только отношение шансов.

Примером популяционного исследования «случай-контроль» служит работа, проведенная в Германии и опубликованная в журнале *Annals of Internal Medicine* в 2011 г., посвященная оценке профилактической роли выполнявшейся в предшествующие 10 лет фиброколоноскопии в отноше-

нии развития у пациентов колоректального рака. В исследование были включены 1688 пациентов с колоректальным раком и 1932 «контроля». В результате исследования было обнаружено, что отношение шансов подвергнуться колоноскопии/не подвергнуться колоноскопии для любого типа колоректального рака составляет 0,23 (95%-ный доверительный интервал — 0,19–0,27). Таким образом, значение отношения шансов, равное 0,23 (< 1), говорит о том, что выполнение колоноскопии в предшествующие 10 лет снижает вероятность развития колоректального рака вследствие раннего выявления предраковых заболеваний толстой кишки.

Другим примером исследования «случай-контроль» по методу подобранных пар служит работа, посвященная изучению связи между использованием мобильных телефонов и развитием опухолей головного мозга, опубликованная в *Journal of Occupational and Environmental Medicine* в 2014 г. Данное мультицентровое исследование было проведено в 4 областях Франции в 2004–2006 гг. В исследование были включены 254 пациента с глиомами, 194 пациента с менигеомами и 892 «контроля», т. е. на каждый «случай» приходилось 2 подобранных «контроля». В результате исследования не было обнаружено связи между регулярным использованием мобильного телефона и развитием глиом ($OR = 1,24$; 95%-ный доверительный интервал — 0,86–1,77) и менигеом ($OR = 0,90$; 95%-ный доверительный интервал — 0,61–1,34). Следует заметить, что, хотя в первом случае $OR > 1$, рассчитанный 95%-ный доверительный интервал для отношения шансов включает значение 1, что служит основанием для принятия нулевой гипотезы об отсутствии связи между фактором риска и исходом.

КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Когортные исследования относятся к категории обсервационных исследований, т. е. исследователь собирает данные путем наблюдения за событиями в их естественном течении. Когортные исследования также относятся к категории аналитических, т. е. используются для выяснения причин, лежащих в основе изучаемого явления.

Слово «когорта» (лат. *cohors* — букв. огороженное место) пришло к нам из Древнего Рима и в первичном понимании служило названием одного из тактических подразделений римской армии, структурной части легиона, объединенной боевым строем и дисциплиной. В клинической эпидемиологии под когортой понимают группу лиц, изначально объединенную каким-либо общим признаком и наблюдаемую в течение определенного периода времени.

Когортное исследование — наблюдение за экспонированной и неэкспонированной группами (когортами) в течение некоторого периода времени (периода наблюдения) для выявления в них всех новых случаев развития исследуемого события (болезни).

Цель: отслеживание интересующих исследователя событий (например, развития заболеваний), которые появляются у включенных в когорту лиц с течением времени. Продолжительность наблюдения когорты значительно варьирует в зависимости от изучаемого заболевания/состояния и может составлять как дни, так и годы, и десятилетия. Таким образом, когортные исследования являются золотым стандартом эпидемиологических исследований и единственным методом, позволяющим определить частоту того или иного явления в популяции (генеральной совокупности).

Основной областью применения когортного исследования является поиск причин и этиологических факторов заболеваний, а также прогностических факторов для исходов заболеваний. При этом направленный поиск причин развития заболеваний связан с тем, что именно в когортных исследованиях, в отличие от рассмотренных ранее поперечных (одномоментных) исследований, действие фактора риска и развитие заболевания четко разграничены по времени. Сначала действует фактор риска, и только потом развивается заболевание, т. е. на момент начала исследования ни один из его участников не имеет изучаемого патологического состояния.

В классическом когортном исследовании из генеральной совокупности (популяции) отбирают группу лиц (когорту), которую наблюдают в течение определенного времени. Часть когорты имеет изучаемый фактор риска, а часть — не имеет. С течением времени регистрируют появление новых случаев заболевания. Существуют также и сплошные когортные исследования, в ходе которых в когорту включают всех лиц из наблюдаемой популяции. Но обязательным условием по-прежнему является отсутствие изучаемого заболевания у всех включенных в когорту лиц на момент начала наблюдения.

Основным показателем, который исследователь получает в результате завершения когортного исследования, является частота новых случаев появления заболевания в изучаемой группе (**инцидентность, заболеваемость**), которая рассчитывается для когорты следующим образом:

$$I = \frac{A}{N} \cdot 10^n,$$

где I — частота новых случаев заболевания в когорте; A — число лиц в когорте, у которых в течение определенного времени развилось заболевание; N — численность когорты (при условии, что исходно данное заболевание в когорте не встречалось).

Частоту новых случаев для когорты также можно назвать риском развития заболевания в когорте (при условии, что когорта является закрытой, т. е. за период наблюдения в когорту не включались новые лица). В более общем, популяционном представлении, инцидентность представляет собой результат измерения частоты возникновения новых случаев заболевания

в популяции риска, т. е. среди тех лиц, у которых существует вероятность развития данного заболевания:

$$I = \frac{A}{N} \cdot 10^n,$$

где I — инцидентность (заболеваемость); A — число впервые выявленных случаев заболевания в популяции за год; N — среднегодовая численность популяции).

Когортные исследования требуют выделения понятия «популяция риска» — группа индивидуумов, включаемых в исследование свободными от изучаемого исхода (заболевания), но имеющих возможность его приобретения в течение периода наблюдения. С популяцией риска связано понятие «общий период риска» — общее количество времени, проведенного всеми индивидуумами популяции риска свободными от изучаемого исхода и наблюдаемыми в целях исследования (измеряется в единицах человек-время). Показатель инцидентности позволяет прогнозировать вероятность развития заболевания у лиц, находящихся в тех же условиях и подверженных тем же факторам риска, что и наблюдаемая когорта.

В клинической и научной практике показатели инцидентности используются для отслеживания динамики заболеваемости в популяции (эпидемиологическое слежение) и для проведения аналитических исследований с целью выявления причин заболеваний. Так как когортное исследование обычно продолжается в течение некоторого времени, можно также рассчитать **кумулятивную инцидентность** (накопленную частоту новых случаев) за период наблюдения как отношение количества случаев заболевания, возникших (накопившихся) за определенный период времени, к численности когорты на момент начала наблюдения. Кумулятивная инцидентность (cumulative incidence) показывает риск появления новых случаев заболевания в популяции за изучаемый промежуток времени.

Наряду с инцидентностью и кумулятивной инцидентностью одним из наиболее информативных показателей является **плотность инцидентности** (incidence density). Данный показатель позволяет соизмерить вклад каждого из наблюдаемых лиц и срок его наблюдения с учетом суммарного времени экспозиции факторов риска, добавленного всеми членами популяции риска. Плотность инцидентности рассчитывается как отношение количества впервые выявленных случаев заболевания за определенный период времени к суммарному количеству человеко-лет риска за определенный период времени.

При клинической интерпретации плотности инцидентности следует учитывать следующий факт: если пациенты, наблюдаемые в течение длительного времени, сильно отличаются от пациентов, наблюдаемых в течение короткого времени, данный показатель может оказаться неточным («смещенным»).

Помимо вероятности возникновения заболеваний в популяции, когортные исследования позволяют также определить вероятность развития определенных исходов заболеваний, таких как наступление инвалидности, летального исхода или выздоровления. В этом случае когорта состоит не из здоровых лиц, а из пациентов с определенным заболеванием/состоянием, за которыми наблюдают до момента наступления определенного исхода.

Когортные исследования могут быть проспективными, когда за когортой наблюдают с момента начала исследования и наблюдение продолжается в дальнейшем, и ретроспективными (историческими), когда исследователь по архивным и прочим документам анализирует группы в прошлом вплоть до настоящего времени (момента начала исследования).

В табл. 9 перечислены некоторые примеры использования когорт для клинических исследований.

Таблица 9

Когорты и их назначение

Признак, по которому составлена когорта	Оцениваемый параметр	Пример
Возраст	Возраст	Ожидаемая продолжительность жизни для лиц в возрасте 70 лет (независимо от даты рождения)
Дата рождения	Календарное время	Заболеваемость туберкулезом лиц 1950 года рождения
Воздействие	Фактор риска	Рак легкого у курильщиков
Заболевание	Прогноз	Выживаемость больных раком молочной железы
Профилактическое лечение	Профилактика	Снижение заболеваемости пневмонией после применения пневмококковой вакцины
Лечебное вмешательство	Лечение	Повышение выживаемости больных лимфогранулематозом после комбинированной химиотерапии

В любом когортном исследовании выявление связи между причинами различных следствий происходит в направлении от предполагаемой причины к следствию, чаще всего от фактора риска к болезни.

Когортное исследование может быть основано на трех видах информации:

– ретроспективные (архивные) данные (истории болезни, анкеты, результаты опроса участников и т. д.): такие когортные исследования называют ретроспективными или историческими; когорта формируется по архивным документам и прослеживается до настоящего времени;

– проспективные данные: предполагается их получать в ходе исследования; такие когортные исследования называют проспективными (параллельными) когортными исследованиями; когорта формируется в настоящее время и прослеживается в будущем;

– смешанные данные (проспективные и ретроспективные): комбинированные когортные исследования.

В проспективных (параллельных) исследованиях сбор данных производится непосредственно для целей конкретного исследования с полным пониманием поставленных задач. Это позволяет избежать систематических ошибок, которые могут исказить результаты исследования.

Сбор данных для ретроспективных (исторических) когортных исследований проводится по архивным данным (обычно по историям болезни), где они фиксировались независимо от целей исследователя. Такие данные не всегда отвечают требованиям строгого научного исследования.

Общая схема когортного исследования представлена на рис. 8.

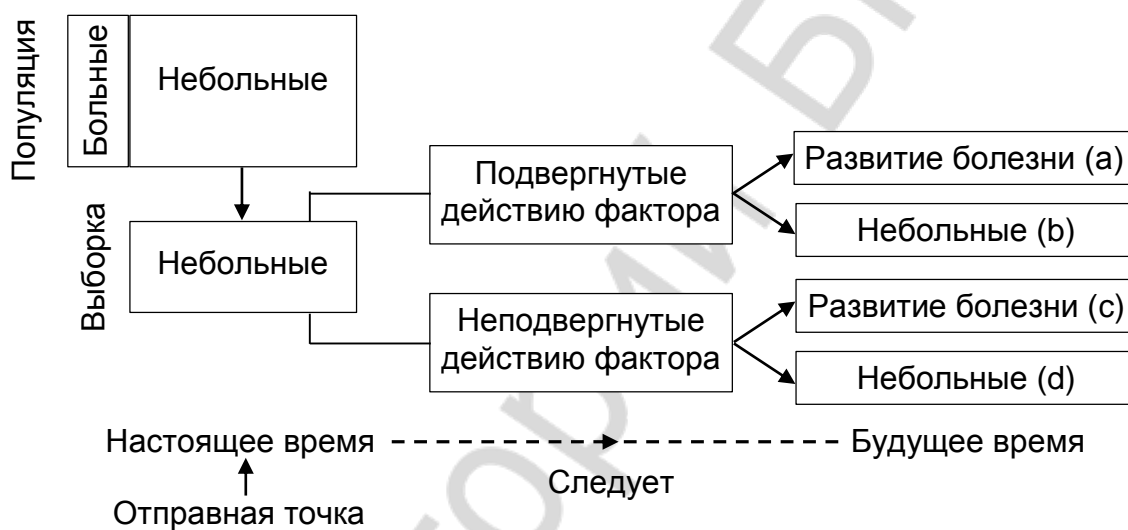


Рис. 8. Схема когортного исследования

АЛГОРИТМЫ ПРОВЕДЕНИЯ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В зависимости от количества изучаемых факторов риска и возможных исходов существует четыре алгоритма проведения когортных исследований.

Первый алгоритм наиболее простой, но менее рациональный. В таком когортном исследовании изучают взаимосвязь между одним фактором риска и конкретной болезнью (рис. 9).

На **первом этапе** формулируют научный вопрос и определяют популяцию людей, в отношении которых планируется проводить исследование, т. е. выделяют так называемую генеральную совокупность. Данное действие осуществляют с учетом признаков включения и исключения из исследования. Самое весомое условие на данном этапе — включение в исследование только здоровых участников (отсутствие болезни, которая предположительно будет появляться в ходе исследования).

Формирование исследуемой группы состоит в применении критериев включения и исключения. Первые служат для очерчивания круга пациентов, которые в целом подходят для исследования, а вторые — для исклю-

чения тех, кто не сможет безопасно и достаточно длительно находиться в исследовании или могут быть нетипичными для выборки из-за сопутствующих болезней.

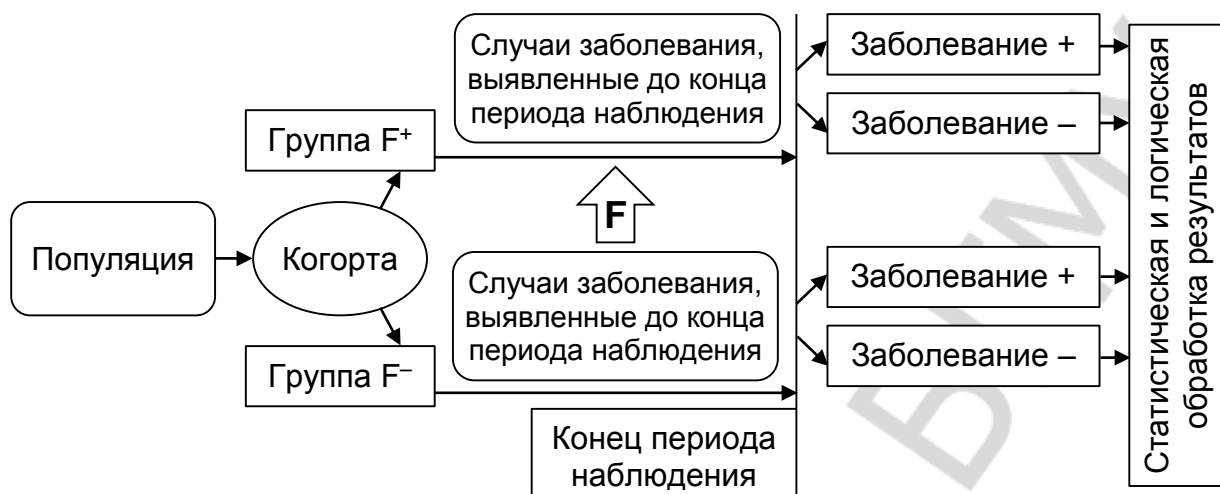


Рис. 9. Алгоритм когортного исследования с одним фактором риска и болезнью

Когортные исследования чаще всего выборочные, поэтому **второй этап** исследования состоит в формировании статистической выборки, качественно и количественно репрезентативной. Именно такую выборку называют когортой. Выборка качественно репрезентативна, если ее состав максимально приближен к генеральной совокупности, например, по возрасту, полу, антропометрическим показателям, социально-экономическому статусу, бытовым условиям и т. д. Количественной репрезентативности выборки достигают путем отбора необходимого числа участников. Репрезентативность выборки необходима для экстраполяции полученных в исследовании данных на генеральную совокупность.

Третий этап исследования — разделение когорты на две группы: основную и контрольную. Основная группа представлена участниками, на которых воздействует фактор риска (F^+). Такую группу еще называют группой экспозиции. Контрольная, или неэкспонированная, группа представлена лицами без фактора риска (F^-).

На **четвертом этапе** проводят наблюдение за обеими группами. Независимо от способа формирования когорты наблюдение за ней должно проводиться с соблюдением следующих двух условий:

1. Продолжительность наблюдения: период наблюдения определяется средней продолжительностью периода экспозиции или инкубационного периода. Его устанавливают заранее. Это необходимо для того, чтобы дать риску возможность проявиться. В течение данного отрезка времени участники исследования с установленной периодичностью посещают лечебное учреждение, где проходят медицинское обследование на предмет возникновения ожидаемого исхода (болезни/состояния).

2. Постоянство состава когорты: всех лиц, включенных в когорту, нужно контролировать в течение всего периода наблюдения. Поскольку выбывание людей из исследования влияет на результат, информация, полученная на неполной когорте, может исказить истинное положение вещей. Потери по ходу исследования более 10 %, вероятно, приведут к заметным неопределенностям в оценках, а потеря более 20 % людей сделает оценки малопригодными для использования.

На **пятом этапе** участников исследования делят на четыре группы:

- группа а — заболевшие, на которых воздействовал фактор риска (основная группа);
- группа б — здоровые, на которых фактор риска также воздействовал (основная группа);
- группа с — заболевшие, на которых фактор риска не воздействовал (контрольная группа);
- группа д — здоровые люди, на которых фактор риска воздействие не оказывал (контрольная группа).

Шестой этап исследования — логическая и статистическая обработка данных.

Второй алгоритм когортного исследования подразумевает выявление одного фактора риска, ведущего к развитию нескольких исходов. Отличие от предыдущего варианта заключается в том, что разделение основной (F^+) и контрольной (F^-) группы на заболевших и здоровых осуществляют по каждой нозологии отдельно. Примером такого исследования может послужить выявление причинно-следственной связи между курением и заболеваниями, связанными с данным фактором риска (стоматиты, хронические бронхиты, коронарные тромбозы, рак легких и т. д.).

Третий алгоритм когортного исследования подразумевает выявление нескольких факторов риска одной изучаемой болезни (рис. 10).

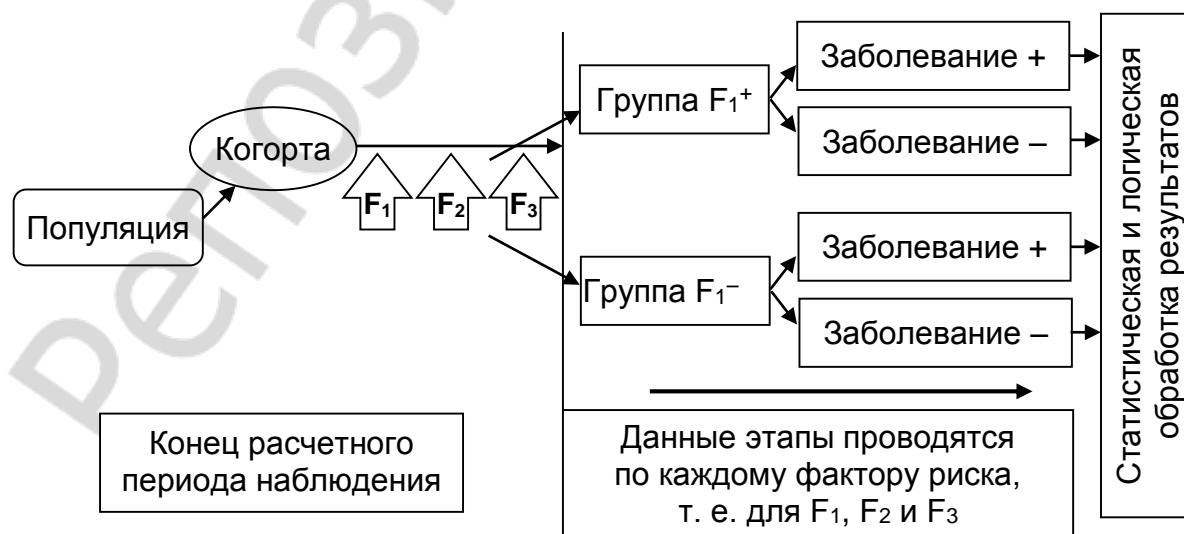


Рис. 10. Алгоритм когортного исследования с тремя факторами риска и одной болезнью

В подобном исследовании так же, как и в предыдущем алгоритме, разделение на группы сравнения осуществляют после истечения срока наблюдения. Основную (F^+) и контрольную (F^-) группы в данном алгоритме определяют несколько раз по числу изучаемых факторов риска, т. е. для каждого фактора риска своя пара групп сравнения. Главное условие такого исследования — независимое действие изучаемых факторов на организм человека. В противном случае нельзя выявить специфического действия конкретного фактора риска на организм человека.

Четвертый алгоритм самый универсальный, т. к. такое когортное исследование направлено на выявление нескольких факторов риска при нескольких нозологиях.

Пример. Фрамингемское исследование, начатое в США в г. Фрамингеме в 1949 г. с целью выявить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Репрезентативная выборка общей численностью 5209 мужчин и женщин в возрасте 30–59 лет была отобрана примерно из 10 000 лиц этого возраста, проживавших во Фрамингеме. Из всех включенных в исследование 5127 не страдали ишемической болезнью сердца на момент первого обследования и, следовательно, обладали только риском развития заболевания. Эти люди затем обследовались каждые два года для выявления признаков ишемической болезни сердца. Исследование продолжалось 46 лет и показало, что риск развития данного заболевания связан с повышенным артериальным давлением, высоким уровнем холестерина, курением, нарушением толерантности к глюкозе и гипертрофией левого желудочка. Были выявлены существенные различия риска развития ишемической болезни сердца между теми, кто не имел ни одного из этих факторов, и теми, у кого присутствовали все факторы.

Так как в когортных исследованиях изучается влияние факторов риска на развитие заболеваний, необходима количественная оценка воздействия (эффекта) данного фактора. Для этого используются следующие основные параметры:

1. Относительный риск (RR — relative risk) — данный показатель рассчитывается как отношение риска развития заболевания в экспонированной группе к риску развития заболевания в неэкспонированной группе. Относительный риск демонстрирует, во сколько раз действие фактора риска увеличивает вероятность развития заболевания. Если $RR = 1$, то фактор риска не оказывает влияние на развитие заболевания. Если $RR > 1$, то можно сделать вывод о том, что действие изучаемого фактора увеличивает риск развития заболевания, и чем больше значение относительного риска, тем выше вероятность его развития. Если $RR < 1$, то фактор, наоборот, снижает вероятность развития заболевания.

2. Отношение плотностей инцидентности или отношение показателей инцидентности человека-время (IRR — incidence rate ratio). Данный пока-

затель рассчитывается как отношение плотности инцидентности в экспонированной группе к плотности инцидентности в неэкспонированной группе. При расчете указанных показателей учитывают время пребывания участника в исследовании (измеряется в годах), для каждого участника данный показатель индивидуален.

3. Добавочный риск (AR — attributable risk) рассчитывается как разница между вероятностью развития заболевания в экспонированной и неэкспонированной группе. Данный показатель демонстрирует, какую заболеваемость создает действие данного фактора риска.

4. Доля добавочного риска (AF — attributable fraction) представляет собой добавочный риск в процентном виде.

5. Разница плотностей инцидентности (RD — rate difference) рассчитывается как разница между плотностью инцидентности в экспонированной и неэкспонированной группе. По аналогии с добавочным риском данный показатель демонстрирует, какую плотность инцидентности создает действие данного фактора риска.

