

ОБЩАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ С ОСНОВАМИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ

Под редакцией
академика РАМН,
профессора
В.И. Покровского,
академика РАМН,
профессора
Н.И. Брико



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

УДК 616.9(075.8)
ББК 51.9я73
О-28

Авторский коллектив — сотрудники кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова:

Бражников А.Ю., доц., канд., мед. наук; *Брико Н.И.*, проф., акад. РАМН; *Кириянова Е.В.*, доц., канд. мед. наук; *Миндлина А.Я.*, доц., канд. мед. наук; *Покровский В.И.*, проф., акад. РАМН; *Полибин Р.В.*, доц., канд. мед. наук; *Торчинский Н.В.*, доц., канд. мед. наук. В главах 2 и 3 использованы материалы доц., канд. мед. наук *И.П. Палтышева*.

О-28 **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. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 496 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-1778-2

В руководстве изложена сущность и основные направления эпидемиологического подхода к изучению болезней человека. Особое внимание уделено специфике эпидемиологических исследований инфекционной и неинфекционной патологии, а также оценке эффективности и безопасности лечебных, профилактических средств и мероприятий, диагностических и скрининговых исследований. Отражена методика работы с источниками доказательной информации, базами данных, информационными системами, представлены принципы составления систематических обзоров и метаанализа. В каждом из тематических разделов приведены современные информационные источники, действующие нормативно-правовые и инструктивные материалы. Учебные вопросы отрабатываются при решении ситуационных задач.

Приложения содержат извлечения из Национального стандарта РФ по проведению клинических исследований, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, из информированного согласия пациентов в клинических испытаниях и медицинской практике, темы реферативных и научно-практических работ.

Предназначено студентам, интернам, ординаторам и аспирантам медицинских вузов, а также врачам широкого профиля.

УДК 616.9(075.8)
ББК 51.9я73

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

ISBN 978-5-9704-1778-2

© Коллектив авторов, 2012
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2012
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Эпидемиологический подход к изучению болезней человека	6
ГЛАВА 2. Дизайн и организация эпидемиологических исследований. Измерение заболеваемости населения и отображение эпидемиологических данных	37
ГЛАВА 3. Описательные эпидемиологические исследования, их предназначение в оценке состояния здоровья населения	118
ГЛАВА 4. Аналитические эпидемиологические исследования. Выявление и оценка факторов риска возникновения и распространения болезней	178
ГЛАВА 5. Оценка потенциальной эффективности и безопасности профилактических и лекарственных препаратов	251
ГЛАВА 6. Оценка эффективности диагностических и скрининговых тестов	281
ГЛАВА 7. Управление эпидемиологической деятельностью	308
ГЛАВА 8. Поиск доказательной информации. Базы данных	347
ГЛАВА 9. Доказательная медицина. Систематические обзоры. Метаанализ	378
ГЛАВА 10. Структура и содержание научно-практической публикации	417
ПРИЛОЖЕНИЯ	425

ВВЕДЕНИЕ

Руководство по общей эпидемиологии с основами доказательной медицины составлено в соответствии с накопленным международным опытом преподавания эпидемиологии, рекомендациями Всемирной ассоциации высшего медицинского образования, требованиями государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальностям «медико-профилактическое дело» и «лечебное дело», «педиатрия» и «стоматология», а также Федеральными требованиями к обучению в интернатуре и ординатуре по специальности «эпидемиология».

Реорганизация санитарно-эпидемиологической службы привела к изменению соотношения функций, выполняемых специалистами учреждений Роспотребнадзора. Приоритет в настоящее время отдается аналитической деятельности, позволяющей определить причины и факторы риска инфекционной и неинфекционной заболеваемости. Одновременно с реформированием здравоохранения происходят глобализация высшего образования и практическая реализация Болонской декларации. Она предусматривает создание общеевропейского образовательного пространства и автономии высших учебных заведений с прозрачностью и демократизацией подготовки и мобильности преподавательского состава и студентов, сопоставимостью учебных планов и программ по каждой дисциплине, взаимному признанию дипломов. Образование Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека не только расширило функциональные обязанности специалистов, работающих в органах и учреждениях этой службы, но и потребовало внесения изменений и дополнений в действующие учебные планы и программы. Сегодня нужны специалисты, подготовленные для работы в системе здравоохранения различных уровней и форм собственности, растет социальная потребность и в выпускниках, способных формулировать и реализовывать социально приемлемую и современную политику охраны здоровья, объединять усилия различных государственных и общественных институтов по укреплению общественного здоровья и профилактики заболеваний.

В деятельности современного специалиста лечебного профиля вместе с основными разделами эпидемиологии возрастает роль медицинских аспектов, связанных с эпидемиологией. Это умение

при помощи доказательной медицины использовать и объективно оценивать ведущие, основополагающие диагностические признаки, различные лечебные мероприятия. Поэтому мы, учитывая современные требования к преподаванию эпидемиологии в Европе и мире, разработали образовательную программу нового курса по общей эпидемиологии с основами доказательной медицины. Во многих странах, в том числе и в России, «доказательная медицина» признана государственной политикой в области здравоохранения.

Для достижения поставленной цели необходимо научить будущих специалистов проводить различные виды описательных и аналитических (наблюдательных и экспериментальных) эпидемиологических исследований. Изучив курс эпидемиологии, выпускники должны уметь определять причины (факторы риска) развития болезни; проводить оценку потенциальной эффективности и безопасности профилактических средств, мероприятий и скрининговых тестов; проводить статистическую обработку полученных в эпидемиологических исследованиях результатов.

Методика работы с источниками доказательной информации, базами данных, информационными системами, принципы составления систематических обзоров и метаанализа, представленные в пособии, помогут современному практическому работнику здравоохранения эффективно находить нужные данные с использованием современных информационных технологий.

Исходные, рубежные, итоговые тестовые задания, предложенные авторами, позволят контролировать знания обучающихся. Темы отрабатываются решением ситуационных задач, выполнением самостоятельной работы по поиску доказательной информации, работе с базами данных, анализу статей, посвященным различным видам эпидемиологических исследований. Более детальное изучение определенных тем может проводиться в форме элективных курсов и самостоятельной работы.

Глава 1

Эпидемиологический подход к изучению болезней человека

Цель занятия: изучение основных понятий, характеризующих эпидемиологию как науку и специфику эпидемиологического подхода к изучению болезней человека.

Изучив тему, **студенты должны знать:**

- этимологию термина «эпидемиология», определение и структуру современной эпидемиологии;
- объект и основной предмет эпидемиологии;
- концепции причин, их характеристику;
- классификацию причин и возможные последствия болезней;
- варианты (направления) поиска причин заболеваемости (болезни);
- сущность эпидемиологического подхода в изучении явлений, характеризующих здоровье населения;
- цели эпидемиологии;
- определение и содержание эпидемиологического метода;
- значение эпидемиологии для народного хозяйства и здравоохранения.

Изучив тему, **студенты должны уметь:**

- дать определение эпидемиологии как фундаментальной медицинской науки, относящейся к области профилактической медицины, ее структуры и основных целей;
- определять объект и предметную область эпидемиологии;
- основные направления и сущность эпидемиологического подхода к изучению болезней человека.

Изучив тему, **студенты должны владеть:**

- основными принципами эпидемиологического подхода к изучению болезней человека.

САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЮ

В процессе подготовки к занятию студенты самостоятельно изучают рекомендованную литературу и приведенный в главе информационный материал.

Вопросы для самоподготовки

1. Определение и структура современной эпидемиологии.
2. Объект и предметная область эпидемиологии.
3. Концепции «единственной причины» и «множественности (комплекса) и сочетанного действия причин».
4. Классификация причин и варианты (направления) поиска причин болезни.
5. Эпидемиологический подход в изучении явлений, характеризующих здоровье населения и его основные составляющие.
6. Определение и содержание эпидемиологического метода.
7. Цели эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней.
8. Место эпидемиологии в структуре медицинских наук.
9. Значение эпидемиологии для медицины и народного хозяйства.

Контроль самоподготовки

Выполните тестовые задания, приведенные в «Сборнике тестовых заданий» (приложение к учебнику «Инфекционные болезни и эпидемиология». — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004; раздел «Эпидемиология», гл. 1. — С. 139–140, тесты 1–7).

Выполните предложенные задания.

1. Назовите основные специфические особенности эпидемиологической деятельности.
2. Перечислите основные положения (постулаты) причинности, изложенные Р. Кохом.
3. Согласно концепции «множественности причин возникновения и распространения болезни» риск возникновения и распространения болезни, особенно неинфекционной, чаще всего связан с...
4. Необходимой считается причина...
5. Укажите варианты поиска причин какого-либо следствия, например болезни.
6. Вся совокупность факторов риска предлагается разделить на 4 группы...
7. Дайте определение эпидемиологии как фундаментальной медицинской науки, относящейся к области профилактической медицины.
8. Назовите предметную область эпидемиологии.
9. Эпидемиологический подход, выявляющий закономерности распределения заболеваний во времени, по территории и среди различных групп населения, позволяет...

10. Эпидемиологическая деятельность преследует следующие цели...
11. Эпидемиологический метод — это...
12. Эпидемиологический подход включает минимум три обязательных составляющих...
13. Общий алгоритм эпидемиологической диагностики включает следующие компоненты...
14. Структура современной эпидемиологии включает...
15. Общность целей эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний состоит...
16. Внесите недостающие сведения в следующей таблице.

Три подхода к решению медицинских проблем

Разделы медицины	Преимущественный метод исследования	Преимущественный уровень исследования (место приложения)
Теоретический Клинический Профилактический		

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

В процессе развития медицины сформировались различные подходы к изучению болезней человека: клинический, морфологический, физиологический, генетический и др. На их основе проводились многочисленные исследования, накапливалась и анализировалась информация, это в итоге привело к формированию таких медицинских наук, как клиника различных болезней, анатомия, физиология, генетика и т.д. Все они имеют свой предмет изучения, методы и цели.

Эпидемиологический подход в медицине зародился еще в Древнем мире, но закрепился только в XX в., он сформировал новую специфическую (эпидемиологическую) деятельность, составил основу эпидемиологии. Большинство медицинских наук, включая эпидемиологию, участвуют в выявлении и изучении причин объективно существующего сложного процесса возникновения и распространения болезней.

Причинность

Дэвид Юм (1711–1776) определил «причину как событие, вслед за которым наблюдается другое, и когда после всех событий, подобных

первому, наблюдаются события, подобные второму». Согласно этому рассуждению, причина всегда предшествует следствию и является необходимым условием его возникновения. Однако в медицине известны случаи, когда действие какого-либо болезнетворного фактора не приводит к возникновению заболевания.

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

- концепция *«единственной причины» (моноказуальная концепция)*, согласно которой у каждой болезни есть одна причина, а отдельная причина вызывает одну болезнь;
- концепция *«множественности (комплекса) и сочетанного действия причин»*, по которой многие болезни имеют несколько причин, а отдельная причина может вызывать разные болезни.

Во второй половине XIX в. разгорелась 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: *«инфекционные болезни никогда не возникают ни вследствие голода, бедности, лишений — вообще ни в результате совокупности факторов, охватываемых термином “социальной нищеты”, а исключительно вследствие проникновения своих специфических зародышей, их размножения и распространения»*.

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

- Возбудитель должен быть обнаружен во всех случаях данного заболевания при условиях, соответствующих патологическим изменениям и клинической картине.
- Возбудитель должен отсутствовать при каком-либо другом заболевании в качестве случайного и непатогенного паразита.
- Возбудитель должен быть выделен из организма больного и выращен (повторно посеян) в чистой культуре.
- При заражении животных чистой культурой возбудитель должен вызывать у них специфическое заболевание, а затем выделен и идентифицирован.

Используя разработанные правила, Р. Кох, его ученики и последователи выяснили этиологию сибирской язвы, дифтерии, столбняка, бру-

целлеза 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 способствуют выявлению причинно-следственных отношений. В последующем эти же представления устаревают и становятся тормозом развития науки. Очень скоро стало ясно, что, придерживаясь концепции «единственной причины», невозможно распознать причины возникновения большинства инфекционных и особенно неинфекционных болезней. Так, было установлено, что одного только заражения специфическим возбудителем для возникновения большинства инфекций недостаточно, необходима еще и индивидуальная восприимчивость к возбудителю.

Особенно отчетливо это стало ясно в 50–60-х годах XX столетия в период бурного роста заболеваемости гнойно-септическими внутрибольничными инфекциями, обусловленными условно-патогенными микроорганизмами. Более того, эти заболевания не соответствовали всем постулатам Р. Коха. В частности, один и тот же микроорганизм определял различные клинические проявления и, наоборот, одну и ту же клиническую картину могли давать различные возбудители. Например, золотистый стафилококк у разных людей мог вызвать гнойно-воспалительные поражения различных органов и тканей: цистит, эндометрит, перикардит и даже сепсис. В то же время диагноз цистита или эндометрита вовсе не означает, что они вызваны стафилококком. Гнойно-воспалительный процесс такой локализации может быть обусловлен довольно большой группой микроорганизмов.

Кроме того, исследователи доказали влияние социальных и климатических факторов на распространение инфекционных 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, риск возникновения и распространения болезни, особенно неинфекционной, чаще всего связан с сочетанным взаимосвязанным влиянием комплекса факторов, причинная активность которых проявляется по-разному. Это четко можно увидеть при рассмотрении временной иерархии причин.

Некоторые факторы — непосредственные (конечные) причины, вызывающие заболевание, другие показывают свою причинную

активность раньше, являясь промежуточными причинами. Поэтому при изучении этиологии и патогенеза болезни стремятся не просто выявлять причины, а распределять их во временной зависимости в порядке последовательности их влияния.

Чтобы подчеркнуть различную степень причинной зависимости болезни (заболеваемости) от каких-либо факторов, кроме термина «причина», применяют термины: «необходимые причины», «достаточные причины», «составляющие причины», «дополнительные причины» и «факторы риска» («причинные факторы», рис. 1.1).

Необходимой считается причина (или причины), если при ее отсутствии невозможно возникновение и/или распространение болезни. Так, в этиологии инфекционных болезней необходимыми являются их возбудители. Например, без заражения вирусом гриппа невозможно возникновение отдельных случаев гриппа. В то же время эпидемия гриппа не возникнет в отсутствии необходимого количества восприимчивых лиц.

Достаточным называют комплекс тех причин, 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 смерти больного.



Рис. 1.1. Причинная зависимость болезни

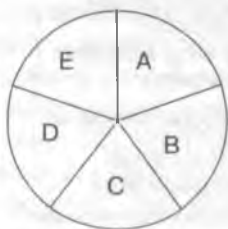
Однако, как уже упоминалось, риск возникновения и распространения болезни, особенно неинфекционной, чаще всего связан с комплексным влиянием нескольких факторов. При этом все факторы, образующие достаточную причину, называют составляющими причинами.

На первый взгляд менее сложным кажется комплекс причин распространения инфекционных болезней. Достоверно известно, что распространение антропонозов невозможно без наличия резервуара (источника) инфекции, соответствующего способа передачи возбудителя (механизма передачи) и восприимчивого коллектива. Другими словами, источник инфекции, механизм передачи и восприимчивый коллектив — это составляющие, более того, необходимые причины.

Но является ли сочетание необходимых причин распространения инфекционных болезней одновременно и достаточной причиной? Нет, поскольку каждая необходимая причина представляет лишь потенциальную опасность. Для реального процесса распространения инфекций необходимо не просто наличие трех указанных необходимых причин, но и неразрывная их связь, которая в большинстве случаев осуществляется за счет социальных факторов. Последние, превращая потенциальную опасность необходимых причин в реальную, способны и резко ухудшить эпидемическую обстановку, и снизить заболеваемость до минимума. Именно активность социальных факторов в комплексе достаточной причины определяет интенсивность распространения антропонозов.

Для объяснения причинности создано несколько ее моделей, намеренно упрощенных представлений о причинно-следственных связях факторов и болезни. Одна из таких моделей (Rothman K.J., 1976) представлена на рис. 1.2.

Достаточная причина 1



Достаточная причина 2



Достаточная причина 3

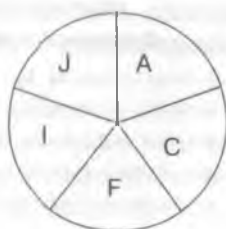


Рис. 1.2. Схематическое изображение причин гипотетического заболевания (Rothman K.J., 1976)

Схема Ротмана 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.

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 различно. 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 (etiological fraction, EF). **Этиологическая доля** — это удельный вес тех случаев болезни, которые могли быть предотвращены при отсутствии влияния фактора риска.

Сумма этиологических долей всех достаточных причин равна 100%. Так, на схеме Ротмана:

$$\sum EF = EF_1 + EF_2 + EF_3 = 100\%.$$

Величина EF одной составляющей причины равна величине EF тех достаточных причин, куда входит данная составляющая.

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 тех достаточных причин, в которые входит данная составляющая.

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

Исключение дополнительной причины Е приведет к прекращению действия лишь одной из трех достаточных причин, обозначен-

ной 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 предотвратят случаи данной болезни на величину, равную сумме этиологических долей этих достаточных причин.

Пример. Допустим, что при данной болезни (см. рис. 1.2) этиологическая доля достаточной причины 1 = 50%, EF достаточной причины 2 = 40%, а EF достаточной причины 3 = 10%.

Тогда этиологическая доля причины А, входящей во все достаточные, равна 100%. Величина этиологической доли причины D, входящей только в достаточную причину 1, соответствует величине EF всей достаточной причины 1 и составляет 50%. Аналогично $EF - B = 90%$, а $EF - J = 10%$.

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

Учитывая, что любая причина предшествует следствию, принципиально существуют только два варианта (направления) поиска причин какого-либо следствия, например болезни (рис. 1.3).

Первый и наиболее часто используемый вариант поиска причин основан на обратном направлении, при этом, отталкиваясь от



Рис. 1.3. Схема временной связи причины, следствия и вариантов поиска причины

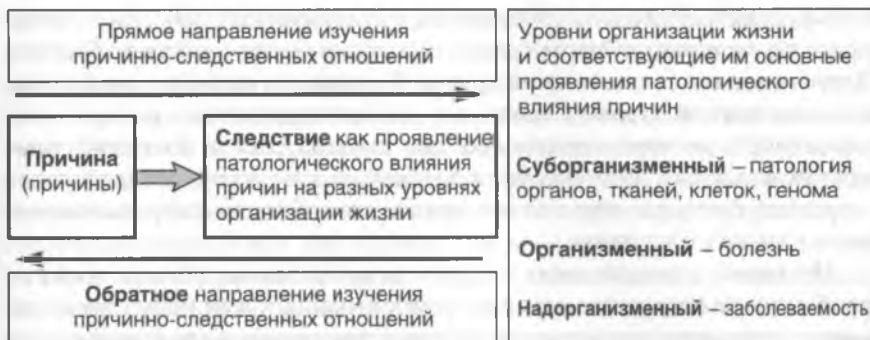


Рис. 1.4. Схема временной связи причин и проявлений следствия на различных уровнях организации жизни

состоявшегося следствия, пытаются в каких-то прошлых событиях, явлениях найти причину изучаемого следствия. Например, изучая анамнез больных, можно попытаться найти в прошлых событиях их жизни те, которые могли бы рассматриваться как причины этих случаев болезни.

Второй вариант поиска причины предусматривает изучение следствия, отталкиваясь от какого-либо явления, рассматриваемого как возможная причина этого следствия. Например, путем наблюдения за группой лиц, подвергшихся влиянию предполагаемой причины, и выявления среди них больных.

Причины проявляют свое патологическое влияние на разных уровнях организации жизни (рис. 1.4): суборганизменных (молекулярном, тканевом, органном), организменном и надорганизменном (уровень общества, населения, популяционный уровень).

Существуют различные группировки факторов, которые могут быть причинами возникновения и распространения болезней. У каждой из классификаций есть свои преимущества и недостатки.

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

- 1) биологические, химические, физические, психогенные;
- 2) социальные;
- 3) природно-климатические.

К **биологическим факторам** относятся любые врожденные и наследственные, приобретенные индивидуальные особенности орга-

низма людей. Роль наследственных биологических факторов особо ярко подчеркивают хромосомные болезни — 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. Еще больше болезней, в этиологии которых генетические факторы определяют лишь способность сопротивляться внешним воздействиям.