Для использования данных показателей в отношении всей популяции можно рассчитать добавочный популяционный риск, который рассчитывается как произведение добавочного риска на распространенность фактора риска в популяции (позволяет оценить заболеваемость в популяции, связанную с распространением фактора риска), и добавочную долю популяционного риска, которая рассчитывается как отношение добавочного популяционного риска к общей заболеваемости в популяции.

Как и любое эпидемиологическое исследование, когортное исследование имеет свои преимущества и недостатки, которые следует учитывать еще на этапе планирования и определения дизайна будущей научно-исследовательской работы, чтобы избежать в дальнейшем проблем с анализом и интерпретацией данных.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

В результате когортных исследований исследователь располагает данными по количеству заболевших в двух сравниваемых группах — в основной и контрольной. В дальнейшем проводят расчет ряда показателей для установления статистически достоверной связи между причиной (фактором риска) и следствием (заболеванием). Для начала полученные результаты группируются в четырехпольной таблице (таблица 2×2 , таблица сопряженности) (табл. 10).

Следует помнить, что такую таблицу заполняют только абсолютными величинами. По существующим правилам заполнения таблиц в строках указывают подлежащее (то, что подлежит сравнению). В данном случае это две группы участников. В столбцах таблицы указывают признаки, по которым в результате исследования проводят сравнение: наличие или

отсутствие болезни. Заполнение таблицы завершают подсчетом сумм в столбцах и строках. Затем проводят расчет ряда показателей.

Таблица 10

Макет четырехпольной таблицы для когортных исследований

Группы	Случаи болезни		Всего
	есть	нет	
Основная группа (экспонированные)	a	b	$a + b$
Контрольная группа (неэкспонированные)	c	d	$c + d$
<i>Всего</i>	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d = N$

Инцидентность в группах наблюдения (риск развития болезни при наличии или отсутствии фактора риска, risk factor group (RF)). Данный показатель указывает на частоту возникновения новых случаев болезни в основной и контрольной группе. Следует помнить, что все случаи в когортном исследовании являются новыми независимо от характера используемой информации (ретроспективный или проспективный способ получения данных), т. к. изначально в исследовании участвуют относительно здоровые люди. Расчет проводят по следующим формулам:

Инцидентность в основной группе (RF^+):

$$RF^+ = \frac{a}{a+b} \cdot 10^n.$$

Инцидентность в контрольной группе (RF^-):

$$RF^- = \frac{c}{c+d} \cdot 10^n.$$

В этих и других формулах: 10^n — размерность показателя.

Относительный риск RR. Значение относительного риска используется для оценки наличия связи между фактором риска и возникновением болезни.

При $RR = 1$ связь между фактором и болезнью отсутствует.

Ситуация, при которой $RR > 1$, указывает на то, что инцидентность в основной группе больше, чем в контрольной, т. е. риск заболеть при наличии изучаемого фактора больше, чем при его отсутствии. Данные результаты дают основание считать изучаемый фактор вредным, приводящим к болезни, т. е. фактором риска.

Если $RR < 1$, значит риск заболеть у экспонированных лиц ниже, чем у тех, на кого изучаемый фактор не воздействовал, следовательно, данный фактор, вероятно, оказывает благоприятное воздействие на здоровье (защитный фактор).

Относительный риск не несет информации о величине абсолютного риска (заболеваемости). Даже при высоких значениях относительного риска абсолютный риск может быть совсем небольшим, если заболевание редкое.

Расчет относительного риска проводят по формулам:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} \text{ или } RR = \frac{RF^+}{RF^-}.$$

Атрибутивный риск AR (разница рисков, абсолютная разность рисков, добавочный риск). Этот показатель выражает избыточную заболеваемость, обусловленную влиянием фактора риска.

Данный показатель основан на исключении случаев болезни, не связанных с изучаемым фактором. Предположим, что изучаемая причина болезни дополнительна и неединственна. В свою очередь этиологический фактор и другие неизвестные исследователям дополнительные причины (факторы риска) присутствуют в основной и контрольной группе. Для того чтобы определить количество случаев болезни в основной группе, связанных с изучаемым фактором риска (дополнительной причиной), необходимо исключить случаи, предположительно связанные с другими факторами. Так как в контрольной группе отсутствует изучаемый фактор риска, значит все случаи болезни в данной группе связаны с другими факторами риска (рис. 11).

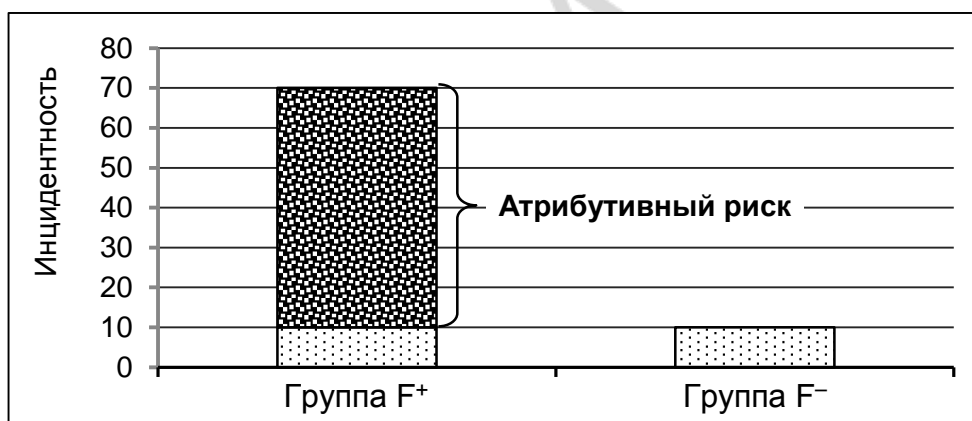


Рис. 11. Атрибутивный риск в основной группе

Можно предположить, что эти факторы с такой же частотой вызывают заболевания и в основной группе, т. к. их пагубное воздействие не исключено. Разница между инцидентностью в основной группе и контрольной определяет число заболевших при воздействии изучаемого фактора риска.

Именно разница абсолютных рисков (заболеваемости) разных групп населения и составляет атрибутивный (добавочный, избыточный) риск, т. е. дополнительный риск, порожденный действием предполагаемой причины и выраженный в той же частоте заболеваний, что и сравниваемые показатели.

Атрибутивный риск рассчитывается по следующим формулам:

$$AR = \frac{a}{(a+b)} - \frac{c}{(c+d)} \text{ или } AR = RF^+ - RF^-.$$

Этиологическая доля AF (доля добавочного риска) указывает на удельный вес случаев заболевания от воздействия изучаемого фактора риска в общем количестве заболевших в основной группе. Это доля риска болезни, которая связана с данной экспозицией и может быть устранена, если данный фактор риска исключили. Расчет проводят по формулам:

$$AF = \frac{AR}{RF^+} \cdot 100 \% \text{ или } AF = \frac{RR - 1}{RR} \cdot 100 \%$$

Атрибутивный (добавочный) популяционный риск ARP (attributable population risk). Особую значимость для здравоохранения имеет показатель, именуемый атрибутивным (добавочным) риском для популяции, или популяционным атрибутивным (добавочным) риском. Этот показатель выражает избыточную заболеваемость, обусловленную влиянием фактора риска не только в группе риска, но и во всей популяции, в которой «рассеяны» представители группы риска.

Величина атрибутивного риска для популяции зависит от величины атрибутивного (избыточного) риска и от распространенности фактора риска среди всего населения. Относительно слабый фактор (сравнительно низкий AR) при высокой распространенности фактора риска в популяции может создать у населения более высокую избыточную заболеваемость, чем больший AR при низкой распространенности фактора риска. Именно поэтому знание атрибутивного популяционного риска помогает органам здравоохранения определить приоритетные направления профилактики болезней и наиболее эффективно использовать имеющиеся ресурсы. Формула для расчета следующая:

$$ARP = AR \cdot P,$$

где AR — атрибутивный риск; P — доля (в популяции) лиц, подверженных воздействию фактора риска, выраженная в долях единицы, а не в процентах.

Отношение шансов OR . Данный показатель указывает, во сколько раз шанс заболеть в основной группе больше шанса заболеть в контрольной группе.

Расчет отношения шансов:

$$\text{Отношение шансов} = \frac{\text{Шансы заболеть в основной группе}}{\text{Шансы заболеть в контрольной группе}}$$

Формула расчета отношения шансов для таблицы 2×2 :

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

Отношение шансов оценивают так же, как и относительный риск. $OR = 1$ указывает на отсутствие причинно-следственной связи изучаемого фактора и болезни. Если $OR < 1$, можно предположить о защитных свой-

ствах изучаемого фактора. Величина $OR > 1$ указывает на возможную связь между болезнью и пагубным действием изучаемого фактора.

В когортных исследованиях показатель отношения шансов — альтернатива относительному риску, поэтому допустимо их равноценное использование.

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ РАЗЛИЧИЙ

Следующий обязательный этап статистической обработки когортных исследований — оценка достоверности различий. Для этого рассчитывают доверительные интервалы для показателей инцидентности, абсолютного риска, относительного риска, отношения шансов. Могут быть использованы критерий Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера.

Преимущества когортных исследований:

1. Возможность (и нередко единственная) получения достоверной информации об этиологии болезней, особенно в тех случаях, когда эксперимент невозможен.

2. Единственный способ оценки показателей абсолютного, атрибутивного, относительного риска возникновения заболевания и оценки этиологической доли случаев, связанных с предполагаемым фактором риска.

3. Возможность выявлять редко встречающиеся причины (факторы).

4. Возможность одновременно выявлять несколько факторов риска одного или нескольких заболеваний.

5. Достаточно высокая достоверность выводов, связанная с тем, что в когортных исследованиях гораздо легче избежать ошибок при формировании основных и контрольных групп, т. к. они создаются после выявления изучаемых эффектов (заболеваний, смертей и др.).

6. Относительно низкая вероятность систематической ошибки, поскольку заболевание на момент начала исследования в наблюдаемой когорте отсутствует.

7. Четкая временная последовательность причины и следствия (можно установить временную связь): развитие заболевания следует за воздействием фактора риска.

8. Возможность прогнозирования течения заболеваний (прогноз наступления инвалидности, летального исхода и др.).

Ограничения когортных исследований:

1. Мало подходят для изучения редких заболеваний. Возникает необходимость формировать когорту большой численности (десятки, сотни тысяч пациентов), чтобы появилась возможность встретить случаи редкого заболевания. Особенность когортного исследования такова, что исследователь ожидает исходы в группах, располагая данными по факторам риска. В этой ситуации наиболее целесообразно изучать воздействие на человека редких факторов риска, действие которых специалисты знают наверняка.

2. Стоимость их высока.
3. Большая продолжительность.
4. Можно исследовать только воздействующие факторы, определенные с самого начала для всей базы исследования.
5. Возможны потери субъектов исследования в ходе наблюдения вследствие миграции, отказов от участия в исследовании, потери связи с субъектами и прочих причин, что может приводить к нехватке данных и, соответственно, снижать статистическую мощность исследования (потенциальные ошибки отбора).
6. Результаты исследования могут «смещаться», т. к. помимо изучаемого фактора на заболеваемость могут действовать и другие изначально скрытые вмешивающиеся факторы (confounding factors), которые могут маскировать имеющиеся различия или создавать видимость различий там, где их нет.
7. Результаты проспективных исследований могут долго оставаться неизвестными (на тот период, в течение которого длится наблюдение за когортой).

Пример когортного исследования. Британское региональное обследование сердца — большое когортное исследование 7735 мужчин в возрасте от 40 до 59 лет, произвольно отобранных в 24 городах Великобритании с целью определения факторов риска ишемической болезни сердца. В процессе отбора мужчин опросили относительно их образа жизни и демографических факторов, включая информацию о курении. Из 7718 мужчин, которые предоставили информацию о курении, 5899 (76,4 %) курили определенный период жизни (включая тех, которые курят сейчас и которые курили в прошлом). В течение 10 лет 650 из 7718 мужчин (8,4 %) перенесли инфаркт миокарда. Результаты, отраженные в табл. 11, показывают число (и процент) курящих и некурящих, у которых случился и не случился инфаркт миокарда в течение 10 лет.

Таблица 11

Результаты когортного исследования

Статус курения	Инфаркт миокарда за 10 лет		
	Да	Нет	Всего
Когда-либо курил	563 (9,5 %)	5336 (90,5 %)	5899
Никогда не курил	87 (4,8 %)	1732 (95,2 %)	1819
<i>Всего</i>	650 (8,4 %)	7068 (71,6 %)	7718

Относительный риск рассчитывается следующим образом:

$$RR = \frac{563 \cdot 1819}{5899 \cdot 87} = 2.$$

95%-ный доверительный интервал для RR составляет (1,60–2,49).

Можно интерпретировать относительный риск, подразумевая, что у мужчины среднего возраста, который когда-либо курил, вдвое больше вероятность перенести инфаркт миокарда в течение следующих 10 лет, чем у мужчины, который никогда не курил, или риск перенести инфаркт миокарда для мужчины, который когда-либо курил, на 100 % больше, чем для мужчины, который никогда не курил.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В практической деятельности врача существует потребность в сведениях об эффективности и безопасности вмешательства (диагностика, лечение, профилактика). Эксперимент является самым надежным способом испытания правильности гипотезы о причине болезни и о действенности вмешательства.

Цель эпидемиологических экспериментальных исследований — оценка потенциальной и реальной эффективности и безопасности профилактических и лекарственных средств, способов и схем лечения, диагностики и профилактики болезней.

Экспериментальные исследования (испытания) средств диагностики, профилактики и лечения называют контролируемыми, поскольку в них присутствует контрольная группа, не получающая изучаемого вмешательства. Это позволяет уменьшать (контролировать) возможные случайные эффекты. Если эксперимент проведен правильно, то его результаты могут быть обобщены до уровня популяции. Слово «контролируемые» означает, что результат вмешательства в основной группе сравнивается с результатом отсутствия вмешательства в другой (контрольной) группе.

Неконтролируемый эксперимент в виде наблюдения за результатами вмешательства дает достаточные основания для оценки вмешательства, только если размер эффекта огромен. За редкими исключениями медицинские вмешательства оказывают небольшое влияние на исход болезни, и его легко не заметить, если проводить неконтролируемый эксперимент. Также легко обнаружить эффект там, где его нет. Неконтролируемые исследования представляют собой простейший вариант эксперимента, в котором исследователь оценивает последствия вмешательства или в лучшем случае сравнивает последствия с состоянием до вмешательства.

Объектом эксперимента могут быть административные районы, организации здравоохранения, семьи или отдельные субъекты. Эксперимент обычно проводится не над популяцией, а над выборкой из популяции.

Наиболее оптимальный дизайн экспериментальных исследований — рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) в двух вариантах — клиническом и полевом.

Рандомизированное контролируемое исследование (randomized clinical trial) — это вариант экспериментального эпидемиологического исследования, основанный на принципах проведения проспективного когортного исследования, предназначенный для оценки потенциальной эффективности средств (включая иммунобиологические), способов лечения и диагностики состояний/заболеваний. Клиническое испытание связано с местом проведения исследования, его применяют лишь для обозначения проводимых в клинике/центре экспериментов.

Рандомизированное контролируемое полевое испытание (строго контролируемый эпидемиологический опыт) — это экспериментальное изучение в полевых условиях потенциальной эффективности любых средств (способов), предупреждающих возникновение болезни. Полевое исследование проводят вне организаций здравоохранения. Его масштабы весьма различны: от расследования небольшой вспышки до общенационального исследования. Полевое исследование может быть описательным и аналитическим, наблюдательным и экспериментальным, сплошным и выборочным, рутинным и научным, ретроспективным и проспективным, одномоментным и динамическим.

РКИ служат золотым стандартом качества научных исследований эффективности лечения/диагностики (табл. 12).

Таблица 12

Достоинства и недостатки рандомизированных контролируемых исследований

Достоинства	Недостатки
Золотой стандарт исследований. Возможность контроля иных факторов, влияющих на эффект вмешательства	Дорогостоящие. Длительные. Ограниченность генерализации. Возможность исследования лишь определенных вмешательств (контролируемые исследования). Возможность прекращения участия в эксперименте. Невозможность изменить вмешательство в ходе эксперимента

РКИ имеет ряд особенностей:

- пациенты распределяются случайно по сравниваемым группам;
- пациенты и исследователи до завершения работы не знают, какое именно вмешательство проводится в каждой из сравниваемых групп (хотя проведение таких двойных слепых исследований не всегда возможно);
- все группы, за исключением экспериментальных, получают идентичную терапию;
- вмешательство назначается не по выбору врача, а случайно, согласно рандомизации;
- исследования позволяют сравнить два или более вида лечения, одним из которых может являться применение плацебо или общепринятая терапия;

– анализ пациентов проводят в составе групп, в которые они были распределены;

– анализ сфокусирован на определении степени различий результатов между сравниваемыми группами.

Основная причина подобного построения клинических испытаний состоит в стремлении избежать систематических ошибок при сравнении эффективности двух или большего числа вмешательств. Достоверность клинических испытаний зависит от того, насколько в сравниваемых группах удалось обеспечить одинаковое распределение всех факторов, определяющих прогноз, кроме изучаемого вмешательства.

ЭТАПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этап 1. Соблюдение этических норм. Отличительной особенностью РКИ является неукоснительное следование этическим нормам. Перед началом любого испытания его протокол должен быть одобрен национальным или региональным этическим комитетом (часто и тем, и другим). В дальнейшем этический комитет в обязательном порядке информируется о серьезных побочных эффектах, возникших в ходе РКИ, и всех изменениях в протоколе. До включения в исследование его потенциальный участник должен на добровольной основе подписать информированное согласие, где в доступной форме должна быть изложена цель исследования, возможные осложнения или неудобства, преимущества, связанные с участием пациента в исследовании, и альтернативные методы лечения. Пациент должен быть проинформирован о том, что решение о его участии или неучастии в данном клиническом исследовании на любом этапе выполнения никак не отразится на дальнейшей тактике его ведения, и он в любой момент может прекратить свое участие в РКИ. Только после получения информированного согласия пациент может принимать участие в исследовании.

На практике же не все пациенты дают согласие. Одни могут предпочесть какой-либо из испытываемых методов лечения и не желают предоставлять его выбор случаю. Другие в принципе не хотят быть объектом исследования или избирают иной способ лечения. Таких пациентов в исследование не включают. Необходимо, чтобы отклик (response rate), т. е. доля людей, откликнувшихся на просьбу участвовать в исследовании, был достаточно высок, не менее 80 %.

В тех случаях, когда значительная часть (более 20 %) приглашенных для участия в исследовании пациентов отказывается, применяется следующий прием. Пациентов, которые на рандомизацию не согласились, включают в исследование и предоставляют им то вмешательство, которое им показано и на которое они согласились. Затем результаты лечения у них сравнивают с результатами в группах, где вмешательство применялось на основе рандомизации.

Все РКИ должны контролироваться Комиссией по проверке и безопасности данных (DSMB — Data Safety Monitoring Board), состоящей из экспертов в определенной области исследований; кроме того, желательно, чтобы в комиссию входил специалист по биостатистике. Экспертная комиссия DSMB (также известна как DSMC (Data Safety Monitoring Committee — Комитет по проверке и безопасности данных), DMB (Data Monitoring Board — Совет по мониторингу данных), IDMC (Independent Data Monitoring Committee — Независимый комитет по мониторингу данных) и др.) должна быть полностью независима как от исследователей, так и от спонсоров исследования. Задачей комиссий является наблюдение за безопасностью пациентов. Также комиссии могут вынести рекомендации по преждевременному прекращению исследования из соображений безопасности или в связи с данными итоговых показателей исследования.

Этап 2. Планирование количества участников. При проведении РКИ пациенты обычно представляют собой тщательно отобранную группу людей с изучаемым состоянием, что снижает обобщаемость результатов. До начала исследования необходимо указать критерии включения (inclusion criteria) и исключения (exclusion criteria), т. е. критерии того, какой пациент считается возможным/невозможным участником исследования.

Критерии включения определяют главные характеристики, которые должны быть представлены в интересующей исследователя конкретной группе населения. Характеристики пациентов, включаемых в испытание, определяют, в какой степени полученные выводы могут быть перенесены на других пациентов. Критерии исключения главным образом обеспечивают безопасность исследований благодаря исключению тех пациентов, у которых действие вмешательства может привести к проблемам, связанным со здоровьем. Они также обеспечивают исключение тех факторов, которые могут нанести ущерб результатам исследования.

Этические соображения иногда суживают рамки критериев приемлемости или выставляют специфические требования на участие в исследовании. Например, женщины в детородном возрасте должны быть исключены из исследований на ранних фазах разработки лекарственного средства, когда его воздействие на репродуктивные функции еще до конца не изучено в экспериментах на животных. На более поздних стадиях участие женщин детородного возраста должно оцениваться отдельно в каждом конкретном случае. Кроме того, они должны дать согласие на применение стандартной формы контрацепции в течение конкретного периода времени до, во время и после проведения исследования. То же самое касается и лиц, которые юридически или этически не имеют права давать информированное согласие, например, несовершеннолетние или лица с ограниченными умственными способностями могут быть включены в исследование только в том случае, если родитель или законный опекун дает согласие от их имени.

Последнее правило, которым следует руководствоваться при отборе испытуемых: при наличии каких-либо сомнений следует сужать критерии включения. Четкое и однозначное доказательство пользы вмешательства в пределах правильно и тщательно отобранной группы пациентов представляет бóльшую ценность, чем неоднозначные результаты, полученные при исследовании лиц, принадлежащих к слишком разнообразным группам населения. Если ожидается повышенный уровень исключения испытуемых до того, как лекарственное средство начнет оказывать терапевтический эффект, объем выборки должен быть скорректирован в сторону увеличения.

Критерии исключения необходимы для создания однородной выборки. Исключением нетипичных случаев обеспечивается однородность группы пациентов, т. е. меньшая вариабельность переменных в исходном состоянии и в оценке величины эффекта вмешательства. Таким образом, увеличивается статистическая чувствительность эксперимента.

Среди многих причин, по которым пациенты с изучаемым заболеванием не включаются в исследование, основными являются следующие: не отвечают установленным критериям включения; отказываются участвовать в нем; не соблюдают условия его проведения.

Критерии включения формулируются для ограничения разнородности пациентов. Основные критерии, ограничивающие включение, таковы: нетипичный характер заболевания, наличие других болезней, необычно неблагоприятный прогноз (который может стать причиной выбывания пациента во время исследования) или высокая вероятность несоблюдения предписанного лечения. Естественно, в исследование не включаются также лица, у которых имеются противопоказания к одному из видов исследуемого лечения. Такое ограничение разнородности повышает достоверность исследования: сокращается возможность исходов, не связанных с самим лечением. Кроме того, это позволяет точно оценить обобщаемость, поскольку известно, по отношению к каким пациентам применимы результаты. Однако исключение части пациентов приводит к снижению обобщаемости результатов, т. к. в клинической практике могут достаточно часто встречаться лица, подобные тем, которые не были включены в исследование.