Не менее важную роль играют приобретенные биологические особенности организма, например естественный или искусственный иммунитет, неспецифическая резистентность организма, различные отклонения от нормального его функционирования.

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

Несомненно, к биологическим факторам относят возбудителей различных инфекций, их способ питания, вирулентность, антигенную структуру, устойчивость во внешней среде, включая устойчивость к антибиотикам, — все, что определяет особенности распространения инфекционных болезней среди населения.

Социальные (общественные) факторы включают огромное число признаков, описывающих жизнь людей, образ жизни, их взаимоотношения в обществе. Сюда относят 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 инфекционных и неинфекционных болезней необходимо обязательное определенной силы влияние социального фактора.

В современных условиях мощным социальным фактором, особенно влияющим на заболеваемость неинфекционными болезнями, выступает урбанизация, приводящая к интенсивной миграции

населения и возникновению мегаполисов, создающих 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 распушенность, гиподинамия — факторы, способствующие росту заболеваемости населения.

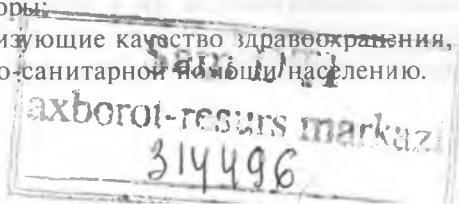
Негативное влияние социального фактора на здоровье людей ярко проявляется в существовании обширной группы профессиональных болезней и ухудшении экологической обстановки под влиянием производственной деятельности человека.

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

Кроме термина «причина», в медицине широко используется термин «факторы риска», влияние которых на развитие болезни менее выражено, чем влияние непосредственных причин болезни. Термин «фактор риска» обычно используют для обозначения факторов, которые ассоциируются с риском развития болезни, но недостаточны, чтобы вызвать ее. Некоторые факторы риска, например курение, ассоциируются с несколькими болезнями, а некоторые болезни, например ишемическая болезнь сердца, с несколькими факторами риска, включая курение, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию и наследственные факторы, а иногда возникают и при отсутствии этих известных факторов риска. Становится понятно, что четко уяснить, где заканчиваются факторы риска и начинаются причины болезни, невозможно.

Эксперты ВОЗ используют еще один термин — «медико-экологические факторы», оказывающие влияние на риск возникновения и распространения болезней. При этом всю совокупность факторов предлагают 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 и соавт. (1994) употребляют в отношении факторов риска 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** (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. Вместе с тем способствующими факторами иногда называют обстоятельства, благоприятствующие выздоровлению или сохранению хорошего здоровья.
- **Ускоряющие факторы** (контакт со специфическим возбудителем или вредным для здоровья агентом) могут ассоциироваться с наступлением той или иной болезни или состояния.
- **Усиливающие факторы**, например повторный контакт или чрезмерно тяжелая работа, могут усугубить уже начавшееся заболевание.

Еще одна классификация факторов риска с примерной оценкой их вклада в общую заболеваемость населения приведена в табл. 1.1.

Для выявления причин разные науки используют различные направления поиска и специфические исследования — морфологические, клинические, микробиологические, гигиенические, генетические, эпидемиологические и т.д.

Объект и предмет эпидемиологии

С самого начала становления эпидемиологии как науки она изучала заболеваемость в период эпидемий. В этом ее принципиальное отличие от клинической медицины, предмет изучения которой — болезнь как таковая (организменный и суборганизменный уровни организации жизни). Термином «эпидемия» изначально определяли заболеваемость, явно превышающую привычный спорадический (рассеянный) уровень или возникающую там, где ее раньше не было. В последующем этот термин стали применять, чтобы подчеркнуть инфекционную природу повышенной заболеваемости. Однако до основополагающих открытий в области бактериологии в понятие «эпидемия» этого смысла не вкладывалось, тогда вообще не существовало дифференциации болезней, определяющих развитие

Таблица 1.1. Группировка факторов риска

Группы фактора риска	Примерный вклад (удельный вес) группы в общую заболеваемость, %	Некоторые составляющие данной группы
Образ жизни	49–53	Курение, употребление табака. Несбалансированное питание. Употребление алкоголя. Вредные условия труда. Стрессовые ситуации. Адинамия, гиподинамия. Плохие материально-бытовые условия. Потребление наркотиков, злоупотребления лекарствами. Непрочность семей. Одиночество. Низкий образовательный и культурный уровень. Чрезмерно высокий уровень урбанизации
Внешняя среда, природно-климатические условия	17–20	Загрязнения воздуха, воды и почвы канцерогенами и другими веществами. Резкие смены атмосферных явлений. Повышение гелиокосмических, магнитных и других излучений
Генетика, биология человека	18–22	Предрасположенность к наследственным болезням. Предрасположенность к дегенеративным болезням
Здравоохранение	8–10	Неэффективность профилактических мероприятий. Низкое качество медицинской помощи. Несвоевременность медицинской помощи

эпидемий, а различные авторы применяли обобщающие их названия: чума, мор, поветрие. По мере выделения и обозначения отдельных болезней к категории эпидемий относили повышенную заболеваемость в равной мере и скарлатиной, и цингой.

Определяемая на начальных этапах развития как наука о массовых болезнях впоследствии отечественная эпидемиология развивалась как эпидемиология инфекционных болезней. Параллельно с этим в других странах большее развитие получила неинфекционная составляющая эпидемиологии как науки.

Эпидемиология инфекционных и неинфекционных болезней представляет собой два раздела единой науки **эпидемиологии — фундаментальной медицинской науки, относящейся к области профилактической медицины**. Они оба идентичны по своей сути: имеют общий предмет изучения — заболеваемость (популяционный уровень организации патологии), единый научный метод (эпидемиологический) и общую цель — профилактику заболеваемости.

Объект и предмет исследования как научные и философские категории соотносятся между собой, как общее и частное. Объект эпидемиологии — эпидемический процесс, при этом он рассматривается как процесс возникновения и распространения любой заболеваемости (не только инфекционной). Эпидемический процесс относят к категории «объект», поскольку процессы формирования заболеваемости (предмет) начинаются задолго до ее проявления. Эта закономерность справедлива и для инфекционной, и для неинфекционной патологии.

Биологическую основу процесса формирования заболеваемости составляет спектр различных по характеру и силе патогенных (этиологических) факторов во взаимодействии с гетерогенной по степени восприимчивости популяции людей. Различия при инфекционной и неинфекционной патологии касаются преимущественно природы патогенов (этиологии). Термин «эпидемический процесс» в отношении распространения неинфекционных заболеваний отражает лишь эволюцию эпидемиологии и современный этап ее развития. Закономерности формирования и течения эпидемического процесса, безусловно, зависят от этиологического фактора. Однако это не противоречит распространению этого термина на всю патологию, а означает лишь только необходимость дополнения учения об эпидемическом процессе компонентом, обобщающим закономерности его распространения при неинфекционных заболеваниях. Тем более что природа патологии все время уточняется, и устанавливается этиологическая роль микроорганизмов для заболева-

ний, считавшихся ранее неинфекционными. Утверждать с высокой степенью вероятности о неинфекционной природе патологии можно только, говоря о травматических повреждениях.

Основным предметом эпидемиологических исследований, а следовательно, и эпидемиологии, в отличие от других наук, является патология, проявляющаяся на надорганизменном уровне (уровне общества, популяционном уровне), т.е. заболеваемость. При этом эпидемиология изучает заболеваемость населения любыми болезнями, независимо от их происхождения.

Кроме заболеваемости, к предметам эпидемиологии относят явления, отражающие исходы болезни: смертность, летальность, инвалидизацию, временную утрату трудоспособности и даже выздоровление, — все вместе они формируют предметную область эпидемиологии. В последнее время предметом эпидемиологических исследований все чаще становятся так называемые состояния предболезни.

Заболеваемость какой-либо болезнью — это объективное явление, представленное всеми существующими (выявленными и невыявленными) случаями этой болезни в данное время и на данной территории. У заболеваемости нет качественных признаков, поэтому ее изучение неразрывно связано с ее измерением. Измеряется (оценивается) заболеваемость выявленными и учтенными случаями болезни, выраженными в абсолютных цифрах заболевших или относительных величинах. Без измерения заболеваемости невозможно полноценное эпидемиологическое расследование. Именно с изучения особенностей различных распределений величин заболеваемости начинаются любые эпидемиологические исследования.

Как проявление процесса возникновения и распространения болезни заболеваемость отражает влияние на население известных и неизвестных причин различного происхождения. Сегодня мы располагаем достаточной информацией о том, что целый ряд заболеваний, выявленных за последние годы, на самом деле были распространены и раньше: ВИЧ-инфекция, гепатит С и др. Изменившиеся социально-экономические условия подготовили почву для широкого распространения этих болезней, а технологические возможности позволили выявлять и регистрировать их.

Эпидемиология — наиболее быстро развивающаяся область медицины. С одной стороны, в ней появляются новые гипотезы и теории, призванные объяснить вновь накапливаемые факты, с другой — намечается тенденция к расширению границ эпидемиологии и вовлечению

в ее сферу новых объектов. Так, в последние годы в разных странах мира интенсивно развивается популяционный подход в частных медицинских науках: онкологии, кардиологии, эндокринологии, психиатрии и др. Сумму таких подходов стали называть неинфекционной эпидемиологией. Несколько лет назад эпидемиологию неинфекционных болезней рассматривали как некую совокупность методических приемов, заимствованных из традиционного опыта. Сегодня термин «неинфекционная эпидемиология» прочно вошел в обиход не только за рубежом, но и в России и не вызывает возражений.

Эпидемиологический подход, выявляющий закономерности распределения заболеваний во времени, по территории и среди различных групп населения, позволяет сконцентрировать профилактические мероприятия на периоде, предшествующем подъему заболеваемости, на территории, где вероятность ее возникновения наиболее высока, и, наконец, на тех группах населения, которые подвержены наибольшему риску заболевания. Некоторые авторы вполне обоснованно называют эпидемиологию диагностической дисциплиной общественного здравоохранения.

Различают индивидуальное здоровье (личности, отдельного человека), здоровье отдельных групп людей, объединенных каким-либо признаком (возрастом, профессией, местом проживания и т.д.) и общественное здоровье — более высокого (социального) уровня, которое характеризует население страны, региона, определенной административной территории.

Измерители общественного здоровья:

- индекс здоровья населения — соотношение болевших и неболевших лиц (или доля неболевших за определенный промежуток времени в общей численности населения);
- потенциал здоровья — мера количества и качества здоровья, измеряемых комплексом показателей. К ним относят прежде всего уровни заболеваемости — инфекционной, неинфекционной, онкологической, профессиональной, внутрибольничной, травматизма.

Каждую из названных категорий заболеваемости оценивают по тяжести течения и исхода:

- заболеваемость с временной утратой трудоспособности;
- заболеваемость со стойкой утратой трудоспособности или инвалидность;
- заболеваемость со смертельным исходом или летальность.

Здоровье населения связано с разнообразными проблемами общества, а не только болезнями. Эпидемиология изучает медицинские аспекты здоровья населения и при этом, стремясь ответить на важнейший вопрос, почему возникают и распространяются болезни, избрала в качестве основного предмета своей деятельности заболеваемость населения, а не его здоровье в целом.

В последние годы, помимо названных критериев, для оценки здоровья населения привлекают частоту и характер предпатологических состояний. Донозологическая диагностика как метод исследования и оценки адаптации организма к негативному воздействию различных факторов среды должна стать основой прогнозирования здоровья населения на основе изучения иммунного, психического статуса, функционального состояния системы биохимической защиты, сердечно-сосудистой, респираторной и пищеварительной систем. Для выявления людей с заболеваниями на ранней стадии, когда они еще не успели обратиться за медицинской помощью, предназначены скрининговые исследования.

Цели эпидемиологии

Эпидемиологическая деятельность призвана:

- описать заболеваемость населения;
- объяснить заболеваемость, выявить причины возникновения и распространения отдельных заболеваний и групп болезней;
- составить прогноз заболеваемости населения на ближайшую и отдаленную перспективу;
- разработать концепцию (основные направления, профилактические программы и др.) борьбы с распространением отдельных болезней и групп болезней;
- оценить эффективность предлагаемых мер борьбы с распространением болезней.

Описать заболеваемость населения какой-либо болезнью, значит, выявить особенности различных распределений показателей заболеваемости, составленных с учетом времени, места возникновения случаев болезни и индивидуальных характеристик заболевших. Причем нужно представить сравнительную характеристику: чем болеют чаще, чем реже, когда болеют чаще, когда реже, на какой территории, какие группы населения. Именно такое выполнение цели позволяет выявить различные проявления динамики и структуры заболеваемости.

В российской эпидемиологической литературе словосочетанию «особенности распределения показателей заболеваемости» предпочитают термин «проявления заболеваемости». Следует подчеркнуть, что, минуя описательную цель, сразу приступить к объяснению заболеваемости, выявлению ее причин, невозможно. Выполнение описательной цели заканчивается отражением полученных результатов в виде таблиц, графиков и текста. Качество описания во многом определяет возможность определения причин возникновения и распространения изучаемой болезни.

Определить причины возникновения и распространения отдельной болезни, значит, ответить на ряд вопросов, начинающихся со слова «почему». Например: «Почему в какое-то время люди болеют чаще, а в какое-то реже?», «Почему в каких-то группах населения уровень заболеваемости выше, чем в других?» Основной способ выявления причин возникновения и распространения болезней основан на сравнительном изучении частоты заболеваний в разных группах населения (в данный момент, период времени и в динамике) с набором и активностью в этих группах биологических, социальных и природных факторов, рассматриваемых как причины возникновения и распространения болезней.

Нередко возникает вопрос, какая из целей эпидемиологии главная. Прямого ответа на этот вопрос нет, так как он зависит от оценочного критерия. С точки зрения очередности выполнения целей, несомненно, главной выступает первая, т.е. описание заболеваемости, от ее выполнения зависит выполнение всех последующих. Нужно отметить, что знание только проявлений заболеваемости абсолютно недостаточно для организации борьбы с возникновением и распространением какой-либо болезни или групп заболеваний. Для этого прежде всего необходимо выяснить хотя бы часть объективных причин, определяющих заболеваемость населения.

Эти знания — основа для выполнения следующей цели по разработке концепций, программ борьбы с распространением болезней. Примером таких программ является программа «Здоровый образ жизни», которая активно внедряется в США, Канаде, Финляндии и других странах. Большую работу в этом отношении проводят в последние годы и в России.

Вместе с тем эпидемиологи уже давно установили, что только одни организационные или пропагандистские действия, особенно в борьбе с инфекциями, недостаточны или вовсе неэффективны.

В таких случаях эпидемиология «делает заказ» другим наукам на разработку средств, необходимых для проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий: вакцин, гамма-глобулинов, дезинфектантов и др.

В дальнейшем эпидемиология осуществляет оценку потенциальной эффективности разработанных средств, а результаты используют для принятия соответствующих решений медицинскими и государственными органами управления. Примером могут быть государственные программы иммунизации населения в различных странах.

Таким образом, с точки зрения здравоохранения наиболее важно выполнение второй цели эпидемиологии. С одной стороны, выявление причин возникновения и распространения болезней сравнительно быстро приводит к разработке концепций борьбы с распространением болезней и созданию необходимых средств. С другой — наличие действенной профилактики существенно увеличивает самостоятельную ценность описательных эпидемиологических данных. Ответы на вопросы: кто, где и когда чаще или реже болеет, позволяют принимать управленческие решения прицельно, ориентируясь на те группы населения, которым именно сейчас и здесь нужно проводить соответствующую профилактику. При этом описательные данные используют и для определения очередности проведения мероприятий при отдельных болезнях и для обоснования приоритетных проблем профилактики общей заболеваемости населения инфекционными и неинфекционными болезнями.

Методы эпидемиологии

В теории познания выделяют общенаучные и специальные методы, которые в различной степени применяют в разных областях научной деятельности. Эпидемиология, как и другие науки, использует весь набор общенаучных приемов и методов. В то же время эпидемиология, как и другие науки, не может существовать и без применения специальных методов. Специальные методы эпидемиологических исследований призваны обеспечить необходимыми данными процесс познания, который заканчивается формулированием эпидемиологических умозаключений и гипотез. Таким образом, специальные называют методы информационного обеспечения эпидемиологического исследования, включающие:

- методы сбора (получения) информации;
- методы ее обработки.

Поскольку основа эпидемиологической информации — цифры, отражающие заболеваемость населения, специальные методы эпидемиологии являются статистическими (логическая обработка данных основывается на общенаучных логических законах).

Эпидемиологический метод — совокупность методических приемов, позволяющих оценить структуру заболеваемости населения по группам и нозологическим формам болезни в отношении отдельных заболеваний, по территории, среди разных групп населения, во времени, а также вскрыть конкретные элементы социальных и природных условий, т.е. причинно-следственные связи в развитии и проявлении заболеваемости. Помимо специфических свойств только эпидемиологии методов, например обследование, эксперимент, эпидемиологический метод, — это совокупность методических приемов, позаимствованных из статистики, социологии, географии, клинической медицины, социальной гигиены, микробиологии и других смежных наук. Интегрируют эту совокупность цели исследования. По мере развития методологии эпидемиологических исследований и успехов в области изучения смежных наук перечень конкретных приемов и способов постоянно совершенствуется и дополняется. В последние годы при проведении эпидемиологических исследований широко используется математическое (особенно имитационное) моделирование. Его особая значимость для эпидемиологии связана с ограниченностью возможности проведения прямого экспериментального исследования, а также необходимостью анализа ситуации и прогнозирования в постоянно меняющихся условиях.

Эпидемиологическое обследование — способ изучения эпидемического очага, используемый для установления причин и условий его возникновения, выявления источника инфекции, путей и факторов его передачи, а также лиц, подвергшихся риску заражения. Завершается оно постановкой оперативного эпидемиологического диагноза с целью разработки рекомендаций о характере, объеме и тактике проведения необходимых противоэпидемических мероприятий, направленных на ограничение и ликвидацию очага. Эпидемиологическое обследование — строго специфическая составная часть эпидемиологического метода, представляющая собой один из наиболее существенных разделов деятельности эпидемиолога.

С помощью эпидемиологических методов выявляют конкретные условия и механизмы развития заболеваний в конкретной

обстановке. Это тот методологический фундамент, на котором выстраивается система управления эпидемическим процессом.

Эпидемиологический подход включает минимум три обязательных составляющих:

- заболеваемость как основной предмет эпидемиологии;
- описание заболеваемости, предусматривающее выявление особенностей распределений показателей заболеваемости (проявлений заболеваемости), составленных с учетом нозологической формы, времени, места возникновения заболеваний и индивидуальных характеристик заболевших;
- выявление причин возникновения и распространения болезни путем сравнения проявлений заболеваемости в отдельных группах населения с набором и активностью биологических, социальных и природно-климатических факторов, которые рассматриваются как причины возникновения и распространения изучаемой болезни.

С помощью эпидемиологических исследований можно дать количественную оценку относительного значения каждого фактора в возникновении той или иной болезни, а также оценить эффективность проводимых профилактических программ по устранению каждого из этих факторов. Кроме того, эпидемиологический подход наиболее эффективен в установлении причинно-следственных отношений возникновения массовых неинфекционных заболеваний и открывает возможности для поиска средств предупреждения и нейтрализации воздействия на здоровье населения негативных факторов внешней среды. В связи с этим эпидемиологическую информацию используют для укрепления и охраны здоровья населения как на индивидуальном, так и на коллективном уровне.

Таким образом, аналогично клинической медицине, где до назначения полноценного лечения больному необходимо диагностировать болезнь с помощью клинических и инструментальных исследований, при изучении заболеваемости населения эпидемиологические исследования позволяют поставить эпидемиологический диагноз, а на его основе наметить целенаправленный комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий. Распознавание болезни называют клинической диагностикой, соответственно распознавание заболеваемости правомерно определить как эпидемиологическую диагностику.