Пациенты могут отказаться от участия в исследовании. Одни не хотят лечиться предлагаемым методом либо возражают, чтобы выбор лечения определялся случайным образом. Пациенты, отказавшиеся участвовать в исследовании, обычно отличаются от тех, кто дает свое согласие, по социально-экономическому статусу, тяжести заболевания и другим признакам, связанным или несвязанным со здоровьем. Кроме того, исключаются пациенты, которые на ранних стадиях испытания показали неспособность строго следовать предписанной методике лечения. Это позволяет избежать напрасной траты усилий и снижения достоверности исследования вследствие выбытия пациентов или их перехода из группы в группу.

В результате указанных причин пациенты в клинических испытаниях обычно представляют собой высокоселективную выборку, смещенную относительно общей совокупности лиц с изучаемым состоянием, поэтому переносить полученные в клинических испытаниях результаты в обычную клиническую практику нужно взвешенно.

Как и в других эпидемиологических исследованиях, изучаемые пациенты должны быть репрезентативной выборкой из целевой популяции, в которой и будут применяться результаты этого исследования.

Количество испытуемых, необходимых для исследования, определяют четырьмя основными факторами, которые включают:

- величину эффекта лечения (т. е. разность между курсами лечения);
- уровень значимости (ошибка 1-го типа), или α -уровень, ниже которого отбрасывают нулевую гипотезу, обычно это 0,05 или 0,01 (нулевую гипотезу или отсутствие различий в группах отклоняют, если величина p -уровня применяемого критерия меньше этих значений);
- вариабельность показателя эффекта лечения, например, стандартное отклонение, если есть числовая переменная;
- мощность теста или степень уверенности в том, что будет получен значимый результат, если он на самом деле имеет место в действительности.

Размер выборки в РКИ зависит от ожидаемого клинически значимого эффекта вмешательства. Никаких нормативов, кроме получения необходимой статистической достоверности при определении числа пациентов, участвующих в РКИ, не существует. Небольшое количество пациентов не позволяет добиться однородности сравниваемых групп и статистически достоверного эффекта вмешательства. Принято считать, что снижение относительного риска исхода заболевания на 20 % является клинически значимым. При этом степень достоверности получения ложноположительного результата обычно устанавливается на уровне 0,05 (α -уровень, или 1-й тип ошибки). В свою очередь степень достоверности ложноотрицательного результата обычно устанавливается на уровне 0,1 (β -уровень, или 2-й тип ошибки). Размер РКИ, в котором в качестве критериев эффективности вмешательства используются дискретные величины исхода заболевания, всегда больше, чем размер такого же РКИ, в котором критерием эффективности вмешательства являются непрерывные величины исхода заболевания (средние величины показателя или функционального исхода). Кроме этого, весьма полезными оказываются данные закончившихся РКИ по аналогичной тематике.

При проведении РКИ фармацевтических препаратов набирают от 500 до 3000 человек, даже если эффект вещества можно продемонстрировать и на меньшем количестве пациентов. Это делается для того, чтобы иметь возможность оценки нечастых общих нежелательных явлений. Исследование, включающее 3000 пациентов, позволяет зарегистрировать с 95%-ной

вероятностью нежелательные явления, встречающиеся с частотой 1 на 1000 случаев. Исследование, проведенное на 500 пациентах, позволит выявить с 95%-ной вероятностью эффект, встречающийся в 6 из 1000 случаев.

Для оценки риска нежелательных явлений необходимо увеличить выборку до десятков тысяч человек. Причина расширения выборки заключается в том, что на постмаркетинговом этапе исследователей интересует выявление редких и очень редких нежелательных явлений. Кроме того, разнородность пациентов в популяции, в отличие от строго отобранной гомогенной выборки, используемой в клинических исследованиях, значительно увеличит разброс данных.

Оценка относительного риска невозможна в исследованиях в силу недостаточного размера выборки и того факта, что зачастую сравнение проводят с плацебо, а не с аналогами. Но и для наблюдательных исследований оценка низкого относительного риска (менее 2) проблематична, потому что вызывает сомнения в наличии причинной связи с лекарственным средством. Выраженность связи в эпидемиологии очень важна: так, высокий риск (более 5) почти исключает возможность искажения такой выраженной связи конфаундерами, чего нельзя сказать о риске, близком к 1. Таким образом, для оценки низких абсолютных и относительных рисков требуется рандомизированное исследование, но с гораздо большей статистической мощностью.

Этап 3. Рандомизация. Пациентов разделяют случайным образом на две группы, сопоставимые по основным прогностическим признакам. Одна группа, называемая экспериментальной, или группой лечения, подвергается вмешательству, которое, как ожидается, будет полезным. Другая группа, называемая контрольной, или группой сравнения, находится точно в таких же условиях, как первая, за исключением того, что составляющие ее пациенты не подвергаются изучаемому вмешательству. Исследователи наблюдают клиническое течение заболевания в обеих группах и любые отличия в исходах приписывают изучаемому вмешательству.

Рандомизация — процедура, обеспечивающая случайное распределение больных в экспериментальную и контрольную группы. Другими словами рандомизация дает равный шанс каждой единице наблюдения из генеральной совокупности попасть в выборку, что снижает опасность непреднамеренного искажения состава выборки, но не может полностью исключить недобросовестность исследователя при ее формировании. Проведение рандомизации позволяет получить две (или больше) одинаковых по основным клиническим характеристикам группы пациентов, отличающихся только по факту воздействия фактора (рис. 12).

Существует большое количество методов рандомизации:

- метод простой рандомизации;
- метод последовательных номеров;

- метод адаптивной рандомизации;
- метод блочной рандомизации;
- стратификационная рандомизация;
- рандомизация с минимизацией различий;
- кластерная рандомизация.

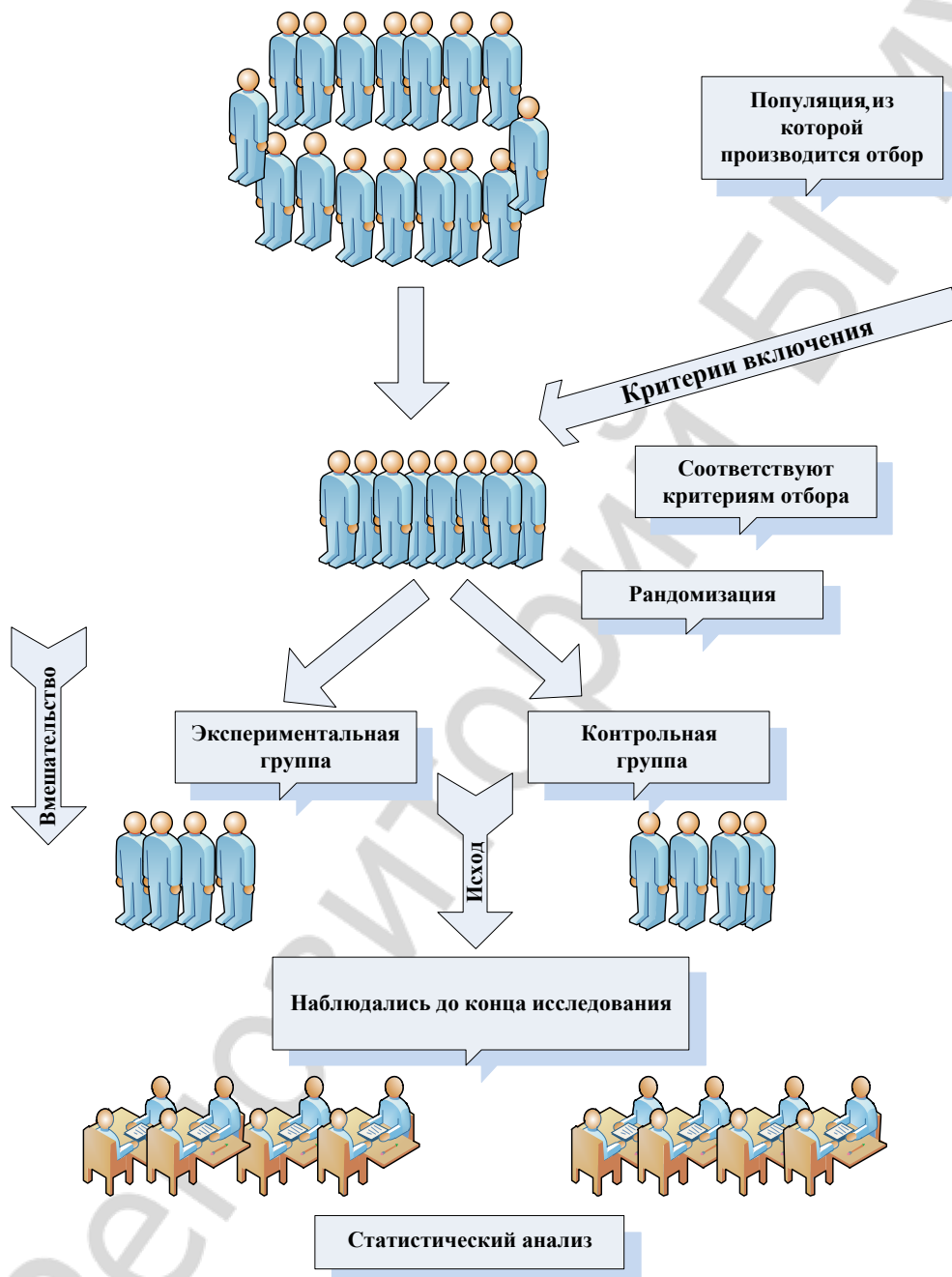


Рис. 12. Схема проведения рандомизированного контролируемого исследования

Метод простой рандомизации основан на применении таблиц случайных чисел. Процедура рандомизации проводится специалистом, непосредственно не участвующим в лечении.

Метод последовательных номеров предполагает отбор участников из непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов.

Метод адаптивной рандомизации предполагает отбор участников не с равной вероятностью в сравниваемые группы, а с меньшей вероятностью в ту группу, где результаты лечения хуже. Метод применим в случае, когда одно из вмешательств изначально рассматривается как вероятно худшее по своей действенности или предполагается, что оно будет сопровождаться осложнениями.

Метод блочной рандомизации заключается в том, что перед началом исследования пациентов условно разделяют на равные блоки, а затем блоки распределяют, пользуясь таблицами случайных чисел. Всегда в эксперименте существует опасность, что вследствие обычной для рандомизации непредсказуемости число пациентов, рандомизированных в одну из групп, будет мало и это снизит статистическую чувствительность эксперимента.

Стратификационная рандомизация позволяет обеспечить распределение испытуемых по группам лечения с учетом наиболее значимых факторов, влияющих на исход исследования (возраст, анамнез и т. п.).

Рандомизацию с минимизацией различий применяют в случае малого числа пациентов, когда стратификацию провести невозможно, и для устранения почти неизбежных случайных различий между группами. При этом помещение очередного пациента в группу определяется случайно, но с учетом уже возникших ранее различий между группами.

Кластерная рандомизация. В отдельных случаях рандомизировать людей в основную и контрольную группы нельзя. В таком случае единицей рандомизации становятся такие группы, как, например, районы, поликлиники.

Случайным распределением достигается отсутствие различий между двумя группами, и таким образом снижается вероятность систематической ошибки в клинических исследованиях вследствие различий групп по каким-либо признакам. Достоверность клинических испытаний зависит от того, насколько в сравниваемых группах удалось обеспечить одинаковое распределение всех факторов, определяющих прогноз, кроме изучаемого вмешательства.

Сразу после рандомизации (перед вмешательством) сравниваемые группы имеют в среднем одинаковый прогноз, однако не обусловленные лечением различия между группами могут возникнуть позднее. Они связаны с отказом от предписанного лечения, выбыванием из исследования, приемом лечения, предназначенного для другой группы, различиями в тактике ведения пациентов и в сопутствующей терапии.

Для минимизации систематических ошибок при рандомизации используют слепой метод для всех участников испытания, т. к. если участни-

ки испытания знают, кто какой вид лечения получает, их поведение может измениться определенным образом. Более точно этот метод следовало бы называть «маскированием», но термин «слепой метод» давно стал общепотребительным.

Слепой, или маскированный, метод (blinding or masking) — процедура, обеспечивающая отсутствие информации о том, к какой группе — экспериментальной или контрольной — отнесен каждый испытуемый.

Слепой метод может быть реализован в клиническом испытании на четырех уровнях:

1. Слепое испытание — если лечение известно исследователю, но неизвестно пациенту. Пациенты не должны знать, какое именно лечение они получают; тогда менее вероятны несоблюдение схемы лечения или субъективность при описании своего состояния.

2. Двойное слепое испытание — если о принадлежности каждого пациента к конкретной группе неизвестно ни пациенту, ни исследователю. Проводящие наблюдение врачи не должны знать, какое лечение назначено пациенту, тогда не возникнут невольные различия в ведении таких лиц. Отсутствие двойного «ослепления» в РКИ приводит к смещению оценки эффективности вмешательства, в среднем к завышению на 19 %.

3. Тройные слепые испытания — если результат рандомизации скрыт не только от пациента и исследователя, но и от статистика, анализирующего данные. В таком случае статистик сравнивает результаты в двух группах, но их лечение открывается только по завершении анализа. Если исследователи, оценивающие исходы, не будут знать о различиях методов лечения между группами, их мнение будет беспристрастным.

4. Четверное слепое испытание — если привлекают второго исследователя для оценки эффективности лекарственного средства у пациентов при сокрытии от него результатов рандомизации.

«Ослепление» врачей, оценивающих исходы, совершенно необходимо в исследовании болезней, при которых наблюдается самопроизвольное выздоровление, часты спонтанные изменения течения, обычны ремиссии и когда оценка результатов лечения проводится по «мягким» субъективным критериям (настроение, качество сна, интенсивность изжоги, зуда и т. д.), а не по объективным и надежным признакам (смертность, биохимические признаки и т. д.). Чем объективнее метод измерения эффекта, тем меньше необходимость в использовании слепой оценки.

Слепой метод обычно применяется в исследованиях с плацебо (в основном это исследования эффективности лекарственных средств). Однако при исследовании многих важных клинических проблем, таких как оценка эффективности хирургических вмешательств, радиотерапии, диеты или организации медицинской помощи, слепой метод невозможен ни для пациентов, ни для лечащих врачей.

Открытые РКИ — исследования, при которых результат рандомизации не скрывают.

Если рандомизация проводится успешно и все конфаундеры оказываются равномерно распределенными между группами, можно утверждать, что их влияние на конечные точки также окажется сбалансированным. Таким образом, анализ рандомизированных субъектов не требует учета поправок на конфаундеры, в частности, на конфаундинг назначения.

Следует отметить, что применение слепого метода чаще декларируется, чем осуществляется в действительности. Физиологические эффекты, например урежение 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 на прием активного препарата.

Пример. В исследовании по изучению препарата для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний было использовано практически идеальное плацебо. Одни участники получали холестирамин (экспериментальная группа), другие — порошок такого же вида, вкуса и запаха — плацебо (контрольная группа). В конце первого года испытания побочные эффекты встречались существенно чаще в экспериментальной группе: запоры (39 % против 10 % в контрольной), изжога (27 % против 10 %), отрыжка и метеоризм (27 % против 16 %), тошнота (16 % против 8 %). Появление этих новых симптомов могло подсказать пациентам, какое лекарство они получают.

Этап 4. Вмешательство. Исследуемое вмешательство характеризуется тремя свойствами: практической применимостью, сложностью, эффективностью.

Во-первых, применимо ли предлагаемое вмешательство в обычной клинической практике? Пытаясь стандартизовать процедуру лечения таким образом, чтобы оно могло быть легко описано и воспроизведено в других организациях здравоохранения, некоторые исследователи прекращают дальнейшую работу, убедившись, что результаты их работы не найдут применения в повседневной практике.

Во-вторых, в научных исследованиях применяют однокомпонентные высокоспецифичные виды вмешательств, которые могут быть точно описаны и воспроизведены. Что касается практикующих врачей, то им постоянно приходится делать выбор из альтернативных видов лечения, включающих многие элементы. Многокомпонентные вмешательства поддаются точной оценке лишь в той мере, в какой они воспроизводимы в других условиях.

В-третьих, достаточно ли изучаемое вмешательство отличается от альтернативных способов лечения, чтобы можно было ожидать существенного влияния на исход? Некоторые заболевания могут быть излечены путем устранения единственной причины (например, у пациентов с гипер-

тиреозом). Однако большинство заболеваний обусловлено сочетанием многих факторов, так что трудно ожидать значительного терапевтического эффекта от вмешательства, изменяющего, причем незначительно, лишь один из факторов, поэтому вряд ли стоит удивляться, если в исследовании вмешательства может быть сделан вывод о его неэффективности.

В оценке эффективности вмешательства в широком смысле выделяют оценку действенности и эффективности. Под действенностью понимают способность вмешательства предотвращать нежелательные исходы в условиях контролируемого эксперимента. Цель испытания вмешательства на действенность — установить, действительно ли вмешательство приводит к тем последствиям, которые ожидаются. Для этого допустимо создавать специальные условия, которые позволят в максимальной степени проявиться ожидаемому эффекту и в которых влияние обычных сложностей клинической практики будет минимальным.

Под эффективностью понимают способность вмешательства достигать тех же целей в условиях обычной практики. Эффективность вмешательства устанавливается в испытаниях, в которых ограничения для участников минимальны, с тем, чтобы результаты испытания можно было уверенно обобщить для условий широкой практики. Для принятия вмешательства в широкую медицинскую практику важна его комплексная оценка, включающая в себя, помимо эффективности, экономические достоинства и недостатки метода, широкий круг эффектов, возникающих помимо основного эффекта.

Среди множества вмешательств в первую очередь выделяют 2 больших группы: лечебные и профилактические.

Лечебными называются вмешательства, применяемые по отношению к людям, у которых есть болезнь. Цель лечебных вмешательств — устранение проявлений болезни, ее излечение, но чаще уменьшение активности процесса, прекращение фазы обострения, уменьшение страданий. В свою очередь лечебные вмешательства делят на симптоматические, этиотропные, патогенетические, излечивающие и паллиативные. Такое деление в значительной степени зависит не от того, какое вмешательство использует врач, а от того, с какими намерениями он это делает.

Профилактическими называют вмешательства, применяемые по отношению к людям, у которых нет патологии для предотвращения ее развития или при патологии для снижения ее прогрессирования.

Первичной профилактикой называют вмешательства при отсутствии патологического состояния. Например, обеспечение медработников одноразовым и эффективно стерилизуемым инструментом — средствами первичной профилактики инфекций.

Вторичной профилактикой называют вмешательства, нацеленные на замедление развития заболевания и снижение вероятности осложнений.

Третичной профилактикой называют вмешательства, нацеленные на облегчение приспособления пациента к вызванному болезнью дефекту, предотвращение инвалидности.

Этап 5. Наблюдение. Можно сравнивать эффект исследуемого лечения с обычным наблюдением без какого-либо вмешательства. Дело в том, что все пациенты, участвующие в исследовании, неизбежно ощущают к себе особое внимание. Осознавая, что они являются предметом специального интереса, люди невольно меняют свое поведение независимо от характера получаемого ими лечения. Этот феномен называется эффектом Хауторна (Hawthorne effect). Причины его неясны. Возможно, пациенты стремятся порадовать своих докторов или им хочется внести вклад в получение «хороших» результатов. Сравнение результата лечения с итогами простого наблюдения позволяет отделить вклад вмешательства от эффекта Хоторна.

Лечение плацебо. Можно сравнивать эффект исследуемого лечения с назначением плацебо. В контрольной группе отсутствие вмешательства может быть психологически неприемлемо для пациентов, что приведет к неисполнению ими режима испытания. Пациенты, оставшиеся без лечения, переходят на самолечение. Именно поэтому пациентам контрольной группы дают вещество (проводят процедуры), неотличимое от активного вмешательства. Обычно плацебо — это лекарственная форма, лишенная активного компонента, например таблетированная форма, идентичная активной по цвету, форме, но содержащая только индифферентное вещество — каолин, крахмал, для инъекционных форм — изотонический раствор хлорида натрия. Применение плацебо не всегда возможно, а иногда и неэтично, например, когда пациентов недопустимо лишать эффективного лечения. Тогда контрольной группе назначают стандартное лечение и плацебо, а основной группе — стандартное лечение и исследуемое средство. Действенность нового лекарственного средства легче показать в сравнении с плацебо, при сравнении с уже существующим лекарственным средством надо доказать больший или такой же эффект нового препарата.

Показано, что плацебо, которое пациент уверенно принимает за лекарственное средство, уменьшает послеоперационную боль, тошноту и зуд приблизительно у $\frac{1}{3}$ пациентов. Этот феномен называется эффектом плацебо (placebo effect). Благоприятный эффект плацебо связан с его психологическим действием на пациента. На клинически важные исходы прием плацебо не влияет (продолжительность жизни, длительность ремиссии и т. д.).

Соблюдение предписаний врача. Испытуемые, активно выбирающие некоторый метод лечения, лечатся старательнее, правильнее выполняют назначения. Это свойство людей называют аккуратностью или исполнительностью, но чаще комплаенс. Пациент может сознательно идти на нарушение предписаний, однако чаще такое несоблюдение требований связано с тем, что пациент не понял, какие средства, в какой форме и дозе

следует принимать, или лекарственное средство закончилось, или у пациента 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. В клинике многие факторы ограничивают поведение пациента и делают его более дисциплинированным, создается впечатление, что их состояние намного тяжелее, чем на самом деле, и они этим обеспокоены. Пациенты оказались в непривычной обстановке, зависят от квалификации и внимания персонала во всем, даже в сохранении самой жизни. Кроме того, медицинский персонал клиник действует по схеме, гарантирующей получение пациентом назначенного лечения. Таким образом, можно недооценивать фактор соблюдения пациентом предписаний врача вне организации здравоохранения, где лечится большинство лиц и где гораздо труднее добиться выполнения назначений. В клиническом испытании сравнение эффекта лечения у пациентов, соблюдающих и несоблюдающих назначения, может привести к ошибочным выводам.

Сопутствующие вмешательства. После рандомизации пациенты могут подвергаться воздействию множества факторов, помимо изучаемого вмешательства. Если эти факторы действуют в разных группах по-разному и связаны с исходами, то они создают систематические различия между сравниваемыми группами. Если пациенты основной группы принимают дополнительные лекарственные средства (коинтервенция), то может возникнуть смещение результатов в сторону более высокой эффективности. Если пациенты контрольной группы используют те же лекарственные средства, что и в основной группе (контаминация), то результат может быть сдвинут в сторону неэффективности.

В испытании принимают меры по предотвращению контаминации и коинтервенции, а также по повышению комплаенса пациентов и персонала в выполнении предписанных протоколом действий. Один из способов — проведение вводного этапа до испытания. На этом этапе не соблюдающих режим пациентов выявляют, например, путем определения в моче веществ, введенных в лекарственное средство в качестве метки, затем в испытание включают только исполнительных пациентов. Коинтервенция и контаминация почти неизбежны, их необходимо учитывать при анализе данных.

Трудности назначения лекарственных средств. Независимо от характера вмешательства (лечебное, диагностическое, профилактическое) оно должно быть ясно описано и стандартизировано.

При назначении некоторых вмешательств подбор дозы не вызывает трудностей: парентеральное введение лекарственного средства по схеме обеспечивает поступление в организм известного количества активного вещества. Применение пероральных форм уже приводит к трудностям

в дозировке. В зависимости от комплаенса пациенты могут не принять суточную дозу, а в случае выраженных побочных эффектов и вовсе ее уменьшить. Есть вмешательства, дозировать которые трудно. К ним относятся оперативные вмешательства, мануальную терапию, иглорефлексотерапию. В ходе контролируемого исследования обычно прекращают лечение, ранее назначенное пациенту. Срок после прекращения прошлого лечения и до начала контролируемого исследования устанавливают таким образом, чтобы упала концентрация активного вещества.

Этап 6. Оценка исходов. Перед началом клинического исследования лекарственного средства, перед тем как применить какой-либо метод лечения, определяют конечные точки (исходы («целевые» признаки) или границы исследования). Это основные показатели, по которым будет оцениваться их эффективность. В качестве конечных точек используют следующие показатели:

- клинически важные исходы заболевания (излечение, предотвращение рецидива, снижение нетрудоспособности, предотвращение последствий осложнений и т. д.);
- качество жизни пациентов;
- показатели экономических затрат, например, коэффициент затратной эффективности.

Выбор исходов болезни определяется целью и задачами исследования. Обычно в исследовании избирают самые важные исходы, характерные для данной болезни. Традиционным решением является замена клинически важных исходов на доступные (промежуточные, косвенные, суррогатные).

Если исход испытания оценивается однозначно (например, выжил или умер пациент), то вероятность ошибочного определения исхода невелика. С другой стороны, если исходы определяются на основании мнения одного из участников, то возможность систематической ошибки значительно возрастает. Несмотря на то, что факт смерти очевиден, ее причина часто неясна. Большинство людей умирает вследствие комплекса причин или из-за неясных причин. Это позволяет выдвигать различные предположения о причинах смерти. Вывод может зависеть от знания предшествовавших событий, включая характер лечения. Возможность систематической ошибки еще больше увеличивается при оценке таких симптомов, как боль, тошнота или депрессия. Систематической ошибки при оценке исходов можно избежать посредством применения одинакового для всех пациентов подхода к выявлению исходов, использования четких критериев их оценки, с помощью слепого метода.

Зачастую вместо показателя «клинический исход заболевания» применяется критерий-заменитель «суррогатные конечные точки». Это легко измеряемый параметр, предсказывающий редкий или отдаленный исход действия токсического фактора (загрязняющий агент), терапевтического

вмешательства (лекарственное средство, хирургическая процедура), но не являющийся сам по себе прямым показателем клинической пользы или вреда. Использование суррогатных конечных точек позволяет:

- уменьшить размер выборки;
- уменьшить продолжительность клинических наблюдений;
- снизить стоимость клинических испытаний;
- оценить эффекты лечения в ситуациях, когда использование основных показателей сложно и неэтично.

Идеальные характеристики суррогатной конечной точки:

- она должна быть надежной, воспроизводимой, доступной клинически и экономически, легко измеряться количественно, проявлять эффект типа доза – ответ (т. е. чем выше уровень суррогатной конечной точки, тем выше вероятность заболевания);

- должна быть истинным предиктором заболевания (или риска заболевания), а не просто отражать какое-либо воздействие. Связь между суррогатной конечной точкой и заболеванием должна иметь биологические обоснования;

- должна быть чувствительной, т. е. положительный результат суррогатной конечной точки должен выявлять всех или большинство пациентов с повышенным риском возникновения определенного исхода;

- должна быть специфичной, т. е. отрицательный результат должен исключать всех или большинство лиц без повышенного риска возникновения определенного исхода;

- между нормой и патологией должна быть четкая граница;

- она должна иметь приемлемое значение положительной прогностической ценности, т. е. положительный результат должен всегда или обычно означать, что этот пациент имеет повышенный риск определенного исхода;

- суррогатная конечная точка должна иметь приемлемое значение отрицательной прогностической ценности, т. е. отрицательный результат должен всегда или обычно означать, что этот пациент не имеет повышенного риска определенного исхода;

- она должна подлежать мониторингу контроля качества;

- изменения суррогатной конечной точки должны быстро и точно отражать эффективность лечения, особенно значения должны нормализовываться при ремиссии или излечении.

Иногда, стремясь быстро провести исследование, немедленно получить и опубликовать его результаты, используют косвенные (surrogate outcomes), легко оцениваемые исходы вместо настоящих клинических исходов. *Пример:* в клинических исследованиях лечения ВИЧ-инфекции довольно часто за основной исход принимали результаты биологических тестов, показывающих выраженность инфекции (число CD4-лимфоцитов или

присутствие антигена p24), а не клиническое прогрессирование заболевания (развитие сопутствующих инфекций или смерть). Однако число CD4-лимфоцитов оказалось несовершенным маркером клинического эффекта лечения. Замещение клинических исходов биологическими (косвенными) в исследованиях, результаты которых должны использоваться при лечении, считается оправданным, только если известно, что косвенный исход сильно связан с клиническим исходом.

Качество жизни. При оценке эффективности вмешательства не следует забывать об оценке качества жизни. Иногда небольшого увеличения продолжительности жизни можно достичь неприемлемыми страданиями в процессе лечения, например, в онкологии. Для оценки качества жизни применяют сложные шкалы, итоговую оценку получают в результате суммирования разнообразных сведений (об интенсивности боли, настроении, состоянии дыхания, способности обслуживать себя и др.).

Этап 7. Прекращение испытания. Длительность контролируемого исследования планируют исходя из количества участников, ожидаемой частоты исходов и различия между вмешательствами (размера эффекта), из планируемой статистической значимости результата. Проводить испытания до того момента, когда его результат станет статистически значимым, неправильно, поскольку рано или поздно можно достичь статистически значимых различий. Именно поэтому длительность контролируемого исследования устанавливают заранее.

В длительных испытаниях правила прекращения контролируемого исследования устанавливают в связи с необходимостью обеспечения безопасности участников и с возможным получением убедительных результатов в пользу одного из изучаемых вмешательств. Принято считать, что после того, как преимущества одного из сравниваемых вмешательств установлены, изменяется ситуация: для участников контролируемого исследования вмешательства становятся неравными, какими они были в момент начала испытания. Испытание должно быть прекращено, и всем участникам предоставлена информация о результатах и доступ к найденному более эффективному вмешательству.

Этап 8. Анализ результатов испытания. Существует несколько способов оценки относительной эффективности двух методов лечения. На восприятие оценки эффективности лечения как пациентами, так и врачами влияет способ представления результатов. Чтобы представить себе, каков эффект лечения, и передать это представление другим, необходимо выразить результаты испытания различными способами:

1. На основании лечения, полученного пациентом фактически. Это означает, что если рандомизированный в группу консервативного лечения пациент позднее подвергся хирургическому лечению, то он перемещается в группу хирургического лечения (рассматривается как получивший хи-

рургическое лечение). Наоборот, рандомизированные в группу хирургического лечения, но не подвергавшиеся ему, анализируются в составе группы, в которой планировалось медикаментозное лечение. Недостаток этого анализа состоит в том, что от инвазивного лечения переходить на консервативное лечение могут преимущественно пациенты с большей тяжестью болезни. Соответственно, исходы консервативного лечения могут быть ухудшены, а нового — выглядеть лучше, чем они есть на самом деле.

2. На основании анализа в соответствии с выполнением протокола. Пациентов, прекративших экспериментальное лечение, а также перешедших на испытываемое лечение, в контрольную группу можно не включать, т. е. исключать отклонившихся от протокола из анализа. Это тоже несовершенный метод, поскольку, например, побочные эффекты могут быть более выражены у более тяжелых пациентов, и их исключение изменит исходы в опытной группе. В группе плацебо таких случаев непереносимости лечения будет обычно меньше. Результат лечения новым методом в таком случае будет завышен.

3. На основании факта назначения того или иного лечения при рандомизации. Этот метод является наиболее правильным. При таком анализе исходы лечения рассматриваются у пациентов в группах, выделенных при рандомизации, независимо от того, какое лечение они фактически получили. Главное достоинство метода в том, что он моделирует реальную практику. Одновременно он прост для понимания и дает, видимо, несколько заниженную оценку фактической разницы между сравниваемыми методами.

Статистическая оценка результатов испытания. Результаты клинического эксперимента даже простейшей структуры необходимо рассматривать детально, для того чтобы убедиться в том, что результат действительно существует и он значим для практики.

Для выражения результата вмешательства, величины эффекта используют ряд показателей, которые рассчитываются на основании четырехпольной таблицы (табл. 13).

Таблица 13

Данные для расчета показателей эффективности

Лечение	Неблагоприятный исход	Отсутствие неблагоприятного исхода	Итоги
Лекарственное средство	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
Плацебо	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>

Статистические показатели для расчета эффективности лекарственных средств:

1. Риск заболеть при лечении изучаемым лекарственным средством (*Rd* — risk drug):

$$Rd = a / (a + b).$$

2. Риск заболеть при лечении плацебо (Rp — risk placebo):

$$Rp = c / (c + d).$$

3. Абсолютное снижение риска (ARR — absolute risk reduction):

$$ARR = c / (c + d) - a / (a + b) \text{ или } ARR = Rd - Rp.$$

4. Число пациентов, подвергаемых лечению, на один предотвращенный неблагоприятный исход (NNT — number needed to treat):

$$NNT = 1 / ARR.$$

5. Относительный риск:

$$RR = a / (a + b) : c / (c + d) \text{ или } RR = Rd / Rp.$$

6. Снижение относительного риска (RRR — RR reduction):

$$RRR = 1 - RR.$$

Показатель NNT переводит относительные величины в число пациентов, которое надо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход. Это самый наглядный показатель, рекомендуемый для использования врачам. При сопоставлении исходов применения двух вмешательств NNT выражается числом пациентов, которое надо лечить, чтобы получить один дополнительный благоприятный исход по сравнению с контрольным (старым) лечением.

При какой величине NNT можно принимать решение о целесообразности лечения? Этот порог зависит от многих переменных: опасности осложнений, которые наступят, если не лечить, стоимости лечения этих осложнений, тяжести и частоты осложнений самого лечения, отношения пациентов к осложнениям данного вида.

При различных вмешательствах, приводящих к одинаковому результату при одном заболевании, знание величины NNT позволяет выбрать оптимальную тактику лечения конкретного пациента.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Многоцентровое клиническое исследование (multicentre trial) — клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре и, значит, более чем одним исследователем.

Рандомизация в многоцентровых клинических исследованиях должна быть распределена по центрам, причем должна быть гарантия, что все виды лечения будут активно применяться в каждом из этих учреждений. Для проверки соответствия пациента критериям включения для участия в исследовании, а также для назначения терапии может действовать специальный телефонный центр. В менее масштабных исследованиях назначение тера-

пии может осуществляться независимым статистическим центром (в этом случае решения центра поставляются в запечатанных конвертах), однако такой подход менее надежен, чем использование телефонного центра.

БОЛЬШОЕ УПРОЩЕННОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Для оценки редких нежелательных явлений и наличия конфаундинга назначения может применяться **большое упрощенное рандомизированное исследование** (БУРИ) (LST — Large sample trial). БУРИ позволяет не только выявлять абсолютные инцидентные риски для редких событий, но и сравнивать относительные риски нежелательных явлений между собой.

Несмотря на то, что БУРИ стоит гораздо дешевле в пересчете на каждого пациента, чем классическое РКИ, общая его стоимость достаточно велика. Это означает, что БУРИ имеет смысл проводить только в случае явной необходимости получения достоверных данных о серьезных рисках. Незначительные явления (головная боль, тошнота и др.), вероятно, могут показаться весьма важными с точки зрения пациента, но вряд ли окупят стоимость БУРИ. Риск преждевременной смерти, инвалидизации, госпитализации и так далее — вот те события, которые окупают затраты на проведение БУРИ.

В будущем с увеличением фармакологического рынка потребность в БУРИ будет только повышаться. Особенно это касается лекарственных средств для безрецептурного отпуска, т. к. этическая оценка рисков для них всегда более жесткая, чем для тех, которые можно получить по рецепту врача.

Возможности же и объемы БУРИ будут расширяться по мере компьютеризации клиник и стационаров, что позволит автоматизировать доступ к необходимым данным. Масштабность исследования не должна пугать потенциальных заказчиков, т. к. практика показывает, что тщательное планирование с привлечением квалифицированных специалистов позволяет безошибочно реализовывать даже такие крупные проекты.

В качестве примера БУРИ можно привести оценку риска кратковременного назначения ибупрофена детям. Назначение нестероидных противовоспалительных средств ассоциировано с повышенным риском желудочно-кишечного кровотечения и патологией почек у взрослых. В 1989 г. суспензия ибупрофена была одобрена на территории США для детей по назначению врача. Для того чтобы одобрить безрецептурное использование лекарства, необходимо было провести оценку нежелательных явлений в детской популяции.

Для ответа на вопрос «Существует ли связь между употреблением ибупрофена и повышенным риском серьезных, но редких нежелательных явлений?» было проведено БУРИ. В исследовании приняли участие 84 000 детей в возрасте 12 лет и младше, страдавших лихорадкой. Результат: риск

редких серьезных нежелательных явлений (случаи госпитализации по поводу желудочно-кишечного кровотечения, острой почечной недостаточности, анафилаксии и синдрома Рейе) не отличался в группах детей, получавших ибупрофен и парацетамол.

Большой размер выборки позволил оценить редкое событие. Рандомизация эффективно сбалансировала конфаундеры, в том числе конфаундинг по показанию, что явилось сильной стороной исследования. Однако использование стандартного лечения (применение парацетамола) делает невозможным оценку токсичности ибупрофена по сравнению с плацебо. Так как использование ибупрофена было ограничено длительностью лихорадки, это исследование не дает оценки риска при длительном использовании ибупрофена.

При решении многих клинических вопросов не всегда возможно опираться на результаты РКИ. В качестве компромисса используются результаты сравнения с пациентами, получавшими другое лечение в прошлом, с этими же больными, получавшими ранее другое лечение, или данные нерандомизированных исследований. Такие исследования также могут выявить ассоциацию между терапией и результатом, но они не могут исключить возможности, что такая ассоциация обусловлена влиянием какого-либо третьего фактора, связанного как с терапией, так и с результатом.

Таким образом, правильно спланированное и проведенное РКИ нуждается в приложении огромных усилий, которые в дальнейшем обеспечат качественное проведение этически адекватного эксперимента, который в свою очередь послужит развитию медицины, поиску новых технологий и решению задач, стоящих перед врачами. Несмотря на то, что в большинстве случаев фармакоэпидемиология полагается на наблюдательные исследования (когортные, исследования «случай-контроль» и др.), в ряде случаев возникают задачи, решить которые позволяют только большие РКИ. Третья фаза клинических исследований должна включать хотя бы одно РКИ. РКИ служат золотым стандартом доказательства эффективности нового лекарственного средства.

ОШИБКИ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Проведение любого исследования требует неукоснительного соблюдения методологии. Ни одно исследование не застраховано от возникновения ошибок, однако в большей степени ошибки характерны для неэкспериментальных исследований. Для минимизации возникновения ошибок каждый исследователь должен уметь ответить на следующие вопросы:

1. Существует ли зависимость между двумя переменными?
2. Носит ли эта зависимость причинный характер?
3. Является ли данная зависимость значимой?

4. Действительно ли процедуры измерения и наблюдения относятся к исследуемым?

5. Могут ли быть обобщены причинные зависимости, выявленные в ходе исследования?

Ошибка — отклонение (разность) между рассчитанными показателями и действительными (истинными) величинами исследуемых явлений.

На сегодняшний день существует 2 вида ошибок: систематическая ошибка и случайная ошибка. Классификация ошибок в аналитических исследованиях представлена на рис. 13.

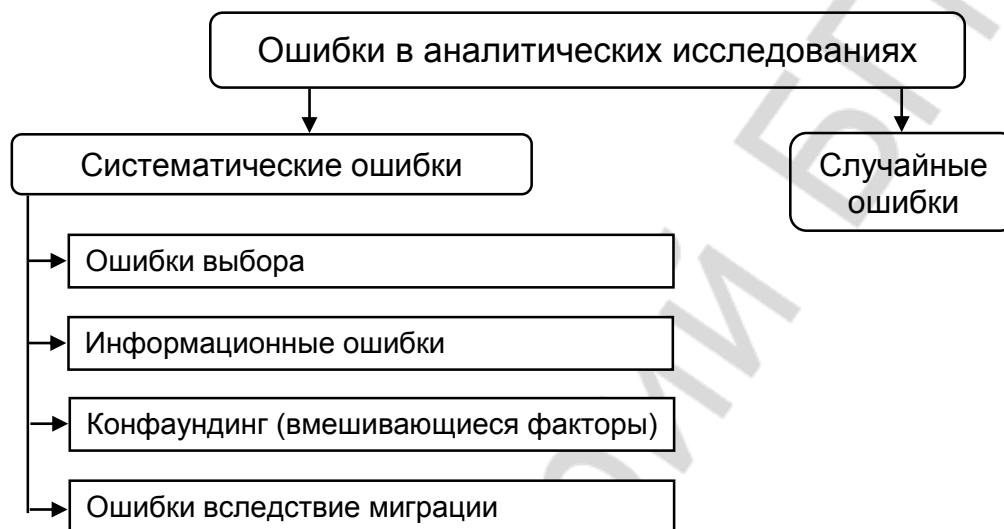


Рис. 13. Классификация ошибок в аналитических исследованиях

Систематическая ошибка, или смещение (bias) — это систематическое (неслучайное, однонаправленное, тенденциозное) отклонение результатов от истинных значений.

Описано множество типов систематической ошибки: ошибка выборки, информационная ошибка, конфаундинг и ошибка вследствие миграции. Для того чтобы избежать систематической ошибки, следует четко определить изучаемую популяцию. Необходима стандартизация инструментов измерения. Полезным является использование множественных источников информации и множественных контрольных групп, отобранных разными способами. Основная и контрольная группы должны отбираться из одной и той же популяции.

Наиболее частые причины возникновения систематических ошибок связаны:

- с отбором или выборкой;
- измерением, регистрацией;
- вмешивающимися факторами при оценке влияния факторов на исходы заболеваний (состояний).

Ошибка выборки возникает на этапе отбора участников в выборку и деления их на группы сравнения.

При этом появляются *ошибки, связанные с нечетким формулированием критериев включения и исключения*. В связи с этим в научное исследование включаются те участники, которые по своим индивидуальным характеристикам не подходят к целям. Например, если цель исследования выявить частоту встречаемости избыточной массы тела у пациентов с ишемической болезнью сердца, то здесь не могут участвовать здоровые лица, т. е. без ишемической болезни сердца.

На этапе формирования групп также возможны *ошибки, связанные с неравнозначностью сформированных групп*. Результаты исследования, полученные в сравниваемых группах, невозможно сравнить без ошибки до тех пор, пока не будет произведена статистическая корректировка.

Также при формировании выборки возможны следующие смещения подбора:

– центростремительное смещение (концентрация лиц с хроническими и тяжелыми состояниями, а также максимальные возможности диагностики и лечения в специализированных центрах);

– смещение популярности (присутствие нетипичных пациентов);

– смещение фильтрации («движение» пациентов от звена первичной медицинской помощи до специализированных центров приводит к их частичному отсеиванию по разным причинам (особенности течения заболевания, особенности ранее примененного лечения, социальные, географические, финансовые причины и т. д.));

– смещение доступности диагностики (вариант смещения фильтрации).

К примеру, число лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита, в стране нельзя оценить по проценту ВИЧ-инфицированных среди доноров крови. Нельзя использовать лиц, заболевших сальмонеллезом в инфекционной больничной организации здравоохранения, для изучения клинических симптомов заболевания и оценки риска осложнений.

Информационная ошибка связана с систематическим отклонением в методах сбора данных (информации) о факторе и исходе. Ошибка раскрытия информации связана с нежеланием со стороны участников предоставлять исследователям некоторую информацию, которая касается его личной жизни или состояния здоровья.

Среди информационных ошибок выделяют:

– *ошибку памяти* — обусловлена тем, что заболевшие лица лучше, чем здоровые помнят события, связанные с возникновением и развитием у них заболевания (при сборе анамнеза);

– *ошибку интервьюера* — обусловлена тем, что исследователь проявляет большую тщательность при сборе данных у заболевших лиц, чем у лиц из контрольной группы;

– *ошибку наблюдения* — обусловлена тем, что пациенты, подвергнутые какому-либо воздействию (прием лекарственного средства), чаще будут информировать врача о каких-то событиях, возможно, даже не связанных с приемом лекарственного средства;

– *ошибку респондента* — обусловлена отсутствием у респондента специальных знаний, а его ответы базируются на собственном понимании какого-либо явления.

Вмешивающийся фактор (конфаундер) — это искажение связи (усиление, ослабление или извращение) между двумя переменными (экспозицией и исходом), вызванное присутствием внешнего фактора — третьей переменной, конфаундера или вмешивающегося фактора (рис. 14).

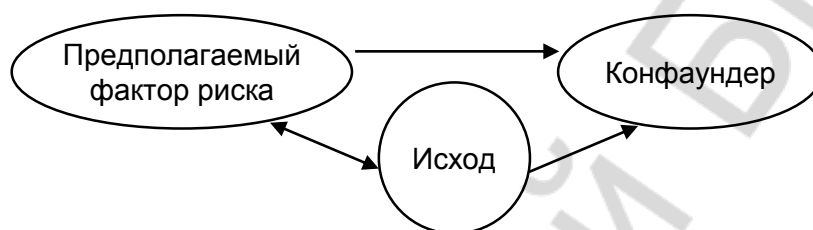


Рис. 14. Ориентированный ациклический граф

Виды конфаундеров:

- положительный (истинное OR меньше рассчитанного OR);
- отрицательный (истинное OR больше рассчитанного OR);
- качественный — истинный фактор риска считается протективным фактором, и наоборот (истинное OR меньше 1, в то время как рассчитанное OR больше 1, и наоборот).

Конфаундинг не является сам по себе ошибкой исследования: это истинный феномен, который может и должен быть описан, понят и учтен в ходе и при анализе исследования. Ошибочными могут быть выводы исследования, в котором вмешивающиеся факторы не приняты во внимание.