Выяснение причинно-следственных связей составляет основу диагностической, лечебной и профилактической деятельности. Результаты эпидемиологических исследований на популяционном уровне лежат в основе разработки профилактических программ разной направленности и содержания. Независимо от масштабности и территориальной приуроченности выделяют три уровня профилактики:

- первичный — причинные факторы;
- вторичный — ранняя диагностика и лечение болезни;
- третичный — реабилитационный.

Последние два реализуются работниками лечебной сети, а первый сотрудниками профилактического здравоохранения.

Эпидемиологические исследования помогли установить роль курения в развитии рака легкого, расшифровке ряда распространенных генетических заболеваний крови, изучить распространенность сердечно-сосудистых и профессиональных заболеваний, разработать профилактические программы при ряде хронических заболеваний и, наконец, сформировать государственную политику охраны здоровья населения.

Структура современной эпидемиологии

Глобализация и интеграционные процессы в науке за последние годы определили качественно новый уровень развития эпидемиологии и расширение ее границ. Структура современной эпидемиологии включает:

- общую эпидемиологию (эпидемиологический подход к изучению болезней человека, эпидемиологическую диагностику и эпидемиологические исследования, управление и организацию профилактической и противоэпидемической деятельностью);
- эпидемиологию инфекционных болезней (общую и частную);
- военную эпидемиологию;
- эпидемиологию неинфекционных болезней (общую и частную).

При этом в эпидемиологию инфекционных болезней входят такие разделы, как иммунопрофилактика, дезинфекция, паразитология, которые по большому счету являются отдельными дисциплинами (рис. 1.5).

Широкое применение эпидемиологических исследований в клиниках привело к формированию нового раздела эпидемиологии —



Рис. 1.5. Структура современной эпидемиологии

клинической эпидемиологии, которая, в свою очередь, является основой так называемой научно-доказательной медицины.

Эпидемиология инфекционных и неинфекционных болезней представляет собой два раздела одной науки, изучают общий предмет — заболеваемость (популяционный уровень организации патологии), имеют единый научный эпидемиологический метод и общую цель — профилактику заболеваемости. Различия при инфекционной и неинфекционной патологии касаются преимущественно природы патогенов (этиологии).

Сегодня актуальны поиск общих закономерностей эпидемического распространения неинфекционных болезней, создание теоретической основы этого раздела эпидемиологии. Существует необходимость большего вовлечения эпидемиологов в социально-гигиенический мониторинг заболеваемости, в создании специализированных групп, отделов при департаментах охраны здоровья населения либо в рамках санитарно-эпидемиологической службы.

Общность целей эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний заключается в выявлении закономерностей возникновения, распространения и прекращения болезней человека, а также определения направлений профилактических мероприятий.

Задачи эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней совпадают:

- определение медицинской и социально-экономической значимости болезни и ее места в структуре патологии населения;
- изучение закономерностей распространения болезни во времени (по годам, месяцам), по территории и среди различных групп населения (возрастных, половых, профессиональных, бытовых, этнических и др.);
- выявление причинно-следственных связей заболеваемости;
- разработка рекомендаций по оптимизации профилактики и борьбы с данной болезнью.

Теоретический, институциональный и практический наукообразующие факторы в полной мере характерны для эпидемиологии инфекционных болезней, которая выступает теоретической базой системы борьбы с возникновением и распространением инфекционных болезней. В отношении различных инфекционных болезней накоплена обширная информация описательного и аналитического характера, обобщение которой позволило в значительной степени раскрыть общие причины и механизм развития эпидемического процесса и разработать концепцию борьбы с распространением инфекционных болезней. Ряд положений, выдержав проверку многочисленными научными исследованиями и практикой, являются теоретической базой системы борьбы с возникновением и распространением инфекционных болезней. Но это вовсе не означает, что все тайны процесса распространения инфекционных болезней разгаданы, и научное познание в эпидемиологии инфекционных болезней завершилось. Напротив, новые факты, полученные в эпидемиологических исследованиях, заставляют исследователей существенно дополнять, изменять и даже пересматривать некоторые незыблемые теоретические представления о механизме распространения инфекционных болезней.

Перед традиционной эпидемиологией инфекционных болезней стоит много нерешенных проблем. Изменившаяся социально-экономическая обстановка и ухудшившаяся экологическая ситуация спо-

собствовали эволюции эпидемического процесса многих инфекционных болезней. Если раньше основное внимание уделялось острым инфекционным заболеваниям, то в последние годы оно все более смещается в сторону хронических болезней (хронических вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции и др.), которые выступают причиной длительных страданий людей и ложатся тяжким бременем на здравоохранение. Сегодня известно около 40 нозологических форм медленных инфекций человека и животных. Спектр возможных возбудителей болезней у человека, в том числе и хронических инфекций, со временем будет расширяться. Сегодня из 5000 видов известных в мире вирусов идентифицировано менее 4%. Из 300 000–1 000 000 видов бактерий, существующих на Земле, описано только 2000, а из всех океанических бактерий — менее 1%.

Эпидемиологические исследования неинфекционных болезней проводятся главным образом научными учреждениями клинического профиля: онкологическими, кардиологическими, психиатрическими. Вместе с тем эпидемиология большинства неинфекционных болезней в основном носит описательный характер, тогда как их причины и патогенез изучены недостаточно. Лишь для некоторых групп болезней, например сердечно-сосудистых, разработаны общие гипотезы, объясняющие причины, механизм их распространения, и некоторые профилактические программы.

Эталоны ответов к заданию на самоподготовку

Задача 1. См. информационный материал.

Задача 2. См. информационный материал.

Задача 3. Согласно концепции множественности причин возникновения и распространения болезни риск возникновения и распространения болезни, особенно неинфекционной, чаще всего связан с сочетанным взаимосвязанным влиянием комплекса факторов, причинная активность которых проявляется по-разному.

Задача 4. Необходимой считается причина (одна или несколько), если при ее отсутствии невозможны возникновение и/или распространение болезни.

Задача 5. См. информационный материал.

Задача 6. Вся совокупность факторов риска 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 и качество оказания медико-санитарной помощи населению.

Задача 7. См. информационный материал.

Задача 8. См. информационный материал.

Задача 9. Эпидемиологический подход, выявляющий закономерности распределения заболеваний во времени, по территории и среди различных групп населения, позволяет сконцентрировать профилактические мероприятия на времени, предшествующем подъему заболеваемости, на территории, где вероятность ее возникновения наиболее высока, и, наконец, на тех группах населения, которые подвержены наибольшему риску заболевания.

Задача 10. Эпидемиологическая деятельность преследует цели:

- описать заболеваемость населения;
- объяснить заболеваемость, выявить причины возникновения и распространения отдельных болезней и групп болезней;
- составить прогноз заболеваемости населения на ближайшую и отдаленную перспективу;
- разработать концепцию (основные направления, профилактические программы и др.) борьбы с распространением отдельных болезней и групп болезней;
- оценить потенциальную эффективность предлагаемых мер борьбы с распространением болезней.

Задача 11. Эпидемиологический метод — это совокупность методических приемов, позволяющих оценить структуру заболеваемости населения по группам и нозологическим формам болезни, в отношении отдельных заболеваний — по территории, среди разных групп населения и во времени, а также вскрыть конкретные элементы социальных и природных условий, причинно-следственные связи в развитии и проявлении заболеваемости.

Задача 12. Эпидемиологический подход включает минимум три обязательных составляющих:

- заболеваемость как основной предмет эпидемиологии;
- описание заболеваемости, предусматривающее выявление особенностей распределений показателей заболеваемости (проявлений заболеваемости), составленных с учетом нозологической формы, времени, места возникновения заболеваний и индивидуальных характеристик заболевших;

- выявление причин возникновения и распространения болезни путем сравнения проявлений заболеваемости в отдельных группах населения с набором и активностью биологических, социальных и природно-климатических факторов, которые рассматриваются как причины возникновения и распространения изучаемой болезни.

Задача 13. Общий алгоритм эпидемиологической диагностики включает:

- оценку проявлений эпидемического процесса в зависимости от территории, среди различных групп населения и во времени (обнаружение территорий, групп населения, отдельных коллективов риска и времени риска);
- выявление конкретных условий жизни и деятельности людей, факторов социальной и природной среды, включая качество и эффективность профилактической работы, определяющих проявления эпидемического процесса (формулирование гипотез о факторах риска);
- проверку сформулированных гипотез и расшифровку механизма причинно-следственных связей, приводящих к заболеваемости, достаточных для назначения эффективных в данной обстановке противоэпидемических мероприятий;
- ближайший и/или отдаленный прогноз заболеваемости, оценку достоверности гипотез о факторах риска по эффекту (экспериментальное доказательство гипотез), определение эпидемиологической, социальной и экономической эффективности мер профилактики (оценка затрат и выгод).

Задача 14. Структура современной эпидемиологии включает общую эпидемиологию (эпидемиологический подход к изучению болезней человека, диагностику и исследования, управление и организацию профилактической и противоэпидемической деятельности), эпидемиологию инфекционных болезней (общую и частную), военную эпидемиологию и эпидемиологию неинфекционных болезней (общую и частную). При этом в эпидемиологию инфекционных болезней входят разделы: иммунопрофилактика, дезинфекция, паразитология, которые являются отдельными дисциплинами.

Задача 15. Общность целей эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний заключается в выявлении закономерностей возникновения, распространения и прекращения болезней человека, а также определения направлений профилактических мероприятий.

Задача 16. Три подхода к решению медицинских проблем

Разделы медицины	Преимущественный метод исследования	Преимущественный уровень исследования (место приложения)
Теоретический	Экспериментальный	Суборганизменный
Клинический	Клинический	Организменный
Профилактический	Эпидемиологический	Надорганизменный

РАБОТА НА ЗАНЯТИИ**Вопросы для отработки на практическом занятии**

- Объект и предметная область эпидемиологии (задачи 1, 7).
- Структура современной эпидемиологии (задачи 2, 7).
- Эпидемиологический подход в изучении явлений, характеризующих здоровье населения и его основные составляющие (задача 3).
- Цели эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней (задачи 4–7).
- Место эпидемиологии в структуре медицинских наук (задачи 3–5).
- Значение эпидемиологии для медицины и народного хозяйства (задачи 5, 6).

Указанные вопросы отрабатываются при решении следующих ситуационных задач.