Одним из способов контроля имеющихся факторов является стратификационный анализ. Он основывается на принципе выделения страт (подгрупп), однородных с точки зрения имеющихся переменных. Сравнение экспонированных и неэкспонированных (в когортном исследовании) или заболевших и здоровых лиц (в исследовании «случай-контроль») производят внутри каждой страты, после чего данные, относящиеся к отдельным стратам, объединяют и на их основе получают общую оценку эффекта данного фактора.

Ошибки вследствие миграции. Потеря единиц наблюдения в процессе проведения исследования приводит к уменьшению объема выборки, что оказывает существенное влияние на получение истинных данных. Причины, по которым участники выбывают из исследования, могут быть разными: потеря интереса к исследованию, смена места жительства, смерть, по-

явление обстоятельств, при которых участники приобретают признаки исключения из конкретного исследования и др.

Случайная ошибка — расхождение, отклонение результатов отдельного наблюдения в выборке от истинного значения в популяции, обусловленное исключительно случайностью.

Случайные ошибки в большей степени отмечаются на этапе измерения параметров/данных, при регистрации данных, переносе данных с бумажного носителя в электронную базу данных.

Если оценивать ущерб, формирующийся под влиянием той или иной ошибки исследователя, то следует отметить, что в отличие от систематической ошибки, которая вызывает отклонение оценки от истины либо в одну, либо в другую сторону, случайная ошибка с одинаковой вероятностью приводит к завышенной или заниженной оценке истинного явления.

При проведении исследования изначально разрабатывается рабочая гипотеза и нулевая гипотеза, далее проводится само испытание. Проверка статистической гипотезы означает проверку согласования исходных выборочных данных с выдвинутой основной гипотезой. При этом возможно возникновение двух ситуаций: основная гипотеза может подтвердиться, а может быть и опровергнута. Следовательно, при проверке статистических гипотез существует вероятность допустить ошибку, приняв или опровергнув верную гипотезу, допустив при этом ошибку 1-го или 2-го рода.

Ошибкой 1-го рода называется ошибка, состоящая в опровержении верной гипотезы. Таким образом, нулевую гипотезу отвергают, когда она истинна, и делают вывод, что имеется эффект, когда в действительности его нет. Максимальный шанс (вероятность) допустить ошибку 1-го рода обозначается буквой α . Нулевую гипотезу отвергают, если значение p ниже уровня значимости, т. е. если $p < \alpha$.

Следует принять решение относительно значения α прежде, чем будут собраны данные. Для медицинских исследований принято условное значение 0,05. Шанс допустить ошибку 1-го рода никогда не превысит выбранного уровня значимости, скажем $\alpha = 0,05$, т. к. нулевую гипотезу отвергают только тогда, когда $p < 0,05$. Если обнаружено, что $p > 0,05$, то нулевую гипотезу не отвергнут и, следовательно, не допустят ошибки 1-го рода.

При проверке нулевой гипотезы возможно возникновение следующих ситуаций (табл. 14).

Таблица 14

Нулевая гипотеза и ошибки первого и второго рода

Верная гипотеза	
H_0	H_1
H_0 верно принята	H_0 неверно принята (ошибка 2-го рода)
H_0 неверно отвергнута (ошибка 1-го рода)	H_0 верно отвергнута

К примеру, в большинстве штатов в США обязательно проведение новорожденными процедуры скрининга на оксифенилкетонурию и гипотиреоз, помимо других врожденных аномалий. Несмотря на высокий уровень ошибок 1-го рода, эти процедуры скрининга считаются целесообразными, поскольку они существенно увеличивают вероятность обнаружения этих расстройств на самой ранней стадии.

Наиболее широкие дискуссии вызывают ошибки 1-го рода в процедурах скрининга на рак молочной железы (маммография). В США уровень ошибок 1-го рода в маммограммах достигает 15 %, это самый высокий показатель в мире. Так, одним из последствий такого высокого уровня ошибок является то, что за произвольный 10-летний период половина обследуемых американских женщин получает как минимум одну ложноположительную маммограмму. Такие ошибочные маммограммы обходятся дорого, приводя к ежегодным расходам в 100 млн долларов на последующее (ненужное) лечение. Кроме того, они вызывают излишнюю тревогу у женщин. В результате высокого уровня подобных ошибок примерно у 90–95 % женщин, получивших хотя бы раз в жизни положительную маммограмму, на самом деле заболевание отсутствует.

Ошибкой 2-го рода называется ошибка, состоящая в принятии ложной гипотезы. При этом не отвергают нулевую гипотезу, когда она ложна, и делают вывод, что нет эффекта, тогда как в действительности он существует.

Ошибки 2-го рода обозначают буквой β ; они являются существенной проблемой в медицинском тестировании. Они дают пациенту и врачу ложное убеждение, что заболевание отсутствует, в то время как в действительности оно есть. Это зачастую приводит к неуместному или неадекватному лечению. Типичным примером является доверие результатам кардиотестирования при выявлении коронарного атеросклероза, хотя известно, что кардиотестирование выявляет только те затруднения кровотока в коронарной артерии, которые вызваны стенозом.

При проведении научных исследований целесообразно устанавливать мощность критерия — величину, которая вычисляется как $1 - \beta$. **Мощность** — это вероятность отклонения нулевой гипотезы, когда она ложна, т. е. это шанс (обычно выраженный в процентах) обнаружить реальный эффект лечения в выборке данного объема как статистически значимый.

В идеальном случае мощность критерия должна составлять 100 %, однако это невозможно, т. к. всегда остается шанс, хотя и незначительный, допустить ошибку 2-го рода. Планируя исследование, необходимо знать мощность предложенного критерия. Очевидно, что можно начинать исследование, если есть высокий шанс обнаружить уместный эффект (мощность должна быть не ниже 70–80 %). Этически безответственно начинать исследование, у которого, например, только 40 % вероятности обнаружить реальный эффект лечения; это бесполезная трата времени и денежных средств.

Существует ряд факторов, которые имеют прямое отношение к мощности критерия:

1. Объем выборки: мощность критерия увеличивается по мере увеличения объема выборки. Это означает, что у большей выборки больше возможностей, чем у незначительной, обнаружить важный эффект, если он существует. Когда объем выборки небольшой, у критерия может быть недостаточно мощности, чтобы обнаружить отдельный эффект.

2. Вариабельность наблюдений: мощность увеличивается по мере того, как вариабельность наблюдений уменьшается.

3. Интересующий исследователя эффект: мощность критерия больше для более высоких эффектов. Критерий проверки гипотез имеет больше шансов обнаружить значительный реальный эффект, чем незначительный.

4. Уровень значимости: мощность будет больше, если уровень значимости выше (это эквивалентно увеличению допущения ошибки 1-го рода, а допущение ошибки 2-го рода уменьшается).

Таким образом, вероятнее всего, исследователь обнаружит реальный эффект, если на стадии планирования решит, что будет рассматривать значение p как значимое, если оно будет меньше 0,05.

Следует обратить внимание, что проверка доверительного интервала для интересующего эффекта указывает на то, была ли мощность адекватной. Большой доверительный интервал следует из небольшой выборки и/или набора данных с существенной вариабельностью и указывает на недостаточную мощность.

Пример определения ошибок. В клинике врач принимает решение, направлять пациента на операцию или нет. Его проблему можно переформулировать и так: ему нужно выбрать между основной гипотезой, что операция необходима, и альтернативной гипотезой, утверждающей, что операция не нужна. При этом врач может ошибиться. Допустим, операция нужна, а она не проводилась. Скажем то же самое в статистических терминах: основная гипотеза верна, но она отвергается. В этом случае врач делает ошибку 1-го рода. Если пациенту операция не нужна, но она сделана (ошибка 2-го рода), это очень неприятно. Если нужна, но не сделана (ошибка 1-го рода), то возможен и неблагоприятный исход.

Ошибки в исследованиях «случай-контроль». *Репрезентативность группы сравнения.* Один из значимых вопросов в исследовании «случай-контроль» — подбор группы сравнения репрезентативной по отношению к изучаемому населению. Когда между группой случаев и контрольной группой установлено различие по частоте встречаемости фактора риска, необходимо задать вопрос: действительно ли уровень встречаемости фактора, наблюдаемый в контрольной группе, ожидаемый среди всего населения? Или вопрос можно задать по-другому: могут ли представители данной контрольной группы иметь к изучаемому фактору необычно высо-

кий или низкий уровень подверженности, существенно отличающийся от всего населения, в отношении которого проводится исследование? В случае положительного ответа на данные вопросы потребуется пересмотреть принципы формирования контрольной группы.

Трудности в исследованиях «случай-контроль», связанные с подбором пар. Проблемы с соответствием имеют два типа: практический и концептуальный. Практические проблемы при подборе пар возникают, например, если попытаться найти пару, используя слишком много характеристик. Предположим, что в исследовании было решено найти пару к каждому случаю по полу, возрасту, семейному положению, числу детей, почтовому индексу места жительства и месту работы. Например, если это 48-летняя замужняя женщина, имеющая четырех детей, проживающая в районе с почтовым индексом 125017 и работающая на фотохимическом заводе, то будет трудно или даже невозможно найти ей пару, полностью подходящую по всем указанным характеристикам. Чем больше переменных, по которым подбирается пара, тем сложнее.

Возможна еще более важная проблема — концептуальная: как только подобрана пара случай-контроль по определенной характеристике (фактору), уже нельзя изучить влияние этой характеристики на изучаемую взаимосвязь, поскольку при подборе пар уже искусственно установлена одинаковая встречаемость данного фактора в обеих группах. В связи с этим необходимо заранее исключить из критериев подбора пар те характеристики, которые нужно изучать. Однако если существует взаимосвязь между характеристиками, по которым подбирается пара, и характеристиками, изучаемыми в исследовании, то возможна ситуация, когда подбор пар может нивелировать различие между группами по значимым характеристикам, в отношении которых подбор пар специально не проводился.

Ошибки получения информации. Еще одна серьезная потенциальная проблема в исследованиях «случай-контроль» — это ошибка воспоминания. Предположим, что изучаются возможные связи врожденных уродств с перинатальными инфекциями и проводится исследование «случай-контроль», при этом информацию собирают с помощью интервью у матерей детей с врожденными уродствами (основная группа) и у матерей детей, родившихся без уродств (контрольная группа). Мать ребенка с врожденным дефектом будет стараться припомнить любые необычные случаи, произошедшие во время беременности. Она пытается понять, была ли патология у ребенка вызвана чем-то, что она сделала неправильно. Такая мать может вспомнить даже о случае легкой простуды, которую мать здорового ребенка, скорее всего, не вспомнит.

Ошибки в когортных исследованиях. Информационная ошибка при оценке исходов. Если врач решает, развилась ли болезнь у конкретного участника исследования, подвергался ли он тому или иному воздей-

ствию, и при этом если ему также известно, какая гипотеза проверяется в данном исследовании, он может сделать ошибочное суждение относительно факта наличия или отсутствия болезни. Эту проблему можно решить, применив метод «ослепления», т. е. необходимо скрывать от врача, который делает оценку наличия болезни, информацию о подверженности участников исследования тем или иным факторам риска.

Информационная ошибка, связанная с анализом документов. Она может возникать в ретроспективных когортных исследованиях, если качество и степень доступной информации отличаются для людей, подвергавшихся и не подвергавшихся определенному воздействию.

Ошибки из-за выхода участников из-под наблюдения (миграции) или при отсутствии ответа на разосланные анкеты. Особую проблему эта ситуация будет представлять в случае, если вероятность ухода участников из-под наблюдения или потеря возможности получать информацию от участников, включенных в исследование, будет неодинаковой среди лиц, различающихся по значимым характеристикам. Например, такая проблема может возникнуть, если из-под наблюдения чаще будут выпадать лица с изучаемым заболеванием или среди людей, не ответивших на анкету, чаще будут встречаться лица, подверженные изучаемому фактору.

Ошибки при проведении анализа. Как и в любом другом типе исследований, если у специалиста, анализирующего данные, есть предвзятое мнение о полученных результатах, он может неумышленно ошибочно интерпретировать результаты.

ВАЛИДНОСТЬ СКРИНИНГОВЫХ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

Скрининг

Выделение групп населения с высоким риском заболеваний, выяснение причин риска, проведение анализа стоимости последствий и реализация профилактических программ базируются на эпидемиологических методах. Среди медицинских программ, ориентированных на охрану здоровья населения, наиболее важными являются программы скрининга, поскольку они охватывают большие группы людей, основаны на применении медицинских вмешательств и нацелены на снижение распространения болезней. По сравнению с диагностикой болезни в симптоматический период, с помощью скрининга можно значительно раньше выявить болезни, обнаружить симптомы латентного или скрытого периода болезни еще задолго до визита к врачу.

Скрининг (от англ. screening — просеивание) — обследование (чаще всего массовое) лиц, считающих себя здоровыми, с целью выявления у них не распознанного ранее заболевания. Скрининг также применяют для выявления у здоровых лиц факторов риска (в основном факторов риска хоз-

ина), например, курения, вредных пищевых привычек, пограничных результатов лабораторного обследования и т. д.

Целью скрининга не является раннее обнаружение болезней или предшествующих им состояний (например, цитологическое обнаружение дисплазии клеток шеечного эпителия — мазки по Папаниколау). Основная цель скрининга — предотвращение нежелательных исходов.

Для подтверждения эффективности скрининговой программы надо показать, что в результате раннего выявления болезней нежелательные для заболевших и общества исходы будут наблюдаться реже. Например, если речь идет о ранней диагностике рака, надо показать, что пациенты, у которых его рано выявляют, имеют лучшие исходы, чем те, кто получает помощь обычным порядком. Для подтверждения эффективности скрининга необходимы испытания, его подтверждающие, которые проводятся по той же схеме, что и испытание других вмешательств, включающих в себя полный спектр действий системы медицинской помощи (от организации профилактических обследований до лечения в специализированных клиниках). Такая схема не может быть реализована применительно к отдельным пациентам или медицинским учреждениям. Чаще используются скрининговые рандомизированные программы на уровне районов.

При этом одни районы будут контрольными, а другие — районами экспериментального вмешательства. В испытании должно быть показано, что скрининг действительно приводит к благоприятному изменению важных исходов (например, снижение специфической и общей смертности).

Скрининг осуществляют с помощью скрининговых тестов, которые могут проходить в виде опроса, физикального исследования (например, осмотр кожных покровов, пальпация отдельных органов и т. д.), лабораторного исследования и других методов. Необходимо различать:

- скрининг как профилактическое мероприятие, и в этом случае он не имеет отношения к проведению эпидемиологических исследований;
- скрининг как метод, применяемый в эпидемиологических исследованиях.

Чаще всего скрининг используют как профилактическую меру, и в этом случае после выявления лиц, подозрительных на заболевание, назначают им дальнейшее тщательное обследование и при необходимости лечение. В противном случае применение скрининговых тестов как профилактической меры не имеет смысла.

Во многих странах скрининг как мера профилактики предусматривает периодическое обследование людей, которое проводят преимущественно в медицинских учреждениях по возрастным показаниям, с учетом наиболее частой патологии в соответствующем возрасте и принадлежности обследуемого к определенной группе риска. Ценность скрининга, проводимого в профилактических целях, определяется влиянием профилактической программы на

заболеваемость, временную потерю трудоспособности, инвалидность, смертность и соотношением экономических затрат и экономической выгоды. Эффективность профилактического использования скрининга зависит не только от самого теста, но и от возможности эффективного вмешательства, способного предотвратить наступление неблагоприятных исходов заболевания.

В эпидемиологических исследованиях скрининг не выполняет роль профилактической меры, а служит элементом организации исследований, а именно:

- в проспективных когортных исследованиях — при формировании когорты и в процессе наблюдения за ней;
- в исследованиях «случай-контроль» — при формировании контрольной группы из здоровых лиц или при формировании контрольной группы из больных другой болезнью, неизучаемой в данном исследовании;
- в одномоментных исследованиях — при оценке распространенности какого-либо заболевания.

В зависимости от численности обследуемых лиц, от их профессиональной или иной индивидуальной характеристики, в зависимости от набора используемых скрининговых тестов различают:

- массовый скрининг: например, скрининг всего населения населенных пунктов или скрининг выборок большой численности;
- целенаправленный скрининг: оценка состояния здоровья отдельных контингентов, выделенных по индивидуальным признакам, таким как пол, возраст, раса, профессия, социальное положение и другим подобным характеристикам, или населения, выделенного по признаку состоявшегося воздействия фактора риска среды;
- многопрофильный скрининг: оценка состояния здоровья населения с использованием набора скрининговых тестов для выявления сразу нескольких заболеваний;
- поисковый скрининг: обследование с помощью скрининговых тестов лиц, уже имеющих известную патологию, на предмет выявления другого заболевания; поскольку обследуют заведомо больных лиц, такой скрининг называют оппортунистическим.

К любым скрининговым тестам предъявляют определенные требования, в частности, эти тесты должны быть:

- валидными и воспроизводимыми;
- простыми в исполнении и недорогими;
- безопасными;
- приемлемыми для каждого обследуемого лица;
- эффективными в качестве профилактического мероприятия.

Понятия валидности и воспроизводимости скрининговых тестов аналогичны таким же понятиям, относящимся к диагностическим тестам.

При проведении скрининга необходимо учитывать низкую распространенность большинства заболеваний. При этом после выявления больных из числа лиц, обратившихся к врачу, распространенность данного заболевания среди оставшихся лиц, считающих себя здоровыми и не обращавшихся к врачу, становится еще меньше. Именно поэтому скрининговые тесты должны прежде всего иметь высокую чувствительность, чтобы не пропустить оставшиеся редкие случаи заболевания. Но эти тесты должны быть и высокоспецифичны, чтобы не получить большое число ложноположительных результатов. Например, иммуноферментный анализ в качестве теста для выявления ВИЧ-инфекции обладает специфичностью около 99 %. Тем не менее при скрининге на ВИЧ возникает большое число ложноположительных результатов, и необходимо обязательное подтверждение положительного результата с использованием еще более специфичного теста (иммуоблоттинга).

Как выше отмечено, основное правило организации скрининга предполагает, что применяемый идеальный скрининговый тест должен быть валидным, простым в исполнении и относительно дешевым, как, например, целенаправленный опрос или измерение артериального давления. В связи с этим для скрининга обычно применяют недорогие, нетравматичные и необязательно с высокими чувствительностью и специфичностью тесты. Однако вследствие больших объемов обследования и большого числа ложноположительных результатов (выявляются люди с повышенной вероятностью болезненного состояния), при которых есть необходимость в дополнительном обследовании лиц, получаемая итоговая стоимость программ скрининга очень велика.

Оценка точности теста основана на сравнении его результата с результатом некоторого точного способа определения болезни, т. е. с заслуживающим доверия показателем истины, так называемым золотым стандартом (референтным, или эталонным, методом). В действительности золотой стандарт тоже нельзя считать абсолютным. Иногда эталоном точности является относительно простой и недорогой тест, например, посев мазка из зева для идентификации бета-гемолитического стрептококка группы А при фолликулярной ангине или серологическое исследование для выявления ВИЧ-инфекции. Однако гораздо чаще для ответа на вопрос о наличии заболевания нужны достаточно трудоемкие, дорогие или сопряженные с риском для здоровья пациента исследования (биопсия, хирургическое вмешательство, аутопсия).

По отношению к заболеваниям, признаки которых становятся явными иногда лишь спустя несколько лет после появления первых симптомов, в качестве золотого стандарта могут использоваться результаты длительного наблюдения. В эту категорию попадает большинство видов злокачественных новообразований, хронических и дегенеративных заболеваний.

Необходимо правильно рассчитать продолжительность наблюдения, учитывая, что этот период должен быть достаточно долгим, чтобы обнаружить болезнь у тех пациентов, у которых она была, но не проявлялась, однако все же не таким длительным, чтобы болезнь возникла у тех, у кого ее не было при первичном тестировании.

Таким образом, решение о необходимости проведения скрининга принимается с учетом многих составляющих и может быть сведено к правилам, которые получили название критериев Вильсона–Джаннера:

1. Болезнь или состояние, на которые нацелена программа, должны быть важной проблемой здоровья.

2. Развитие болезни (состояния) должно быть хорошо изученным.

3. У болезни (состояния) должна быть выявляемая ранняя стадия.

4. Вмешательство на ранней стадии должно быть более эффективно, чем на поздней.

5. Должен быть доступен диагностический тест для выявления ранней стадии болезни.

6. Тест для ранней стадии болезни должен быть приемлемым.

7. Должны быть определены интервалы между повторными исследованиями.

8. Должны быть обеспечены дополнительные диагностические и лечебные вмешательства, потребность в которых возникает в результате скрининга.

9. Физический и психологический вред должны быть меньше, чем польза от программы.

10. Стоимость программы по отношению к ее полезности должна быть не выше, чем у прочих медицинских программ. Несоответствие хотя бы одному критерию делает внедрение программы скрининга сомнительным предприятием.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Под диагностическим тестом обычно понимают лабораторное исследование. Иногда диагностическим тестом служит целый комплекс показателей. Можно, например, говорить о диагностической значимости продромальных неврологических симптомов (головная боль, тошнота, рвота) при диагностике классической мигрени или кровохарканья и похудения в качестве признаков рака легкого у курящих. Для правильной интерпретации результатов диагностических исследований врачу следует придерживаться некоторых фундаментальных принципов.

Процесс установления диагноза несовершенен, т. к. можно лишь предполагать, что диагноз верен и нельзя утверждать это со всей определенностью. Раньше врачи выражали степень уверенности в клиническом диагнозе, предваряя его формулировку словами «исключается» или «воз-

можно». Современные клиницисты все чаще выражают свою уверенность в диагнозе через вероятности. Следовательно, врач должен понимать математическую суть диагностической ценности применяемых им тестов в различных ситуациях. Это помогает врачу уменьшить степень неопределенности того или иного диагностического теста, точнее оценить эту неопределенность, а иногда лишь осознать степень своей неуверенности в диагнозе.

Соотношение между результатами тестирования и верным диагнозом схематично представлено в табл. 15. Результат теста может быть либо положительным (патология), либо отрицательным (норма), а заболевание может либо присутствовать, либо отсутствовать. Иначе говоря, возможны четыре варианта толкования результатов теста: два истинных и два ложных. Правильный ответ — это положительный результат при наличии заболевания или отрицательный в его отсутствие. Напротив, ответ может быть ошибочный, если результат теста положителен (ложноположительный), хотя человек здоров, или отрицателен (ложноотрицательный), хотя человек болен.

Таблица 15

Соотношение между результатами диагностического теста и наличием заболевания

Тест	Болезнь	
	присутствует	отсутствует
Положительный	<i>a</i>	<i>b</i>
Отрицательный	<i>c</i>	<i>d</i>

При выборе диагностического теста врач должен принимать во внимание его чувствительность и специфичность. Чувствительный тест следует выбрать, если есть риск пропустить опасную, но излечимую болезнь (туберкулез, сифилис, лимфогранулематоз). Чувствительные тесты также рекомендуются на ранних стадиях диагностического поиска какого-либо заболевания для сужения поисковых рамок, когда возможных вариантов (болезней) много. В таких случаях применяемые диагностические тесты позволят исключить некоторые из них, т. е. сделать вывод, что эти заболевания маловероятны. Например, при инфильтратах в легких, сочетающихся с похудением, в качестве раннего диагностического теста целесообразен тест на антитела к ВИЧ для исключения оппортунистических инфекций, связанных со СПИДом. Чувствительный тест особенно информативен в том случае, когда он дает отрицательный результат.