Ситуационные задачи

1. Обоснуйте положение: объектом эпидемиологии является эпидемический процесс (процесс возникновения и распространения любой патологии человека).
2. Представьте в графическом виде структуру современной эпидемиологии с указанием объекта и предмета исследования, целей и задач эпидемиологии.
3. На конкретном примере продемонстрируйте возможности эпидемиологического подхода выявления причинно-следственных связей в изучении заболеваемости населения.
4. Почему ряд авторов вполне обоснованно называют эпидемиологию диагностической дисциплиной общественного здравоохранения?
5. Обоснуйте тезис: выяснение причинно-следственных связей составляет основу диагностической, лечебной и профилактической деятельности.

6. Почему сегодня только эпидемиологию инфекционных болезней можно считать полноценной наукой?
7. Какие наукообразующие факторы в полной мере характерны для эпидемиологии инфекционных болезней?

Итоговый контроль знаний

Ответьте на следующие вопросы.

1. Дайте определение современной эпидемиологии.
2. Назовите структурные компоненты современной эпидемиологии.
3. Дайте определение объекта эпидемиологии.
4. Укажите предметную область эпидемиологии.
5. Дайте определение эпидемиологическому подходу в изучении явлений, характеризующих здоровье населения.
6. Назовите основные составляющие эпидемиологического подхода к изучению болезней человека.
7. Назовите основные специфические особенности эпидемиологической деятельности.
8. Значение эпидемиологии для народного хозяйства и здравоохранения.
9. Дайте характеристику концепции «единственной причины» и «множественности (комплекса) и сочетанного действия причин».
10. Приведите классификацию причин болезней человека.
11. Укажите варианты (направления) поиска причин болезни.
12. Дайте определение эпидемиологического метода.
13. Укажите основное содержание эпидемиологического метода.

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. Термин «эпидемиология» следует рассматривать:
 - а) как совокупность специфической познавательной и практической деятельности, направленной на охрану здоровья населения от инфекционных и неинфекционных болезней;
 - б) науку, изучающую здоровье населения;
 - в) сумму эпидемиологических знаний об отдельных болезнях и группах болезней;
 - г) науку, базирующуюся на (специфическом) эпидемиологическом подходе к изучению патологии человека.
2. Эпидемиологический подход к изучению патологии человека, в отличие от других подходов в медицине, означает:
 - а) выбор заболеваемости в качестве основного предмета изучения;

- б) выбор популяции человека в качестве основного предмета изучения;
 - в) выявление особенностей распределения заболеваемости (проявлений заболеваемости) с учетом времени, места возникновения случаев заболеваний и индивидуальных характеристик заболевших;
 - г) применение особого эпидемиологического метода изучения.
3. Основным предметом эпидемиологии:
- а) популяция человека;
 - б) здоровье населения;
 - в) заболеваемость инфекционными болезнями;
 - г) заболеваемость любыми болезнями.
4. Предметную область эпидемиологии составляют:
- а) заболеваемость инфекционными и неинфекционными болезнями;
 - б) здоровье населения;
 - в) явления, отражающие различные исходы болезни: смертность, летальность, временную утрату трудоспособности;
 - г) различные состояния, предшествующие возникновению заболевания: уровень специфических антител, уровень холестерина и т.д.
5. Цели эпидемиологии предусматривают:
- а) описание заболеваемости;
 - б) выявление причин возникновения и распространения болезней;
 - в) разработку различных средств и способов борьбы с распространением болезней;
 - г) прогноз заболеваемости на определенный период времени.

Глава 2

Дизайн и организация эпидемиологических исследований.

Измерение заболеваемости населения и отображение эпидемиологических данных

Цель занятия: ознакомиться с основными типами дизайна эпидемиологических исследований и организацией их проведения, изучить основные статистические показатели, используемые для измерения заболеваемости населения, освоить методы отображения эпидемиологических данных.

Изучив тему, студенты должны знать:

- термины, используемые для описания дизайна эпидемиологических исследований;
- этапы эпидемиологического исследования;
- значение статистических показателей для изучения заболеваемости населения;
- формулы расчета интенсивных показателей (ИП) — инцидентности и превалентности;
- формулы расчета экстенсивных показателей (ЭП);
- формулы расчета показателей наглядности;
- факторы, которые влияют на величину статистических показателей, используемых для изучения заболеваемости населения;
- сравнительную характеристику ИП и ЭП, области их применения;
- эпидемиологический смысл ИП и ЭП;
- возможные ошибки интерпретации ИП и ЭП;
- методы отображения эпидемиологических данных.

Изучив тему, студенты должны уметь:

- описать особенности дизайна эпидемиологических исследований;
- рассчитывать ИП инцидентности и превалентности;
- рассчитывать ЭП;

- рассчитывать показатели наглядности;
- рассчитывать суммарные показатели по показателям отдельных групп населения;
- давать эпидемиологическую интерпретацию статистических показателей, используемых для измерения заболеваемости населения;
- при работе с литературными источниками критически оценивать выводы, сделанные на основе анализа ИП и ЭП;
- представлять эпидемиологические данные в табличном и графическом виде.

Изучив тему, студенты должны владеть:

- алгоритмом организации эпидемиологических исследований;
- измерением и отображением эпидемиологических данных.

САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЮ

В процессе подготовки к занятию студенты самостоятельно изучают рекомендованную литературу и приведенный в главе информационный материал.

Вопросы для самоподготовки

1. Термины для описания дизайна эпидемиологических исследований.
2. Этапы эпидемиологического исследования.
3. Значение статистических показателей для изучения заболеваемости населения.
4. Формулы расчета ИП — инцидентности и превалентности.
5. Формулы расчета ЭП.
6. Формулы расчета показателей наглядности.
7. Факторы, которые влияют на величину статистических показателей, используемых при изучении заболеваемости населения.
8. Сравнительная характеристика ИП и ЭП, их предназначение.
9. Эпидемиологический смысл ИП и ЭП.
10. Возможные ошибки интерпретации ИП и ЭП.

Контроль самоподготовки

Выполните задания из «Сборника тестовых заданий». Приложение к учебнику «Инфекционные болезни и эпидемиология». — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. Раздел «Эпидемиологический подход к изучению патологии человека. Заболеваемость и ее измерение». — С. 141–144, тесты № 9–23; раздел «Эпидемиологические исследования». — С. 145–146, тесты 1–8.

Выполните предложенные задания.

Задача 1. В группе численностью 50 000 человек зарегистрировано 45 больных, у 15 из них болезнь выявлена в отчетном году.

1. Какие ИП и ЭП могут быть рассчитаны на основании приведенных данных?
2. Рассчитайте эти показатели и дайте их эпидемиологическую интерпретацию.

Задача 2. На основании приведенных в табл. 2.1 данных:

1. Определите, какие ИП и ЭП могут быть рассчитаны на основании приведенных данных?
2. Рассчитайте возможные показатели и дайте их эпидемиологическую интерпретацию.
3. Представьте данные о распространенности и заболеваемости сахарным диабетом в виде показателей наглядности, приняв за исходный уровень показатели 2001 г.
4. Представьте результаты расчетов в виде таблиц.
5. Представьте результаты расчетов в графическом виде, выбрав тип диаграмм, соответствующий характеру данных.

Таблица 2.1. Количество больных сахарным диабетом в Российской Федерации в 2001–2005 гг.

Год	Среднегодовая численность населения*	Больные сахарным диабетом, чел.	Новые больные сахарным диабетом, чел.
2001	144 387 000	2 117 686	182 937
2002	143 526 000	2 184 033	208 916
2003	143 453 000	2 268 362	214 420
2004	143 821 000	2 387 107	240 253
2005	143 114 000	2 518 429	250 880

Примечание. * Приведены округленные данные. Источники: Европейское региональное бюро ВОЗ и Европейская БД «Здоровье для всех» за 2007 г.

Задача 3. При изучении метаболических нарушений у пациенток с хронической ановуляцией и гиперандрогенией были обследованы 40 женщин с соответствующим диагнозом. При этом у 17 (42,5%) выявлено нарушение толерантности к глюкозе.

1. Какой показатель использован в этом исследовании?
2. Данный показатель интенсивный или экстенсивный?

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Дизайн эпидемиологических исследований

Дизайн, способы проведения и организации исследований — эти понятия синонимы термина «структура исследования».

Под дизайном эпидемиологического исследования понимают все особенности проведения конкретного исследования, предусмотренные его планом. Эти особенности обозначают многочисленными терминами, и только их сочетание позволяет отразить все характерные черты исследования. Многообразие видов и различия в организации и проведении эпидемиологических исследований представлены в табл. 2.2.

Таблица 2.2. Основные термины, характеризующие отдельные особенности эпидемиологических исследований

Классификационный признак	Название исследования в соответствии с классификационным признаком
Цель исследования: <ul style="list-style-type: none"> • описать заболеваемость или другое явление, относящиеся к предметной области эпидемиологии; • объяснить выявленные проявления заболеваемости и т.д. 	Описательное Аналитическое
Общенаучный метод: <ul style="list-style-type: none"> • наблюдение; • эксперимент 	Наблюдательное Экспериментальное (полевое или клиническое испытание)
Объем изучаемого явления: <ul style="list-style-type: none"> • все явление (генеральная совокупность); • специально выбранная часть явления 	Сплошное Выборочное
Использование метода случайной выборки для формирования групп: <ul style="list-style-type: none"> • используется; • не используется 	Рандомизированное Нерандомизированное
Вид познавательной деятельности: <ul style="list-style-type: none"> • научная (специальная); • обыденная 	Научное (специальное) Рутинное

Окончание табл. 2.2

Классификационный признак	Название исследования в соответствии с классификационным признаком
Наличие изучаемых случаев (болезни, смерти и др.) к началу исследования: <ul style="list-style-type: none"> • случаи уже состоялись; • предполагается появление случаев; • случаи состоялись, но также предполагается появление новых случаев 	Ретроспективное Проспективное Комбинированное
Направление поиска причинно-следственных связей: <ul style="list-style-type: none"> • от причины к следствию; • от следствия к причине 	Когортное Случай—контроль
Время проведения исследования: <ul style="list-style-type: none"> • какой-либо момент; • какой-либо период 	Одномоментное (поперечное) Динамическое (продольное)
Место проведения исследования: <ul style="list-style-type: none"> • в клинике и других ЛПУ; • вне клиник 	Клиническое Полевое

Поскольку описательные и аналитические исследования подробно разбираются в отдельных главах, здесь более детально рассматриваются особенности организации сплошных и выборочных исследований. Другим исследованиям дана лишь краткая характеристика.