Специфичные тесты нужны для подтверждения (установления) диагноза, предложенного на основании других данных. В самом деле, высокоспецифичный тест не должен дать положительного результата при отсутствии заболевания (т. е. результат может быть ложноположительным). Высокоспецифичные тесты особенно необходимы, если ложноположи-

тельный результат может нанести пациенту вред физический, эмоциональный или финансовый. Например, прежде чем назначать пациенту со злокачественным новообразованием химиотерапию, сопряженную с риском, эмоциональной травмой и затратой средств, требуется морфологическое подтверждение диагноза, т. к. результаты менее специфичных тестов недостаточны. Специфичный тест диагностически наиболее эффективен, когда дает положительный результат.

Всегда желательно, чтобы диагностический тест одновременно был и высокочувствительным, и высокоспецифичным. Для конкретного результата, выраженного количественно, одна характеристика (например, чувствительность) может быть усилена за счет другой (например, специфичность). На практике врачам редко удается работать с такими тестами, поэтому приходится находить компромисс между чувствительностью и специфичностью, используя в работе одновременно несколько тестов.

Поскольку точные способы установления диагноза почти всегда сопряжены с достаточно высоким риском и затратами средств, врачи и пациенты предпочитают золотому стандарту более простые тесты, по крайней мере на первых этапах. Так, для определения этиологии пневмонии сначала производят рентгенографию грудной клетки и анализ мокроты, а не биопсию легкого. Аналогично при подозрении на инфаркт миокарда регистрируют электрокардиограмму и проводят анализ ферментов сыворотки, не торопясь сразу прибегнуть к катетеризации сердца и другим визуализирующим методам. Простые тесты можно использовать в целях диагностики вместо более сложных, если понятно, что есть риск постановки ошибочного диагноза. Этот риск есть плата за безопасность и удобство выполнения более простого теста, что оправдано только в тех случаях, когда риск ошибки известен и допустимо низок.

Следует отметить, что под термином «тест» во всех случаях подразумевают не только отдельное лабораторное исследование, но и различные опросы и некоторые другие методы. Основная схема диагностического теста может быть представлена следующими этапами:

1. Выбор референтного теста (золотым стандартом называют наиболее точный диагностический метод из перечня существующих тестов).
2. Разработка критериев включения и критериев исключения пациентов в исследование.
3. Формирование выборки, получение информированного согласия.
4. Обследование выборки при помощи испытываемого теста.
5. Обследование выборки при помощи референтного теста.
6. Использование «ослепления» на этапе статистической обработки и оценки результатов применения теста (исследователь не должен знать, каким методом — испытываемым или референтным — получены те или иные результаты).

7. Оценка результатов испытываемого теста и его безопасности.

8. Оценка экономической выгоды теста.

Главное требование, предъявляемое к диагностическим тестам, — информативность, а для соответствия этому требованию тест должен обладать двумя свойствами: валидностью (достоверностью) и воспроизводимостью. Чувствительность и специфичность можно использовать для оценки валидности только в дихотомических (двухкатегорийных) ситуациях, когда происходят изменения типа да/нет, например, болезнь есть, болезни нет, и где есть золотой стандарт.

ВАЛИДНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

Валидность или достоверность отдельного теста означает:

– способность теста дать истинную оценку тех параметров организма, которые необходимо измерить;

– соответствие данных диагностического теста объективным симптомам заболевания и данным анамнеза;

– соответствие данных испытываемого теста данным традиционных лабораторных тестов.

Определение достоверности результатов теста предполагает их сравнение с результатами, полученными методом (или комплексом методов), результаты которого считаются надежными, т. е. истинными. Такие методы называют референтными (эталонными) или золотым стандартом. Так, выделение у пациента с анти-ВГА IgM является золотым стандартом установления диагноза вирусного гепатита А.

Для длительно протекающих заболеваний (например, онкологических), специфические симптомы которых появляются по истечении нескольких лет от начала болезни, подобрать золотой стандарт диагностики на ранних стадиях заболевания невозможно. Фактически, золотым стандартом в таких случаях становятся данные, накопленные за время длительного наблюдения за конкретным пациентом.

Нередко при описании оценки достоверности теста указывают на параметры, полученные у больных по сравнению со здоровыми людьми. В таких случаях должны быть определены критерии нормы и патологии, от этого будет зависеть и выбор точки разделения диагностического теста, т. е. такого значения измеряемого параметра, при котором результат теста начинают рассматривать как положительный или отрицательный.

Валидность (достоверность) диагностических тестов оценивают по определенным критериям (табл. 16).

Расчет показателей валидности теста проводят с помощью специальной таблицы 2×2 (табл. 17).

Характеристика критериев оценки валидности диагностических и скрининговых тестов (В. И. Покровский с соавт., 2012)

Критерий	Другое название критерия	Эпидемиологический смысл
Чувствительность (sensitivity — Se)	Истинноположительный показатель	Способность теста определять наличие данного заболевания у пациента
Специфичность (specificity — Sp)	Истинноотрицательный показатель	Способность теста определять отсутствие данного заболевания у пациента
Прогностическая ценность положительного результата (ПЦ ⁺)	Посттестовая (апостериорная) вероятность положительного теста	Вероятность того, что при положительном результате теста пациент (с определенной вероятностью перенесший данное заболевание до применения теста) на данный момент действительно болен
Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦ ⁻)	Посттестовая (апостериорная) вероятность отрицательного теста	Вероятность того, что при отрицательном результате теста пациент (с определенной вероятностью не имевший данного заболевания до применения теста) на данный момент действительно здоров
Отношение правдоподобия положительного результата (ОП ⁺)	—	Насколько более вероятен положительный результат у пациента по сравнению с вероятностью положительного результата у здорового
Отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП ⁻)	—	Насколько более вероятен отрицательный результат у пациента по сравнению с вероятностью отрицательного результата у здорового

Результаты оценки достоверности диагностического теста

Результат	Заболевание		Всего
	есть	нет	
Положительный	a	b	$a + b$
Отрицательный	c	d	$c + d$
<i>Всего</i>	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

Примечание: a — число истинноположительных результатов; b — число ложноположительных результатов; c — число ложноотрицательных результатов; d — число истинноотрицательных результатов.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ТЕСТА

Под чувствительностью понимают вероятность того, что больной будет классифицирован как больной.

Чувствительность теста — это способность теста достоверно определять наличие данного заболевания у обследуемого лица. Тесты, обладающие высокой чувствительностью, редко классифицируют лиц, в действительности имеющих какую-либо патологию (болезнь), как здоровых.

Чувствительные тесты не должны «пропускать» пациентов, хотя при этом почти неизбежно, что в ряде случаев болезнь будет ошибочно «приписана» здоровым лицам. Чувствительные тесты рекомендуют использовать на ранних стадиях диагностического поиска для сужения его рамок, когда возможных вариантов много и диагностические тесты позволяют исключить некоторые из них. Следует отметить, что в клинической практике особенно информативен отрицательный результат чувствительного теста.

Долю правильных диагнозов следует обозначить, как истинноположительные результаты. Оставшаяся нераспознанной часть заведомо больных лиц будет обозначена, как ложноотрицательные результаты.

Расчет чувствительности теста проводят по формуле:

$$Se = \frac{a}{a + c}.$$

Чувствительность обычно выражают в процентах.

Под специфичностью понимают вероятность того, что здоровый будет классифицирован, как здоровый.

Специфичность теста — это его способность достоверно определять отсутствие данного заболевания у пациента. Обычно в случае отрицательного результата высокоспецифичного теста говорят, что человек здоров. Высокоспецифичные тесты, как правило, не относят здоровых к больным, но могут «пропустить» часть случаев с легким, атипичным течением болезни. Высокая специфичность диагностического теста очень важна, т. к. снижает долю ложноположительных результатов, способных нанести пациенту вред физический, эмоциональный или финансовый. Специфичный тест наиболее информативен, когда дает положительный результат.

Специфичность теста зависит от доли достоверных отрицательных результатов, полученных у заведомо здоровых лиц. Эту долю результатов называют истинноотрицательными. Долю здоровых, ошибочно получивших положительный результат, расценивают как ложноположительные результаты.

Специфичность диагностического теста рассчитывают по формуле:

$$Sp = \frac{d}{b + d}.$$

Специфичность обычно выражают в процентах.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТЕСТА

Вероятность наличия (или отсутствия) заболевания в уже известном результате теста называют **прогностической ценностью результата теста** (см. табл. 16). Эту вероятность также называют посттестовой или апостериорной.

ПЦ⁺ определяется вероятностью получения положительного результата у больного человека. ПЦ⁻ определяется вероятностью получения ошибочного отрицательного результата.

При проведении тестов как для диагностики, так и при скрининге неизбежно получают определенное число ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Это означает, что, если тест не имеет 100%-ной специфичности, положительный результат теста не всегда свидетельствует о наличии заболевания, а при чувствительности ниже 100 % отрицательный результат может быть получен у больного человека. Однако на практике при применении теста для постановки диагноза, зная результат теста у конкретного лица, врач должен сделать заключение, болен человек или нет и, соответственно, принять решение о необходимости лечения. Для этого следует знать величину вероятности того, что результат теста (положительный или отрицательный) действительно свидетельствует о наличии или отсутствии болезни.

ПЦ⁺ может быть рассчитана как доля истинноположительных результатов среди всех положительных результатов. ПЦ⁻ может быть рассчитана как доля истинноотрицательных результатов среди всех отрицательных результатов (см. табл. 16).

$$\text{ПЦ}^+ = \frac{a}{a + b}.$$

$$\text{ПЦ}^- = \frac{d}{c + d}.$$

Прогностическую ценность обычно выражают в процентах.

Чем чувствительнее тест, тем выше ПЦ⁻, т. е. возрастает уверенность врача в том, что отрицательные результаты теста указывают на отсутствие заболевания. Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше ПЦ⁺, т. е. врач может с большей уверенностью считать, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз. При этом на прогностическую ценность теста влияет распространенность заболевания. Если положительные результаты даже высокоспецифичного теста получены в популяции с низкой распространенностью данного заболевания, то они окажутся преимущественно ложноположительными, поэтому неизбежно при проведении скрининговых исследований многие пациенты с положительными результатами теста окажутся здоровыми. Аналогично многие отрицательные результаты высокочувствительного теста, полученные в группе с высокой распространенностью данного заболевания, скорее всего, будут ложными. Таким образом, интерпретация (ПЦ⁺ или ПЦ⁻) диагностического теста меняется в зависимости от распространенности заболевания, а распространенность можно рассматривать как априорную (предтестовую) вероятность того, что пациент болен.

Показатели прогностической ценности позволяют скорректировать (оценить, насколько достоверно) заключение о наличии заболевания у пациентов, которые уже получили положительный или отрицательный результат. Эту оценку также называют апостериорной (посттестовой) вероятностью.

Математическую формулу, связывающую чувствительность, специфичность теста и распространенность заболевания с прогностической ценностью результатов, можно вывести из теоремы Байеса для условных вероятностей:

$$ПЦ^+ = \frac{Sp \cdot P}{Se \cdot P + (1 - Sp) \cdot (1 - P)};$$

$$ПЦ^- = \frac{Sp \cdot (1 - P)}{(1 - Se) \cdot P + Sp \cdot (1 - P)},$$

где Se — чувствительность; P — распространенность; Sp — специфичность.

ОТНОШЕНИЯ ПРАВДОПОДОБИЯ

Получить информацию о прогностической ценности результатов диагностического теста можно, используя отношения правдоподобия, которые обобщают те же данные, что и показатели чувствительности и специфичности, и могут использоваться для вычисления вероятности наличия (или отсутствия) заболевания на основании положительного или отрицательного результата теста.

Отношение правдоподобия — это отношение вероятности получения определенного (положительного или отрицательного) результата у больного человека к вероятности такого же результата у здорового человека.

$ОП^+$ — это отношение вероятности получения положительного результата теста у заболевшего к вероятности положительного результата у здорового пациента. Вычисляется по следующей формуле:

$$ОП^+ = \frac{Se}{(1 - Sp)},$$

где Se — чувствительность; Sp — специфичность.

В формуле для определения $ОП^+$ чувствительность и специфичность выражают в долях единицы, а не в процентах. Возможное наименьшее значение отношения правдоподобия возникает тогда, когда числитель является минимальным, т. е. чувствительность равна нулю. В этом случае значение $ОП^+$ также становится нулевым. Максимальное значение $ОП^+$ возникает тогда, когда знаменатель минимален. Это достигается, когда специфичность приближается к 1, тогда $ОП^+$ стремится к положительной бесконечности. В случае, когда $ОП^+ = 1$, диагностический тест абсолютно

неинформативен, поскольку в этом случае вероятность положительного результата одинакова и у больных, и у здоровых лиц. Значения $ОП^+ > 1$ соответствуют ситуации, когда больной человек с большей вероятностью будет иметь положительный результат теста по сравнению со здоровым человеком. Чем больше значение $ОП^+$, тем сильнее связь между положительным результатом теста и заболеванием. Значение $ОП^+ < 1$ может означать, что вероятность положительного результата выше у здорового, чем у больного человека.

$ОП^-$ — это отношение вероятности отрицательного результата теста у больного человека к вероятности отрицательного результата теста у здорового.

$$ОП^- = \frac{(1 - Se)}{Sp},$$

где Se — чувствительность; Sp — специфичность.

Отношения правдоподобия можно использовать для получения прямых показателей того, насколько вероятность наличия заболевания меняется в зависимости от результатов диагностического теста. Эту зависимость выражают в шансах. Предтестовые шансы наличия заболевания рассчитывают, как отношение вероятности того, что пациент болен, оцененной до выполнения диагностического тестирования, к вероятности того, что пациент здоров. Посттестовые шансы наличия заболевания определяют, как отношение вероятности того, что пациент болен, определенной после проведения диагностического тестирования, к вероятности того, что пациент здоров. При помощи отношения правдоподобия можно легко рассчитать посттестовые шансы, зная предтестовые. Например, посттестовые шансы положительного результата можно рассчитать по формуле:

Посттестовые шансы = $ОП^+$ · предтестовые шансы положительного результата.

Таким образом, отношение правдоподобия в качестве характеристики валидности теста, хотя и заставляет пользоваться шансами вместо более привычных вероятностей, имеет несколько преимуществ перед чувствительностью и специфичностью. Оно позволяет выразить получаемую информацию одним числом вместо двух и облегчает расчет посттестовых шансов на основе предтестовых.

КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

Поиск достоверной информации

Умение оценивать качество медицинской информации как признак профессионализма провизора/врача. Довольно длительное время полагали, что для лечения болезни вполне достаточно теоретических знаний

о ней. Основные медицинские науки, такие как анатомия, физиология, микробиология, патология, инфекционные болезни, за последние 150–200 лет позволили накопить громадные теоретические знания, которые помогают ставить диагноз, эффективно лечить, предупреждать заболевание. У каждого врача есть личный опыт, теоретическая база, что послужило поводом субъективно и даже авторитарно подходить к лечению пациентов. Значительно сложнее принять верное решение в том случае, когда у постели пациента оказывается не один, а несколько врачей, и у каждого специалиста может быть свое мнение, которое далеко не всегда разделяют коллеги.

К началу 70-х гг. прошлого столетия стало очевидно, что эффективность, безопасность любых диагностических, лечебных, профилактических методов надо доказывать с использованием иных подходов, с учетом многообразных реакций человеческого организма, влияния факторов природной и социальной среды. Такой подход должен минимизировать, а еще лучше полностью исключить субъективизм любого специалиста. Сегодня уже не вызывает сомнения, что наши теоретические знания — это всего лишь база для постоянных и планомерных поисков рациональных и экономически оправданных способов диагностики, лечения, профилактики. Именно такой подход сочетает в себе медицинская практика, основанная на *принципах доказательной медицины*.

Разумеется, возникает вполне логичный вопрос: почему именно в последние 10–15 лет так много говорится о медицинской практике, основанной на принципах доказательности, почему сегодня это направление одно из самых перспективных в медицине? Ведь во все времена были провизоры/врачи, которые для улучшения своей практики обращались к литературе. Так что же существенно изменилось? Произошедшие изменения в первую очередь связаны с количеством медицинских публикаций, которые появляются сегодня в огромном количестве: ежегодно в мире публикуется около 4 млн статей. Ежемесячно по каждой узкой медицинской проблеме появляется от нескольких сот до тысячи публикаций. Само чтение всех публикуемых научных статей грозит превратиться в процесс без сна, отдыха и работы. Знания, полученные в процессе обучения, устаревают через 2–3 года. В итоге получается, что провизор/врач, чтобы быть конкурентноспособным, должен читать не менее 15 статей ежедневно. По понятным причинам ни один практикующий специалист не в состоянии ознакомиться с таким огромным объемом научного материала. Американские врачи читают журналы 2–5 ч в неделю. У них есть выбор между множеством журналов, среди которых не представляет труда выделить соответствующие узким профессиональным интересам. Врач получает по подписке в среднем 12 изданий в неделю (платных и бесплатных). Оказалось, что столько же времени уделяют чтению и российские специалисты: 38 % — по 3–5 ч и 37 % — более 5 ч в неделю.

Внимательный исследователь, просматривающий журналы по интересующей тематике, несомненно, сталкивается с ситуацией, когда в опубликованных статьях зачастую содержатся прямо противоречивые друг другу результаты. Чаще всего это обнаруживается в тех исследованиях, которые отличаются неудовлетворительной организацией самой работы, а в результате на выходе публикуются малодоказательные статьи. Например, производители лекарственных средств или медицинского оборудования в развивающихся странах не хотят (или не могут) расходовать средства на доказательство эффективности и безопасности их продукции.

За рубежом умение работать с научной литературой — это отдельный предмет, по которому сдается государственный экзамен, поэтому целесообразно научиться разбираться в принципах отбора качественной полезной информации для формирования профессионального уровня.

Анализ содержания номера медицинского журнала и выбор приоритетных статей. Зададимся вопросом: зачем провизору/врачу читать статьи в медицинских журналах? Ответы могут быть различны: чтобы быть в курсе последних событий в своей профессиональной области; знать, как работают другие специалисты в той же области медицины/фармакологии; знать, как применять диагностические методы; знать клинические особенности и течение болезни; понимать этиологию и патогенез заболеваний; уметь отличать эффективное профилактическое вмешательство от бесполезного (вредного); уметь разбираться в сообщениях о необходимости, выгоды и экономичности применяемых методов лечения, профилактики; чтобы производить впечатление на других.

Разумеется, представленный перечень возможных ответов не будет вполне исчерпывающим, и каждый может дополнить его своим ответом.

Главное умение состоит в правильном выборе публикаций. Как в таком случае критически оценить их, как профессионально проанализировать содержание? Да и вопросы поиска необходимой информации также занимают не последнее место.

Следует начать с того, что существует множество видов источников информации. Кроме печатных изданий, монографий, статей, справочников, бюллетеней, имеются электронные версии журналов, электронные базы медицинских данных, мультимедийные обучающие программы, библиотеки на лазерных дисках и многое другое (табл. 18).

Таблица 18

Доступные источники медицинской информации

Источник	Преимущества	Недостатки
Книги	Легкий доступ; глубина охвата; анализ; компактность; книги можно брать в библиотеке	Быстро устаревают; дороги; доступ к библиотекам бывает ограничен; требуется много времени для поиска и просмотра информации

Источник	Преимущества	Недостатки
Журналы первичной информации	Более свежая информация; легкий доступ; компактность	Не всегда содержат обзоры; дороги; доступ к библиотекам бывает ограничен; требуется много времени для поиска и просмотра информации; их слишком много; пристрастность публикаций
Журналы вторичной информации	Структурированные рефераты; комментарии независимых экспертов; критические оценки доказательств; методологически надежные исследования; строгие критерии отбора информации; клинически применимые исследования	Только рефераты; полные тексты исследований отсутствуют
Рефераты статей	Широкий обзор литературы; в целом хорошее качество	Ограниченная глубина материала; часто пишут сами авторы
Библиография/списки литературы	Полезные ссылки на связанную литературу по определенной теме; выделяют статьи высокого качества	Субъективность авторского выбора; неясные критерии
Коллеги	Персональная и конкретная помощь в соответствии с вашими потребностями; помощь легко доступна	Пристрастность; приоритеты могут отличаться от ваших; недостаток времени
Интернет-ресурсы	Самые свежие данные; ценная/уникальная информация; профессиональная организация сети; полные тексты; доступ к информации со всего мира; круглосуточный доступ	Отсутствие центрального каталога: трудно найти информацию. Отсутствие цензуры и редактирования; никаких гарантий качества и достоверности; требуется подключение к Интернету и минимальные навыки в области информационных технологий
Электронная почта	Быстрая передача информации; документы можно присоединять к сообщениям; частные сообщения могут быть зашифрованы	С прикрепленными файлами бывает трудно работать; спам; угроза заражения вирусами
Списки, рассылки	Связь «один со многими»; определенная тематика; можно получать только еженедельные обзоры; доступен широкий диапазон мнений; это очень дешевые средства распространения; могут быть открыты или закрыты для посторонних; возможен поиск или просмотр архивов	Количество сообщений может быть разным; ошибочные сведения рассылаются всем; трудно поддерживать обсуждение
MEDLINE	Универсальность доступа; международный охват; индексация на основе предметных рубрик; поиск по типам публикаций; имеются фильтры качества	Уклон в пользу американских работ; избирательный подход к отбору журналов; плохая индексация

Источник	Преимущества	Недостатки
Cochrane collaboration library	Данные высококачественных исследований; международное сотрудничество; новейшая информация; хорошее структурирование информации; сокращает время поиска и оценки	Проблемы доступа; некоторые тематические области представлены недостаточно

С чего же начать? Для этого на сегодняшний день разработан целый алгоритм поиска нужной информации. По сути это скрининговый метод отбора с учетом критической оценки новейших результатов научных и клинических исследований. Согласно алгоритму первоначально разрабатываются и задаются критерии поиска информации. В журналах очень оперативно отражаются самые передовые приемы медицинской/фармацевтической деятельности.

Из множества вопросов, которые могут интересовать медицинских/фармацевтических работников, можно отметить наиболее часто встречаемые. Это вопросы, касающиеся клинических данных, симптомов заболевания, прогноза, профилактики, причин заболевания, вреда и риска, диагностических тестов, дифференциальной диагностики, качества жизни, терапии, экономической эффективности, безопасности применяемых лекарственных средств и др.