Сплошные исследования

Сплошные эпидемиологические исследования — это исследования, проводимые в объеме генеральной совокупности, которую в эпидемиологии чаще обозначают термином популяция. В общем случае популяцией называют объект наблюдения, представляющий совокупность всех единиц наблюдения, которые обладают определенными признаками, их часто называют признаками включения/исключения в популяцию. В эпидемиологии, как уже отмечалось ранее, эти признаки относятся к признакам времени, места и лица. Идея проведения сплошного исследования связана со стремлением получить исчерпывающую информацию об изучаемом явлении. Объем популяции, а следовательно, и объем сплошного исследования

в научных и рутинных исследованиях, существенно различаются. Если допустить, что цель научного исследования — выяснить причины возникновения и распространения данной болезни в настоящее время в целом, а не применительно к какой-то территории и группе населения, то популяцией в таком случае должно быть все население, которое подвержено риску возникновения этой болезни.

Если цель научного исследования — изучить причины болезней только в данной стране или конкретном городе, то популяция — это соответствующее население страны или города. Еще меньше по объему генеральная совокупность в рутинных аналитических исследованиях, например при расследовании вспышки болезни в «организованном» коллективе детей. В этом случае популяция — все дети и весь персонал данного учреждения или одной (нескольких) групп, в зависимости от первоначальной гипотезы о причине данной вспышки.

Несмотря на изучение явления в полном его объеме, не следует думать, что результаты сплошного исследования заведомо точнее выборочного. Точность данных сплошного исследования зависит от многих факторов. Например, если сплошное исследование является крупномасштабным, значит, в его проведении участвует значительное число сотрудников, стандартизировать квалификацию которых достаточно сложно, это скажется на результатах исследования. Главными же недостатками сплошных исследований являются большие затраты времени, сил и средств, нередко невозможность их проведения.

Преодолеть недостатки сплошных позволяют выборочные исследования, которые выступают основным специальным инструментом многих наук.

Выборочные исследования

Выборочные эпидемиологические исследования основаны на данных, полученных при изучении заболеваемости относительно небольшой части населения — выборки. На их основании делают выводы об особенностях изучаемого явления во всей популяции (генеральной совокупности), из которой данная выборка была сформирована. Таким образом, цель выборочных исследований — получить репрезентативную (статистически представительную) информацию, которую можно было бы экстраполировать на всю популяцию.

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

генеральной совокупности. Впоследствии из генеральной совокупности выбирают часть единиц наблюдения. По желанию исследователя генеральная совокупность может быть ограничена различными признаками: временем, территорией, возрастом, профессией и другими социальными и биологическими признаками людей.

Кроме того, репрезентативность выборки обеспечивается:

- необходимой численностью (объемом, размером) выборки;
- соблюдением принципа рандомизации.

Численность выборки зависит от многих составляющих, в первую очередь от характера исследования. Если цель исследования — оценка заболеваемости среди населения, то необходимо:

- выбрать (задать) степень достоверности измерения заболеваемости, т.е. величину возможного отклонения выборочных данных от данных изучения популяции;
- приблизительно знать частоту заболеваний, которая может быть обнаружена.

Если численность популяции неизвестна, размер выборки рассчитывают по формуле:

$$n = \frac{t^2 \times (I \times q)}{\Delta^2}$$

При известной численности популяции размер выборки рассчитывают по формуле:

$$n = \frac{I \times q \times t^2 \times N}{(N \times \Delta^2) + (I \times q \times t^2)}$$

где (для обеих формул):

n — искомая численность выборки;

N — численность популяции;

t — критерий достоверности (чаще всего = 1,96 ≈ 2);

I — предполагаемая частота заболеваний;

$q = (R - I)$, где R — используемая размерность показателя I ;

Δ — выбранная предельно допустимая ошибка показателя.

Обычно предельно допустимая ошибка составляет не более 25% от величины показателя I .

Допустим, что в городе N предполагается провести одномоментное выборочное исследование с целью изучения частоты новых случаев заболевания артериальной гипертензией среди мужчин в возрасте 20–29 лет. Численность этой группы населения в городе N составляет 15 400. По данным проводившегося несколько лет назад исследования, частота новых случаев (I) заболевания артериальной гипертензией в этой группе мужчин города N составляла около $70,0^{0/00}$. Следовательно, если принять $\Delta = 25\%$, то $\Delta = (25 \times 70,0) / 100 = 17,5^{0/00}$, $\Delta^2 = 306,2^{0/00}$. В результате $n = (70,0 \times (1000 - 70,0) \times 2^2 \times 15\ 400) / (15\ 400 \times 306,2) + (70,0 \times (100\ 000 - 70,0) \times 2^2) = 806$ человек. Таким образом, для получения выборочных данных, соответствующих необходимой достоверности, из 15 400 мужчин 20–29 лет следует обследовать 806 человек.

Второе условие достижения репрезентативности выборки — принцип рандомизации (от англ. *random* — случайный). Рандомизация обеспечивает случайный отбор из числа лиц, представляющих генеральную совокупность. Другими словами, рандомизация — это 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.

Соблюдение принципа рандомизации обеспечивается различными способами формирования выборки, его выбор зависит:

- от дизайна исследования;
- предполагаемой точности результатов;
- объема генеральной совокупности;
- возможности применения самого точного метода (см. ниже) и других объективных и субъективных причин.

В настоящее время идеальным принципом рандомизации считается использование для выборки единиц наблюдения таблиц случайных чисел или аналогичных им компьютерных программ. Этот способ обеспечивает случайный неповторный отбор, при котором единица наблюдения выбирается из генеральной совокупности только один раз. Такой подход обязателен для формирования опытной и контрольной группы при проведении большинства РКИ различных средств и способов лечения больных. Это способствует соблюдению принципа беспристрастности исследования и минимизации непреднамеренного искажения состава групп, а также в значительной степени при соблюдении дизайна исследования обеспечивает надежные выводы.

При этом следует помнить, что никакой дизайн не может полностью исключить недобросовестность конкретного исследователя.

Следующие способы основаны на определенной плановости в отборе единиц наблюдения, что снижает соблюдение принципа рандомизации.

Механический отбор

Вначале единицы наблюдения располагают по порядку, исходя из какого-либо случайного признака: номера истории болезни, амбулаторной карты, первой буквы фамилии. Затем определяют интервал, через который из списка генеральной совокупности механически будут выбраны единицы наблюдения, например каждая пятая. Для определения интервала численность генеральной совокупности следует разделить на численность необходимой выборки.

Типологическая (типическая) выборка

Вначале генеральная совокупность разбивается на группы по какому-либо типичному признаку. Чаще всего используют различные индивидуальные признаки людей: возраст, профессию, воздействие предполагаемых факторов риска, болезнь. Далее случайным или механическим способом из каждой группы отбирают необходимое число единиц наблюдения. Объем выборки из каждой группы должен быть также заранее определен, а соотношение объемов выборок, например по возрасту, должно соответствовать структуре генеральной совокупности. Такую выборку нередко называют взвешенной типологической выборкой. Этот способ чаще всего применяют в наблюдательных аналитических исследованиях.

Серийный (гнездовой) отбор

Серийный (гнездовой) отбор напоминает типический. Различие в том, что при серийном отборе из генеральной совокупности случайным способом выбираются не отдельные единицы наблюдения, а целые их группы, которые называют сериями, или «гнездами». «Гнездами» могут быть отдельные учреждения, цеха, врачебные участки, отделения, палаты. Затем в каждом «гнезде» проводится сплошное изучение всех единиц наблюдения.

Метод направленного отбора

Метод направленного отбора предполагает еще на этапе определения генеральной совокупности исключать из аналитического изучения некоторые факторы, влияние которых хорошо известно, напри-

мер влияние курения на риск заболеть раком легких. Исследователи, поставившие цель выявить другие дополнительные факторы риска рака легких, не должны включать в генеральную совокупность, а следовательно, и в выборку, курящих людей.

Преимущество выборочного исследования перед сплошным в том, что при правильной организации достоверные данные можно получить, затратив гораздо меньше сил, средств и времени. При проведении выборочных исследований за счет их меньшего объема гораздо легче проконтролировать получение унифицированной информации и свести возможные ошибки к минимуму. Вместе с тем по объективным причинам во многих исследованиях изучают так называемые смещенные выборки, обладающие недостаточной репрезентативностью по отношению ко всей популяции, что следует принимать во внимание при оценке выводов таких исследований.

Характеристика некоторых терминов, определяющих дизайн эпидемиологических исследований

Описательное исследование предусматривает получение описательных эпидемиологических данных, т.е. сведений о проявлениях заболеваемости. Такое исследование может быть самостоятельным, но полученные новые описательные эпидемиологические данные побуждают тех же или других исследователей к продолжению исследования, чтобы объяснить выявленные проявления заболеваемости. Поэтому описательное исследование является, как правило, только первой частью полноценного эпидемиологического исследования, обязательно включающего также и аналитическую часть.

Аналитическое исследование посвящено выявлению причин возникновения и распространения болезней. Процесс поиска соответствует общенаучным представлениям о двух приемах (направлениях) выявления 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. Второй прием — от причины к следствию. Ориентируясь на воздействие предполагаемой причины, ожидают появления причинно обусловленного следствия.

В соответствии с приемами поиска причин разработаны два типа аналитических исследований: случай-контроль и когортное исследование.

Исследование случай-контроль — аналитическое ретроспективное исследование, цель которого выявление факторов риска изучаемой болезни. Основную группу отбирают из больных с изучаемым заболеванием, контрольную группу составляют лица, не страдающие им. Факт воздействия изучаемых факторов риска определяют опросом людей в сравниваемых группах, их родственников, по архивным данным. Сравнение частоты встречаемости отдельных факторов в основной и контрольной группе позволяет рассчитать показатель отношения шансов, по величине которого ориентировочно оценивают наличие причинно-следственной связи.