Для разработки стратегий информационного поиска можно указать 5 общих типов клинических вопросов, которые включают все прочие типы:

1. Лечение (терапия) — вопросы о том, какое лечение (если таковое возможно) надо назначить и какими могут быть результаты различных его методов. Эта группа включает также вопросы по профилактике, организации программ скрининга, повышению качества медицинской помощи.

2. Диагностика — вопросы относительно степени надежности и клинической полезности конкретного теста, которые обычно делают, чтобы определить, принесет ли тест пользу конкретному пациенту. В большинстве статей по диагностике результаты исследуемого диагностического теста сравнивают с результатами другого стандартного теста, который рассматривают как эталонный или авторитетный (золотой стандарт). Сюда же относят вопросы по дифференциальной диагностике.

3. Прогноз — вопросы относительно будущего состояния здоровья пациента, продолжительности и качества его жизни при выборе того или иного конкретного варианта лечения.

4. Этиология/побочные эффекты — вопросы относительно взаимосвязей между болезнью и возможными ее причинами, включая вред и риск, связанный с различными вариантами лечения (применение лекарственных средств, терапевтические и диагностические вмешательства).

5. Экономическая эффективность — вопросы об экономической эффективности различных лечебных, профилактических и диагностических процедур.

Технологии доказательной медицины предполагают поиск информации в литературе и базах данных. Первоочередной шаг научно обоснованной практики (доказательной медицины) — точная формулировка «сфокусированного» вопроса.

Формулировка вопроса. Сторонники научно обоснованной медицины предложили своеобразную «анатомию» хорошо сформулированного вопроса, которая носит название «формула ПВСИ (PICO)» (Richardson et al., 1995) и позволяет практикующим специалистам определить 4 компонента правильно сформулированного вопроса:

1. Population (или patient) — целевой контингент (популяция или пациент): кого имеют в виду?

2. Intervention (иногда exposure) — вмешательство (воздействие): что в отношении пациентов делают или что с ними происходит?

3. Comparison — сопоставление (сравнение): какова альтернатива?

4. Outcomes — результаты (исходы): как можно измерить результат вмешательства или воздействия?

Таким образом, эти 4 компонента определяют выбор методики фармакоэпидемиологических исследований, информацию о результатах которых можно использовать для решения практических задач в медицине.

Распространенным типам медицинских вопросов соответствуют следующие виды доказательных данных, полученных в результате проведения исследований с выбором определенного дизайна (наиболее пригодных схем исследования):

1. Лечение — систематические обзоры и мета-анализы, рандомизированные контролируемые испытания.

2. Диагностика — перекрестные экспериментальные исследования (сравнение с золотым стандартом).

3. Прогноз — когортные исследования.

4. Этиология/побочные эффекты — когортные исследования, исследования типа «случай-контроль».

Читая журналы, специалисты отмечают для себя методы диагностики, лечения и профилактики, которым отдают предпочтение другие специалисты, изучают мнения авторов и критично оценивают их доводы.

Приоритет надо отдавать чтению оригинальных статей о выполненных исследованиях, поскольку только они сообщают важные детали и помогают использовать новые знания на практике. Чтение можно ограничить статьями, имеющими непосредственное отношение к практике или исследованиям. Есть мнение, что вначале следует читать самый скучный для неопытного читателя раздел «Методы исследования», причем наиболее внимательно,

чтобы сразу отбросить статьи, не отвечающие стандартам качества и потому бесполезные. Однако на практике анализ начинается уже с названия. В целом стратегия поиска информации заключается в том, что вопросы, которые могут интересовать специалиста, сводятся к нескольким типам: вопросы клиники заболевания, лечения, прогнозов, профилактики, качества жизни и т. п.

Кроме того, при оценке публикаций в научных изданиях следует обратить внимание:

- на тираж издания — качественные научные журналы не могут издаваться огромными тиражами и распространяться бесплатно;

- наличие навязчивой рекламы (например, медицинского оборудования или лекарственных средств) одновременно со статьей (о том же оборудовании/лекарственном средстве) — понижает репутацию журнала;

- импакт-фактор — указание на фактор влияния периодического издания/журнала. Иногда указывается процент принятых рукописей (доля публикуемых статей от числа всех принятых в журнал рукописей), чем ниже показатель, тем выше качество статей;

- рецензирование издания/журнала — обычно указывается в правилах для авторов или в описании журнала.

Не будет преувеличением утверждение, что умение оценивать качество медицинской информации — это основной признак профессионализма. Важный принцип поиска необходимой информации заключается в простом подходе: чем строже научная методика исследования, в ходе которой получен тот или иной факт, тем весомее данный научный результат.

БИБЛИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОГО НАУЧНОГО ЖУРНАЛА

В настоящее время для количественной оценки важности исследований, влияния статей и журналов, научной активности авторов, регионов и стран применяется комплекс библиометрических показателей, таких как число публикаций, общее число ссылок, индекс цитирования, индекс немедленного цитирования, время полужизни статей, индекс Хирша и некоторые другие. По этим данным делаются выводы о состоянии науки в стране и оценке их вклада в развитие науки. Наиболее широко используемыми показателями для оценки значимости исследований (авторов и журналов) являются индекс научного цитирования, индекс Хирша, импакт-фактор.

Индекс цитирования представляет собой число ссылок на публикации ученого в реферируемых научных периодических изданиях (журналах). Наличие в научно-образовательных организациях ученых, обладающих высоким индексом, говорит о высокой эффективности и результативности деятельности вуза в целом. Индекс цитирования в научном мире рассматривается как показатель значимости трудов ученого. Высокий индекс цитирования свидетельствует о высокой научной активности ученого.

Так как темп обновления знаний составляет 2–2,5 года, сегодня ни один солидный журнал не примет статью, если в ней содержатся ссылки более чем 3-летней давности. В мире предприняты очень жесткие меры, чтобы ни диссертации, ни дипломные работы, ни статьи не отличались долголетием ссылок. Лучшие журналы имеют коэффициент **half-life (время полужизни журнала)** — время, на которое приходится половина всех ссылок. В некоторых разделах науки это 0,8 года! Чтобы держаться на уровне, нужно, чтобы провизоры/врачи были знакомы с последними достижениями их коллег в других странах.

Индекс Хирша (H-index) предложен в 2005 г. американским физиком Хорхе Хиршем из университета Сан-Диего, Калифорния. Критерий основан на учете числа публикаций исследователя и числа цитирований этих публикаций и рассчитывается по следующей схеме: ученый имеет индекс h , если h из его N статей цитируются как минимум h раз каждая.

Например, h -индекс, равный 10, означает, что ученым было опубликовано не менее 10 работ, каждая из которых была процитирована 10 и более раз.

Среднее цитирование — это общее количество ссылок на статьи ученого, деленное на общее количество статей.

Индекс цитирования и индекс Хирша рассчитываются в определенных реферативных базах данных, в связи с чем количественные значения этих показателей будут различными в различных базах данных.

На сегодняшний день существует большое количество международных систем цитирования (библиографических баз): Web of Science, Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef. Самыми авторитетными из существующих международных систем цитирования, чьи индексы признаются во всем мире, являются Web of Science и его конкурент — сравнительно молодая система Scopus.

Нерепрезентативное представление российской периодики в зарубежных системах цитирования, отсутствие доступной и объективной системы для количественной оценки научных результатов в Российской Федерации, потребность русскоязычных ученых в доступных информационно-поисковых системах, локальная обособленность некоторых отечественных направлений науки и другие причины вызвали необходимость создания Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

Российский индекс научного цитирования — это национальная информационно-аналитическая система, аккумулирующая более 2 млн публикаций российских авторов, а также информацию о цитировании этих публикаций из более 2000 российских журналов. Она не только предназначена для оперативного обеспечения научных исследований актуальной справочно-библиографической информацией, но и является мощным ин-

струментом, позволяющим осуществлять оценку результативности и эффективности деятельности научно-исследовательских организаций, ученых, уровень научных журналов и т. д. Для получения необходимых пользователю данных о публикациях и цитируемости статей на основе базы данных РИНЦ разработан аналитический инструментарий Science Index. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (<http://www.elibrary.ru>).

База данных **Web of Science**, предыдущее название — Institute for Scientific Information (ISI) — поисковая платформа, объединяющая реферативные базы данных публикаций в научных журналах и патентов, в том числе базы, учитывающие взаимное цитирование публикаций, разрабатываемая и предоставляемая компанией Thomson Reuters. Web of Science охватывает материалы по естественным, техническим, биологическим, общественным, гуманитарным наукам и искусству. Платформа обладает встроенными возможностями поиска, анализа и управления библиографической информацией. Компания Thomson Reuters ведет информационный портал (<http://wokinfo.com/russian/>) на русском языке, на котором размещены различные руководства по использованию платформы, а именно работа с системой Web of Science, EndNote Web, Journal Citation Reports; также данный портал предоставляет возможность пройти обучающие интернет-семинары по ресурсам Web of Science и т. д.

База данных **Scopus** — библиографическая и реферативная база данных и инструмент для отслеживания цитируемости статей, опубликованных в научных изданиях. Является продуктом компании Elsevier (Нидерланды) и представляет собой крупнейшую в мире единую мультидисциплинарную реферативную базу данных (с 1995 г.), которая обновляется ежедневно. Scopus — самая обширная база данных научных публикаций без полных текстов. Одной из основных функций является встроенная в поисковую систему информация о цитировании. Scopus охватывает свыше 15 000 научных журналов от 4000 научных издательств мира, включая порядка 200 российских журналов, 13 млн патентов США, Европы и Японии, материалы научных конференций. Scopus, в отличие от Web of Science, не включает издания по гуманитарным дисциплинам, искусству, содержит небольшую долю журналов по социальным наукам (17 %), в процентном отношении гораздо шире отражает естественные науки и технику (83 %).

Импакт-фактор, или фактор воздействия — формальный численный показатель важности научного журнала, ежегодно рассчитываемый Институтом научной информации (ISI) и публикующийся в журнале «Journal Citation Reports».

Импакт-фактор показывает, сколько раз в среднем цитируется каждая опубликованная в журнале статья в течение двух последующих лет после выхода. Например, журнал «Journal of Pharmacological Sciences» на начало

2014 г. имел импакт-фактор, равный 2,26; российский журнал «Фармация» — 0,23, а «Биофармацевтический журнал» вообще не имел импакт-фактора.

Расчет импакт-фактора (ИФ) основан на трехлетнем периоде. Например, импакт-фактор журнала в 2009 г. будет вычислен следующим образом:

$$\text{ИФ} = \frac{A}{B},$$

где A — число цитирований в течение 2019 г. статей, опубликованных в данном журнале в 2017 и 2018 гг., в журналах, отслеживаемых Институтом научной информации; B — число статей, опубликованных в данном журнале в 2017–2018 гг.

При расчете импакт-фактора Институт научной информации учитывает только исследовательские статьи и научные обзоры.

В мире издается более миллиона научных журналов, многие из них англоязычные или имеют реферат на английском языке, и большинство из них не попадет в указатель научных ссылок, поскольку есть только один критерий отбора журналов — цитируемость размещенных в них статей. А это зависит только от двух факторов: доступности журнала для большего числа ученых (т. е. от тиража и доступности журнала за рубежом хотя бы через Интернет) и наличия в журнале публикаций, достойных цитирования. То есть, если в журнале публикуются маститые ученые, лауреаты Нобелевской и других международных премий, то журнал будет цитироваться и со временем войдет в указатель научных ссылок. Если это журнал преимущественно аспирантов (хотя каждый ученый в свое время проходит этот уровень), то его шансы стать цитируемым крайне малы. Таким образом, импакт-фактор позволяет по формальным признакам сравнивать разные журналы и исследовательские группы. При присуждении грантов, выдвижении на научные премии эксперты непременно обращают внимание на наличие у соискателя публикаций в журналах, охватываемых «Journal Citation Reports».

Институт научной информации США ежегодно рассчитывает импакт-фактор научных журналов и публикует его в журнале «Journal Citation Reports». В табл. 19 приводятся наиболее цитируемые журналы.

В представленном списке из 5 журналов с наиболее высоким импакт-фактором за последние 10 лет выделяются 3 журнала, у которых среднее число ссылок на статью самое большое («Nature», «Science», «New England Journal of Medicine»). Именно эти журналы среди научного сообщества являются наиболее престижными. Самая последняя полная информация об импакт-факторах всех журналов доступна подписчикам «Journal Citation Reports». Импакт-факторы журналов за предыдущие годы частично находятся в свободном доступе (<http://scientific.thomson.com/products/jcr.>). Кроме того, если журнал имеет импакт-фактор, а его имеют не все даже междуна-

родные журналы, то он обязательно помещается на одну из информационных страниц журнала, а также приводится на сайте журнала.

Таблица 19

Наиболее цитируемые журналы, ранжированные по числу опубликованных статей за период с 01.01.1999 г. по 30.04.2009 г.

Ранг	Название журнала	Число статей	Общее число ссылок	Среднее число ссылок на статью
1	Journal of Biological Chemistry	54 695	1 652 432	3021
2	Proc. Natl. Acad. Sci. USA (PNAS)	30 396	1 376 541	4529
3	Nature	10 549	1 242 392	11 777
4	Science	9369	1 125 022	12 008
5	New England Journal of Medicine	3564	568 698	15 957

АНАЛИЗ СТАТЬИ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПУБЛИКАЦИИ

При анализе публикаций следует обратить внимание на авторов, их количество, название и структурированность материала. Общеизвестным является факт, что частота появления публикаций одного и того же автора будет обратно пропорциональна качеству его статей. Большое количество соавторов также считается плохим показателем. Доказано, что по мере увеличения количества соавторов, стремительно падает цитируемость статьи.

Название статьи — место, где форма стыкуется со смыслом написанного. По названию статьи можно определить, относится ли данная работа к кругу интересующих читателя проблем, поэтому название статьи должно отражать ее жанр (обзор, оригинальное исследование), цель работы, смысл и даже полученные результаты.

Требования к хорошо написанным оригинальным научным медицинским статьям. Одним из основных параметров публикуемой статьи является строгая структурированность материала. В идеале структура публикации может быть представлена следующими основными разделами:

- название (title);
- реферат (abstract);
- введение (introduction);
- материал и методы (materials and methods (theoretical basis));
- результаты (results);
- обсуждение (discussion);
- благодарности (acknowledgements);
- список литературы (references).

Кроме того, в статью могут быть включены и дополнительные разделы: приложения, примечания, ограничения исследования, заявления о наличии или отсутствии конфликта интересов.

Статья, не имеющая четкой структуры изложения материала, свидетельствует о расплывчатости мышления автора и, вероятнее всего, является некачественной.

В целом научная статья является примером текста, который организован от общего к частному, а затем снова от частного к общему. Начало введения и конец обсуждения — наиболее общие части статьи. Разделы «Материал и методы», «Результаты» — частные разделы статьи.

Критическая оценка научных статей. Название статьи. Название статьи относится к той части текста, которая будет обязательно прочитана всеми, кто будет просматривать содержание номера журнала или натолкнется на статью, осуществляя интернет-поиск. Прочитают название статьи все, а захотят познакомиться с содержанием статьи только заинтересованные лица. Значит название статьи — это та ее часть, которая предназначена для привлечения внимания читателей и в первую очередь тех, кому статья может быть полезна. В связи с этим название должно как можно более полно и точно соответствовать содержанию, включать слова, которые имеют информационную значимость, в противном случае публикация может никогда не заинтересовать читателя.

Не менее важным является понимание, для каких специалистов предназначена статья, какие используются термины, знакомые специалистам данного направления. Название не должно быть слишком длинным или слишком коротким. В настоящее время короткие названия статей встречаются редко, гораздо чаще используются чрезмерно длинные названия. Считается, что название статьи должно содержать не менее 3 и не более 15 слов, не включая предлогов. Таким образом, название статьи — это комбинация из наименьшего количества слов, которые адекватно и специфично описывают содержание статьи.

Список авторов. Список авторов статьи относится к числу не менее важных разделов. Читая список авторов (соавторов) современных статей можно многое понять о работе, а именно: кто принимал активное участие в работе (был главным), где была выполнена данная работа. У большинства современных исследований авторов статьи более одного, т. к. сегодня практически невозможно работать в одиночку, поэтому возникают вопросы, кого включать в список соавторов, в каком порядке должны быть представлены фамилии. Бывают ситуации, когда очередность в списке соавторов является источником разногласий среди коллег. Не существует общего правила, кого и в каком порядке перечислять.

Оправдана сложившаяся традиция включать в список авторов руководителя исследовательской группы, заведующего лабораторией, профессора вне зависимости от того, принимали они активное участие в работе или подготовке статьи или нет. Фамилия руководителя в списке авторов статьи обычно ставится на последнее место, и сегодня это место престижно. В соответствии с принципами научной этики авторами научной публикации могут являться только те, кто внес реальный вклад в исследование, подготовку рукописи, кто отвечает за содержание статьи. Первым автором

в списке является лицо, внесшее наиболее ощутимый вклад в работу. В список включают и тех сотрудников, кто оказывал техническую помощь. Например, исследователь А запланировал серию экспериментов, он рассказал своему помощнику Б, как провести эксперименты. Эксперименты прошли успешно. Далее исследователь А подготовил рукопись статьи, в этом случае у статьи будет только один автор, а помощнику исследователя будет выражена в статье благодарность. Может быть такой вариант, что эксперименты не удались, помощник Б предлагает исследователю А внести некоторые коррективы в регламент экспериментов. Исследователь А соглашается, эксперимент прошел успешно. В этом случае в статье должно быть два автора, причем первым — исследователь А. Может возникнуть другая ситуация. Уже после изменения регламента исследования обнаруживаются результаты, которые противоречат литературным данным (например, в новых условиях обнаруживается рост культуры с патогенными свойствами, что не соответствует данным литературы). Исследователь А обсуждает эту ситуацию со специалистом С по патогенным микроорганизмам и просит проверить патогенность штамма. Специалист С выполняет стандартную процедуру, которая используется всеми микробиологами, и подтверждает патогенность штамма. К рукописи добавляется несколько важных выводов, но у рукописи все еще два автора — А и В, а специалисту С выражается благодарность. В случае, если специалист С дополнительно предложил выполнить еще серию специально спланированных экспериментов, проявив интерес к работе, в результате чего появились основания для новых выводов, в статье должно быть три автора, а фамилия специалиста С на втором месте.

Реферат (аннотация, абстракт). Реферат — это краткое изложение содержания статьи. Реферат может быть в индикативном (указательном) или информативном (описательном) виде. *Индикативные* аннотации указывают и перечисляют цель, масштаб и методологию работы, указывают, что именно достигнуто авторами статьи. *Информативная* аннотация содержит информацию о том, что было сделано, каким образом. Эти виды аннотации также включают основные результаты, выводы и рекомендации, которые следуют из проделанной работы, отчетом которой является статья. В свою очередь информативные абстракты могут быть структурированными и неструктурированными. *Структурированные* абстракты включают в очень сжатом виде все основные разделы статьи (введение, цель, материалы и методы, результаты и обсуждение).

Функция реферата — сориентировать читателя относительно содержания публикации и так заинтересовать, чтобы возникло желание прочитать всю статью целиком. Реферат — это своеобразная мини-версия самой статьи. Если реферат написан хорошо, то можно быстро понять, отвечает ли сама статья интересующей вас теме, и это помогает принять решение,

прочсть статью целиком или нет. Обычно реферат содержит не более 250 слов, но в нем должны быть кратко описаны цели исследования, методы, результаты, основные выводы. Ниже приводятся требования к рефератам известных медицинских научных журналов:

– Can. Med. Assoc. J. — 250 слов, оригинальное исследование (задача, построение, условия проведения, пациенты, вмешательства, основные единицы измерения, результаты, выводы), отдельный заголовок «Рецензии»;

– J. Infect. Dis. — не более 150 слов, указать цель, методы, результаты, выводы, авторам напоминает, что абстракты являются ключевым источником информации для пользователей компьютерных систем (например, Medline);

– The Lancet — требование к реферату не оговаривается, но рекомендуется исходить из того, что читатель практически ничего не знает о проблеме.

Содержащиеся в конце реферата *ключевые слова* — это обязательный элемент публикации в любом рецензируемом научном журнале. По значению и смыслу набор ключевых слов должен быть близок к реферату, т. к. это поисковый инструмент для научной статьи. Задача ключевых слов — увеличить вероятность нахождения статьи при поиске в библиографических базах научной медицинской литературы. Ключевые слова охватывают те важные и специфические аспекты исследования, которые не нашли отражения в названии. Это могут быть и близкие по смыслу слова тем словам, которые составляют название статьи, поэтому авторы, желающие, чтобы их научная медицинская статья была найдена, не жалеют времени на составление списка ключевых слов, которые отражают основные положения, достижения, результаты, изложенные в статье.

Введение. Введение публикуемой статьи содержит информацию, которая позволяет оценить результаты представленного исследования без обращения к дополнительным источникам литературы. Во введении могут быть обозначения специфических терминов и аббревиатур, которые будут содержаться в тексте статьи.

Введение должно содержать обоснование *необходимости и актуальности исследования*. Оно может состоять из следующих подразделов:

1. Описание проблемы, с которой связано исследование.
2. Обзор литературы, связанной с исследованием.
3. Описание «белых пятен» в проблеме или того, что еще не сделано.
4. Формулировка цели исследования и если возможно формулировка задач.

В первом подразделе дается представление о том, частью какой более широкой проблемы является данная работа. Если нечетко сформулирована сама проблема, то такая статья на читателя не произведет должного впечатления и статья до конца не будет прочитана.

Во втором подразделе введения описывается, что и как было сделано другими исследователями в данной области.

В третьем подразделе анализируется, по какой причине изучаемый аспект проблемы не был замечен, был пропущен или проигнорирован другими специалистами. Указывается наличие противоречий или даже конфликтов между результатами (гипотезами, выводами) разных исследователей, а также поясняется, по какой причине необходимо продолжить или расширить исследования, если ранее их было недостаточно.

В четвертом подразделе формулируются цели и задачи исследования. Если на эту же тему авторами ранее публиковалась похожая статья, то в конце раздела «Введение» помещается сообщение о том, что в другом журнале авторами размещена статья, тесно связанная с этой.

Материалы и методы. Раздел «Материалы и методы» относится к числу наиболее трудных, важных и главных разделов, по которому можно выявить сильные и слабые стороны работы, возможности применения результатов исследования. При описании методов статистики должны быть указаны применяемые статистические критерии и их конкретные варианты, программы, пакеты статистических программ, используемые для адекватной обработки данных. Если применяемый метод расчета или критерий не относится к категории общепринятых, необходимо дать объяснение, по какой причине он был введен. Применяемые статистические методы должны быть представлены кратко, т. к. стандартные способы статистической обработки данных хорошо известны. Если приводятся модифицированные статистические методики, то дается ссылка на источник.

При чтении данного раздела необходимо помнить, что метод отбора обследуемых лиц определяется до начала сбора данных. Критерии включения и исключения пациентов должны быть сформулированы четко и не должны изменяться в процессе исследования, т. к. любые изменения критериев отбора приведут к искажению результата. К такому же результату приводят и модификации критериев отбора, которые предпринимаются в процессе исследования.

Собирающие информацию специалисты не должны знать, в каких целях, с кем они беседуют или на кого делают выписки из истории болезни: на пациента основной или контрольной группы. В противном случае возможно искажение данных в пользу изучаемой гипотезы за счет более настойчивого детального опроса или предвзятой оценки истории болезни.

Результаты. Раздел «Результаты» является центральной частью статьи. В этом разделе показаны экспериментальные или теоретические данные, полученные в результате проведенной научной работы. Результаты должны быть представлены в обработанном варианте: в виде таблиц, графиков, структурных диаграмм, уравнений, фотографий, рисунков. Иначе говоря, следует описать то, что показано в графиках, структурных диа-

граммах, уравнениях, фотографиях, рисунках с короткими резюмирующими комментариями, сравнениями, статистическими оценками. Это означает, что в разделе «Результаты» представляются только факты, а интерпретация фактов, сопоставление с данными других исследователей дается в разделе, посвященном их обсуждению.

Существуют три способа представления результатов: в виде текста, таблиц, рисунков (диаграмм, графиков, фотографий, схем).

Текст — это вербальное представление результатов, таблицы — полувербальное, рисунки — визуальное. Таблицы, диаграммы, графики используются для представления результатов экспериментальных исследований, но иногда они могут быть просто описаны в тексте. Данные представляются в виде таблиц, если:

- необходимо привести точные значения величин;
- важны количественные значения величин сами по себе;
- данные слишком многочисленны, чтобы быть перечисленными в тексте.

Таблица в журнальной статье ни в коем случае не может представлять собой аккуратно «забитые» в компьютер данные из лабораторного журнала, она показывает уже прошедшие обработку результаты, анализируя которые читатель статьи может вместе с автором прийти к определенным выводам. Если нужно привести лишь несколько численных значений, то можно просто сделать это в тексте.

Диаграммы или графики — это способ визуализации результатов. Если экспериментальные данные имеют заметные различия или специфический вид зависимости, тогда лучше в статье привести диаграммы или графики. Графики обычно строят с помощью специальных компьютерных программ, что облегчает процесс их подготовки к публикации. Каким должно быть соотношение между элементами графика, сколько кривых наносится на график, лучше всего смотреть в руководстве для авторов выбранного журнала. Каждый график и каждая таблица должны быть описаны в тексте, а это значит, что должны быть указания на характерные изменения или отличия, полученные в ходе исследования. Текстовое описание графиков также состоит из трех элементов. Первый элемент указывает, что именно представлено в виде графика и где это можно найти в статье. Второй элемент описывает наиболее важные черты графика. Третий элемент комментирует представленное графическое изображение.

Визуальные способы представления информации называются иллюстрациями. По частоте читаемости иллюстрации уступают только названию статьи и реферату. Хорошо представленные иллюстрации улучшают понимание результатов, помогают понять логику автора(ов), наоборот, плохо представленные иллюстрации могут только запутать и ухудшить впечатления от статьи, даже если текст написан хорошо. Каждый рисунок

должен иметь подпись, которая включает номер рисунка и краткое описание того, что изображено на нем. Подпись состоит из одного или двух предложений описательного характера и не должна содержать информации, которой не было в тексте статьи.

Все три способа представления результатов не должны повторяться, они могут лишь дополнять друг друга.

Обсуждение. Раздел «Обсуждение», в отличие от раздела «Результаты», который имеет дело с фактами, предназначен для сравнения, сопоставления идей, предположений, результатов своего исследования с исследованиями других авторов. Проще говоря, раздел «Обсуждение» включает в себя краткое резюме полученных результатов, их интерпретацию с учетом собственного мнения автора и существующих теорий. Этот раздел вполне может быть самым большим по объему из всей статьи. С одной стороны, этот раздел обобщающий, теоретический, а с другой стороны, он должен раскрыть значение полученных результатов в связи с их дальнейшим применением. Неясное, нелогичное обсуждение результатов может исказить их интерпретацию.

В обсуждении должно быть движение от частного к общему. В этом разделе могут быть:

- представлены основные результаты независимо от того, поддерживают или опровергают они проверяемую гипотезу, находятся они в согласии или в противоречии с данными других исследователей;
- обобщены результаты;
- проведены сравнения полученных данных с данными других исследователей;
- приведены возможные объяснения сходства и противоречий с другими исследованиями;
- напоминания о цели и гипотезе исследования;
- сведения о соответствии полученных результатов гипотезе исследования;
- указания на ограничение исследования и обобщение результатов;
- перечислены предложения по практическому применению результатов;
- предложены направления для будущих исследований.

В обсуждении обычно предлагаются новые теории. Если во введении было указано, что авторы выдвигают какую-либо гипотезу, то в обсуждении должно быть указано, подтвердилась ли она. В данном разделе также обсуждаются цели и задачи, которые были сформулированы во введении. После обсуждения обычно излагаются выводы, которые должны точно соответствовать поставленным целям и задачам работы.

Благодарности. В разделе «Благодарности» обычно выражается признательность за техническую помощь, оказанную конкретными людьми, или за другую поддержку: предоставление оборудования, материалов, об-

суждение результатов или критика и т. п. Если в работе было использовано нестандартное оборудование или материалы, в этом случае может быть указано, на каком специальном оборудовании выполнялись исследования и где. То же касается и используемых объектов исследования (культур, животных). Затем следует выражение благодарности за финансовую поддержку исследования организациям и фондам, т. е. в статье должно быть указано, за счет каких грантов, контрактов, стипендий была выполнена работа.

Список литературы. Список литературы — это заключительный раздел статьи. Его следует оценивать также, как и предыдущие разделы статьи. Кроме того, данный раздел представляет собой важный источник информации, которым при необходимости можно воспользоваться. В списке указываются только те источники, на которые есть ссылки в тексте статьи. Правила, по которым оформляется список источников, указаны в руководстве для авторов журнала, где планируется опубликовать статью. Список литературы, включающий не всех упомянутых в статье авторов, содержащий ошибки, — верный признак поверхностной, некачественной статьи.

Рекомендации по добросовестной практике научной публикации. В настоящее время сформированы следующие методологические требования к качественно выполненным клиническим исследованиям:

- наличие контрольной группы (плацебо, традиционная терапия, вмешательство сравнения);
- критерии включения и исключения пациентов из исследования;
- дизайн исследования (распределение пациентов, включенных в исследование, до и после рандомизации);
- описание метода рандомизации;
- описание принципов применения лекарственных средств (открытое, слепое, двойное слепое, тройное слепое);
- «слепая» и независимая оценка результатов лечения не только по конечным точкам, но и с учетом лабораторно-инструментальных показателей;
- представление результатов (особое внимание уделяется клинико-демографической сопоставимости контрольной и исследуемой групп);
- информация об осложнениях и побочных эффектах лечения;
- информация о числе лиц, выбывших в ходе исследования;
- качественный и адекватный задачам статистический анализ с применением лицензированных статистических программ;
- представление результатов в той форме, которая может быть проверена (только проценты и стандартное отклонение изменения показателя неприемлемы);
- ссылки на использованные статьи, программы;
- указание на конфликт интересов (с какими организациями сотрудничает автор и кто был спонсором исследования).

ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ, ИЕРАРХИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Результаты любых научных исследований необходимо оценивать, используя принцип иерархии доказательств и с позиций того, что доказательная медицина — это медицинская практика, основанная на вмешательствах в профилактику, диагностику, лечение и реабилитацию, имеющих надежное научное обоснование.

Самую высокую степень надежности имеют научные данные, полученные на основании метаанализа и систематического обзора, которые относятся к вторичным типам аналитических исследований (рис. 15).



Рис. 15. Пирамида доказательности эпидемиологических методов исследований

Систематические обзоры — научные исследования, в которых синтезируются результаты оригинальных клинических исследований.

Цели:

- повышают достоверность научных фактов путем увеличения статистической мощности объединенных исследований;
- дают обобщенную оценку исследований однотипных вмешательств с различающимися результатами;
- позволяют уменьшить объем информации, предназначенной для конечного пользователя — врача/провизора.

Основные характеристики систематического обзора представлены в табл. 20.

Таблица 20

Основные характеристики систематического обзора

Характеристика	Систематический обзор
Освещаемые вопросы	Конкретный клинический вопрос
Стратегия поиска литературных источников	Всеобъемлющая, определяется протоколом исследования
Оценка качества включаемых исследований	Присутствует
Отбор фактов для включения в обзор	В соответствии с критериями включения
Обобщение данных	Часто количественное (метаанализ)

Этапы составления систематического обзора включают:

- поиск всех представленных публикаций по теме обзора;
- выявление из всех имеющихся публикаций наиболее надежных в плане строгости методик;
- оценку соответствия статьи заранее установленным критериям качества;
- объединение результатов исследований: качественное, количественное (мета-анализ);
- оценку результатов.

Метаанализ — это количественный анализ объединенных результатов различных эпидемиологических исследований по оценке воздействия одного и того же фактора. Он предусматривает количественную оценку степени согласованности или расхождения результатов, полученных в разных исследованиях.

Результаты постоянно обновляемых метаанализов могут иметь широкое применение как в практическом, так и в научном аспектах. Во-первых, они позволяют врачу получить максимально объективную информацию о результатах исследований в интересующих его областях, включая обобщенную оценку эффективности того или иного метода воздействия (профилактического, диагностического лечебного или реабилитационного).

Во-вторых, метаанализы помогают исследователям:

- сформулировать и обосновать научную гипотезу (существует множество примеров использования результатов метаанализа для установления не только эффективности того или иного лечебного воздействия, но и причинно-следственных связей между заболеванием и факторами риска, а также для определения обобщенных показателей заболеваемости и смертности, эффективности диагностики);
- обосновать размер планируемого клинического исследования (метаанализ позволяет получить надежные данные по оценке ожидаемого эффекта того или иного метода лечения с целью его последующей проверки в планируемом исследовании);

– определить важные побочные эффекты изучаемого лекарственного средства, а также установить прогностически значимые факторы развития того или иного исхода заболевания;

– избежать ошибок, допущенных в предыдущих исследованиях (например, при организации планируемого исследования).

В-третьих, результаты метаанализа помогают экспертам в выработке рекомендаций и подготовке ТНПА, касающихся использования определенных диагностических и лечебных методов. В этом отношении примером, достойным подражания, служат регулярно обновляемые рекомендации Американской ассоциации кардиологов по ведению пациентов с сосудисто-мозговыми и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Алгоритм проведения метаанализа представлен на рис. 16:



Рис. 16. Алгоритм проведения мета-анализа

В настоящее время наиболее полным источником информации о всех опубликованных и неопубликованных РКИ во всех областях медицины можно считать базу данных The Cochrane collaboration library.

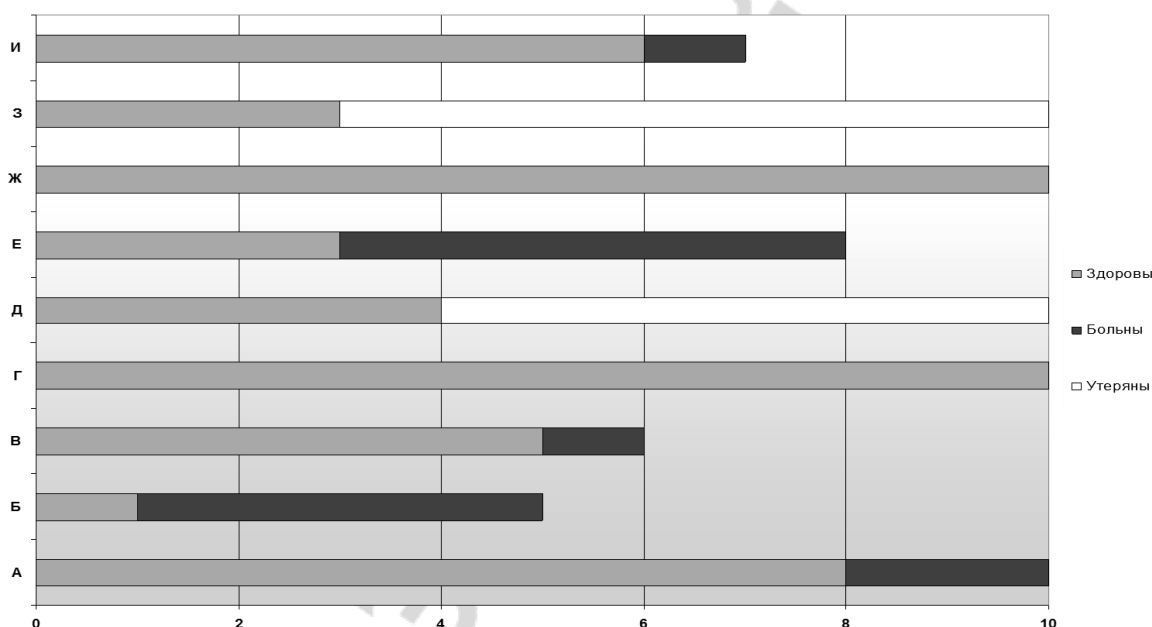
САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Задание 1

В 2018 г. в Беларуси было зарегистрировано 648 новых случаев коклюша. На середину 2018 г. население Беларуси составляло 9 481 863 человека. Используя эти данные, рассчитайте показатель заболеваемости коклюшем населения Беларуси в 2018 г.

Задание 2

Рассчитайте показатель распространенности на конец 4-го и 10-го годов наблюдения:



Задание 3

С целью изучения частоты новых случаев заболевания ишемической болезнью сердца среди мужчин в возрасте 50–59 лет в городе N планируется провести одномоментное выборочное исследование. Численность мужчин данного возраста в городе N составляет 258 547. По данным исследования, которое было проведено 5 лет назад, частота новых случаев заболевания в этой группе мужчин составила 125 случаев на 1000 населения.

Определите объем выборки для предполагаемого одномоментного исследования.

Задание 4

Для оценки валидности теста А, предназначенного для выявления заболевания Б, было проведено экспериментальное исследование среди пациентов стационара. В ходе исследования тест был применен у 150 человек с подозрением на заболевание Б и у 300 человек с отсутствием признаков данной патологии. Было получено 145 положительных результатов в первой группе и 8 — во второй.

1. Рассчитайте чувствительность и специфичность данного теста.
2. Укажите, какая еще информация необходима для оценки валидности диагностических тестов.

Задание 5

Для выявления заболевания Б используют 2 теста: тест А (чувствительность — 80 %, специфичность — 99 %) и тест В (чувствительность — 99 %, специфичность — 80 %).

1. Определите тест, который лучше подходит для проведения скрининга с целью выявления заболевания Б и его последующего лечения на ранних стадиях развития.
2. Какая дополнительная информация (кроме показателей чувствительности и специфичности) необходима для выбора скринингового теста?
3. Рассчитайте прогностическую ценность положительных и отрицательных результатов данных тестов при распространенности заболевания Б 1 и 58 %.

Задание 6

Для выявления связи между курением сигарет и инфарктом миокарда в исследовании «случай-контроль» были получены следующие результаты:

Группа	Некурящие (неэкспонированные)	Курящие (экспонированные), число выкуренных пачек в день		
		0,5	1	2
Основная	31	9	39	18
Контрольная	2706	710	1825	605

Рассчитайте отношение шансов развития инфаркта миокарда для курящих в день по 0,5, 1 и 2 пачки сигарет в день по сравнению с контрольной группой некурящих. Оцените полученный результат.

Обратите внимание на построение таблицы!

Задание 7

Проведено исследование, в котором задействовано 1300 здоровых участников. Из 600 пациентов, которым было проведено переливание крови, в течение 2,5 лет наблюдения 60 лиц заболели гепатитом В. Из 700 пациентов без переливания крови гепатитом в течение 2,5 лет заболело 15 человек.

1. Укажите цель данного исследования.
2. Определите дизайн исследования. Обоснуйте.
3. Нарисуйте схему данного исследования.
4. Оформите представленные данные в виде таблицы 2×2 .
5. Укажите, какие показатели (величины, коэффициенты) могут быть рассчитаны при данной организации исследования. Рассчитайте их. В чем заключается эпидемиологический смысл полученных величин?

Задание 8

В результате поперечного исследования установлено, что избыточный вес более распространен среди женщин, у которых диагностирован артрит и, соответственно, менее распространен у тех, у кого артрит отсутствует.

1. Можно ли на основании результатов данного исследования сделать выводы о том, что избыточный вес оказал чрезмерную нагрузку на суставы, в результате чего развился артрит? Или наоборот, женщины с артритом проявляли низкую физическую активность, из-за чего у них накопилась избыточная масса тела? Какая из гипотез вам кажется верной?

2. Какое исследование(ия) может подтвердить или опровергнуть данную гипотезу?

Задание 9

При проведении рандомизированного клинического испытания эффективности препарата А среди детей в возрасте от 2 до 6 лет было сформировано две группы: основная (экспериментальная) группа из 1430 пациентов и контрольная из 1510 пациентов. Пациенты основной группы получали препарат А в течение 14 дней, пациенты контрольной группы получали плацебо. Исследование продолжалось в течение трех месяцев, после чего проводилась оценка результатов по количеству заболевших гриппом и ОРВИ, а также по числу случаев осложнений гриппа и ОРВИ. В опытной группе заболели 656 пациентов, при этом осложнения наблюдались у 72 из них, в контрольной группе заболели 959 пациентов, осложнения были у 205.

Оцените эффективность препарата А по предотвращению развития заболевания гриппом, ОРВИ и осложнений.

Задание 10

1. Какая, на ваш взгляд, систематическая ошибка возможна в исследовании распространенности инвалидности в популяции пожилых людей города на основании исследования членов клуба пожилых людей?

2. Какая систематическая ошибка может быть допущена при исследовании распространенности гипертонии на основе одномоментных измерений артериального давления?

3. Какая систематическая ошибка может быть в исследовании распространенности курения сигарет на основе вопросов, заданных людям, прошедшим интенсивную программу, направленную на борьбу с курением?

4. Какую систематическую ошибку вы видите в исследовании, проведенном с помощью анкет в группе индивидов, имеющих психические заболевания, если 30 % исследуемой выборки отказались давать интервью или обследоваться?

5. В соответствии с Национальным обследованием здоровья в США на основе интервью (Adams et al., 1999) показатель распространенности диабета у людей 45–64 лет был равен 58,2 случая на 1000 в 1996 г. при 95%-ном доверительном интервале 42,8–61.

6. Можно ли применять данные, полученные в США, к другим странам? Что такое доверительный интервал и о чем он говорит?

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Гринхальх, Т.* Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. Москва : ГЭОТАР-МЕДРоссия, 2015. 336 с.

2. *Общая* эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям : учеб. пособие / под ред. В. И. Покровского, Н. И. Брико. 2-е изд., испр. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 496 с.

3. *Основы* доказательной медицины : учеб. пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / под общ. ред. Р. Г. Оганова. Москва : Силицея-Полиграф, 2010. 136 с.

4. *Ушаков, Е. В.* Биоэтика : учеб. и практикум для вузов / Е. В. Ушаков. Москва : Юрайт, 2018. 306 с.

Дополнительная

5. *Актуальные* вопросы доказательной медицины : практ. руководство / под ред. Г. П. Котельникова, Г. Н. Гридасова. Самара : Глагол, 2012. 118 с.

6. *Власов, В. В.* Время доказательной медицины [Электронный ресурс] / В. В. Власов. Режим доступа : <http://www.strana-oz.ru/2006/2/vremya-dokazatelnoy-mediciny>. Дата доступа : 14.05.2018.

7. *Медицина*, основанная на доказательствах. Как практиковать ДМ. Как обучать ДМ : практикум : пер. с англ. / Е. Шарон [и др.] ; под ред. В. В. Власова, К. И. Сайткулова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 320 с.

8. *Спасов, А. А.* Основы доказательной медицины [Электронный ресурс] / А. А. Спасов, М. В. Черников. Режим доступа : <http://www.volgmed.ru/publishmg/lv/about.php>. Дата доступа : 14.05.2018.

9. *Хенеган, К.* Доказательная медицина : справ. : пер. с англ. / К. Хенеган, Д. Баденоч ; под ред. В. И. Петрова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 144 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Введение в клиническую эпидемиологию.....	5
Причинность в эпидемиологии.....	10
Теории причинности	10
Факторы риска	19
Взаимодействие многих причин	21
Причины, связи, ассоциации.....	22
Частотные показатели распространения болезней и других состояний.....	23
Стандартное определение случая заболевания	23
Абсолютные числа (величины) в эпидемиологических исследованиях.....	25
Относительные показатели (величины) в эпидемиологических исследованиях.....	25
Взаимосвязь между соотношениями, долями и показателями.....	26
Показатель инцидентности (заболеваемости).....	28
Кумулятивный показатель инцидентности (заболеваемости).....	30
Показатель превалентности (болезненности, распространенности).....	30
Плотность инцидентности (показатель человек-время/человеко-годы)	33
Показатели пораженности.....	35
Показатели смертности.....	35
Типы данных.....	38
Гипотезы в научных исследованиях	38
Определение объема выборки	40
Доверительные интервалы	42
Хи-квадрат Пирсона.....	44
Дизайн эпидемиологических исследований.....	46
Краткая характеристика некоторых терминов, определяющих дизайн эпидемиологических исследований	48
Неэкспериментальные (наблюдательные) исследования	50
Экспериментальные исследования.....	53
Поперечное исследование	54

Этапы проведения исследования.....	55
Исследования типа «случай-контроль»	60
Когортные исследования.....	67
Алгоритмы проведения когортных исследований	71
Статистическая обработка данных.....	75
Оценка достоверности различий	79
Рандомизированные контролируемые исследования.....	81
Этапы проведения исследования.....	83
Многоцентровое клиническое исследование	99
Большое упрощенное рандомизированное исследование	100
Ошибки в эпидемиологических исследованиях	101
Валидность скрининговых и диагностических тестов.....	109
Скрининг	109
Диагностические тесты	113
Валидность диагностических тестов	116
Чувствительность и специфичность теста	117
Прогностическая ценность теста.....	118
Отношения правдоподобия	120
Критический анализ научных публикаций.....	121
Поиск достоверной информации.....	121
Библиометрические показатели качества медицинского научного журнала.....	127
Анализ статьи и общая характеристика публикации	131
Доказательные результаты научных исследований в медицине, иерархия доказательств	139
Самоконтроль усвоения темы.....	142
Список использованной литературы.....	145

Учебное издание

Чистенко Григорий Николаевич
Бандацкая Майя Ивановна
Вальчук Ирина Николаевна и др.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Г. Н. Чистенко
Редактор А. В. Лесив
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 17.04.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 8,6. Уч.-изд. л. 8,66. Тираж 75 экз. Заказ 226.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.