Когортное исследование — аналитическое исследование, в котором определенную когорту лиц наблюдают в течение определенного периода с целью выяснить, что с людьми произойдет в дальнейшем. Этот вид исследования позволяет оценить относительный риск возникновения (распространения) болезни, связанный с предполагаемыми факторами риска.

Особенности организации исследований случай-контроль и когортных подробно описаны в главе 4.

Наблюдательное исследование не предусматривает вмешательства в естественный процесс возникновения и распространения болезней. К ним также относят изучение заболеваемости в ситуациях, когда вмешательство стало обязательной практикой. Например, рутинное изучение заболеваемости инфекциями, управляемыми иммунопрофилактикой.

Во время **экспериментального исследования**, напротив, предусмотрено контролируемое и воспроизводимое вмешательство в естественное развитие заболеваемости с целью выявления ее причин (подробнее см. гл. 5). При этом эпидемиологический эксперимент должен полностью соответствовать и другим общенаучным требованиям, предъявляемым к любому эксперименту. В связи с этим используемые некоторыми авторами термины («естественный», «неконтролируемый эпидемиологический эксперимент») некорректны. Поскольку в результате эксперимента нужно ответить на вопрос, почему произошло так, как описано, любое экспериментальное исследование всегда аналитическое.

Наиболее оптимальный дизайн эпидемиологических экспериментов — **рандомизированные контролируемые испытания** в двух вариантах — клиническом (КИ) и полевом.

Рандомизированное контролируемое КИ — это вариант экспериментального эпидемиологического исследования, основанный на принципах проведения проспективного когортного исследования, предназначенный для оценки потенциальной эффективности средств и способов лечения и диагностики больных.

Рандомизированное контролируемое полевое испытание, или строго контролируемый эпидемиологический опыт — это экспериментальное изучение в полевых условиях потенциальной эффективности любых средств (способов), предупреждающих возникновение болезни.

Научное (специальное) исследование организуется именно для получения (подтверждения) новых данных.

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

Ретроспективное исследование 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 больных. Ретроспективное исследование может быть как описательным, так и аналитическим.

Проспективное исследование предусматривает изучение информации по мере появления новых (свежих) случаев болезни, не существовавших к началу исследования, изучение причинно-следственных связей основано на втором 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 всегда только аналитические.

Одномоментные (поперечные) исследования могут быть как описательными, так и аналитическими. Видимо, поэтому в различных эпидемиологических изданиях их относят то к тому, то к другому

виду. В любом случае главная цель этих исследований — получение информации о заболеваемости населения какой-либо болезнью за ограниченный отрезок времени, 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 PRM (см. раздел «Показатели превалентности»).

Если выявленные случаи связывают с влиянием какого-либо фактора риска, исследование может стать аналитическим.

Динамическое (продольное) исследование предусматривает систематическое изучение информации о заболеваемости среди одной и той же группы населения. При этом исследование может быть непрерывным или повторяться через короткие промежутки времени. Типичный пример динамического исследования — рутинный оперативный и ретроспективный анализ заболеваемости населения, проводимый специалистами центров санитарно-эпидемиологического надзора.

Клиническое испытание связано с местом проведения эпидемиологического исследования, его применяют лишь для обозначения проводимых в клинике экспериментов по оценке потенциальной эффективности лечебных препаратов, способов диагностики, схем лечения больных. Такие исследования еще называют РКИ.

Полевое исследование проводят вне лечебно-профилактических учреждений. Его масштабы весьма разнообразны: 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.

Ни один из перечисленных терминов не может самостоятельно раскрыть все особенности проведения эпидемиологического исследования. Например, исследование вспышки какой-либо болезни — это не только наблюдательное, но одновременно и аналитическое, чаще всего рутинное, сплошное, одномоментное, ретроспективное или комбинированное исследование.

Организация и этапы эпидемиологических исследований

Организация исследования — это согласованная, упорядоченная, взаимосвязанная совокупность разнообразных действий, приводящих к достижению намеченной цели. Состоит из нескольких этапов:

- подготовительного;
- сбора информации и первичной статистической обработки;
- заключительного (статистического и логического анализа информации, формулирования выводов).

Подготовительный этап включает:

- обоснование актуальности (необходимости) проведения исследования;
- формулирование окончательной (конечной) и промежуточных целей;
- формулирование рабочей гипотезы;
- выбор объекта и единицы исследования;
- составление программы;
- составление плана;
- проведение пилотного исследования.

Большинство эпидемиологических исследований предусматривают достижение аналитической цели, т.е. направлены на выявление причин возникновения и распространения изучаемой патологии. Первой составной частью выступает описательный раздел. Не менее важны исследования, посвященные оценке потенциальной эффективности предлагаемых средств и способов борьбы с распространением болезней. В практической деятельности выявляется не потенциальная эффективность, а реальное качество и эффективность исполнительской деятельности. В соответствии с данными, полученными при анализе литературы, и поставленной целью вырабатывается рабочая гипотеза — предположительное объяснение изучаемого явления. Например, гипотеза о причинах возникновения и распространения недостаточно изученной болезни или (для рутинных исследований) гипотеза о причине вспышки какой-либо болезни, но в рамках известных науке возможных причин ее возникновения. Рабочая гипотеза определяет все дальнейшие действия и значительную часть всего дизайна исследования. В ходе исследования в рабочую гипотезу можно вносить коррективы, однако, если это приводит к изменению программы, исследование следует начать заново.

Объектом исследования (наблюдения) в эпидемиологических исследованиях выступают группы сравнения, которые в различных исследованиях называют по-разному:

- экспонированные и неэкспонированные;
- больные и здоровые;
- основная и контрольная;
- опытная и контрольная и т.д.

Эти группы состоят из больных и/или здоровых людей — единиц наблюдения, каждая из которых подлежит обязательной регистрации. Крайне важно и в научных, и в практических исследованиях уже на подготовительном этапе определить критерии, на основании которых человека нужно считать больным, т.е. сформулировать признаки стандартного случая конкретной болезни. Больные и здоровые люди (единицы наблюдения) являются носителями различных признаков. Те признаки, которые предполагается учитывать (регистрировать), называют учетными.

Программа исследования включает программу сбора информации и программу сводки и группировки данных. Программа сбора информации — это регистрационный документ, существующий или специально разработанный, в котором есть перечень учетных признаков, необходимых для выполнения промежуточных и конечной целей исследования. Учетные признаки используют для группировки полученных данных, поэтому их называют группировочными. Существуют их различные классификации.

Основная эпидемиологическая классификация группировочных признаков выделяет:

- диагноз;
- признаки времени;
- признаки места (территории);
- признаки лица (индивидуальные признаки).

С помощью таких признаков можно провести разнообразную группировку и больных, и здоровых лиц. Кроме указанной классификации, учетные признаки подразделяют на факторные (факториальные) и результативные. Факторные — это те признаки, под влиянием которых изменяется состояние здоровья человека. Результативные признаки — это различные оценки состояния здоровья человека, включая результаты анализов и поставленный диагноз.

Разделение учетных признаков на факториальные и результативные должно быть обосновано рабочей гипотезой о причинно-след-

ственных связях предполагаемых факторов риска и заболеваемости. Нередко все признаки подразделяют на относящиеся к единице наблюдения — больному или здоровому человеку, их называют факторами хозяина, и на признаки среды обитания — факторы среды.

В каждом регистрационном документе помимо учетных признаков должна быть «паспортная» часть, в ней отмечают:

- номер регистрационного документа (данной единицы наблюдения);
- дату заполнения;
- номер страхового полиса;
- удостоверение личности;
- фамилию больного (здорового);
- возраст и другие обязательные для любых исследований данные.

Заканчивается регистрационный документ подписью лица, его заполнявшего.

Программа сводки и группировки данных — это набор макетов таблиц, которые нередко называют разработочными. Их предполагается использовать на втором этапе исследования. В них будут заносить учетные признаки из регистрационных документов. Макет должен быть таким, чтобы таблица после заполнения содержала все особенности изучаемого явления, которые предполагается выявить. Таким образом, макеты таблиц должны соответствовать целям и рабочей гипотезе исследования.

Составление макетов таблиц не только техническая работа, а целенаправленные, продуманные действия. Главное — это выбор группировочных признаков, необходимых для построения конкретной таблицы. В эпидемиологических исследованиях используют все три типа статистических таблиц: простые, групповые и комбинированные.

План исследования — документ, в котором отражены все основные действия, необходимые для достижения целей. При этом в плане указывают: место, время проведения исследования, необходимые финансовые и технические средства, кадры, уровень их подготовки, сроки выполнения отдельных действий и др. В результате окончательно определяется дизайн данного эпидемиологического исследования, который должен способствовать выполнению поставленных целей.

Сегодня при организации научных эпидемиологических исследований большое значение придают проведению так называемых пилотных (пробных, ориентировочных) исследований.

Пилотные исследования позволяют:

- уточнить цели и рабочую гипотезу;
- уточнить программу сбора информации и макеты таблиц;
- проверить способы сбора информации и методы ее изучения;
- оценить подготовленность персонала;
- получить представление о вариативности учетных признаков;
- оценить правильность выбора дизайна исследования;
- уточнить объем необходимых средств и сил;
- уточнить время проведения.

Этап сбора информации и первичной статистической обработки

Сбор информации — это процесс получения необходимых данных и заполнение регистрационных документов. Необходимо строго следовать разработанной программе сбора информации, не допускать нарушений правила отбора единиц наблюдения, исключения учетных признаков, изменения способов и методов сбора информации. В процессе сбора информации периодически оценивают ее качество, контролируют соблюдение установленных правил. Собираемую информацию неоднократно сводят и группируют в соответствии с макетами таблиц. Такие действия называют первичной статистической обработкой данных исследования. Продолжительность этапа в зависимости от дизайна исследования может колебаться от нескольких часов (расследование вспышки) до нескольких десятков лет (проспективное когортное исследование). В общем случае сбор данных продолжается столько времени, сколько нужно для получения необходимого объема информации, предусмотренной программой исследования.

Заключительный этап

Заключительный этап эпидемиологического исследования включает дальнейшую статистическую и логическую обработку полученной информации, организацию полученных эпидемиологических данных и описание исследования, формулирование выводов (заключения).

Дальнейшая (после первичной сводки и группировки) статистическая обработка данных может быть весьма разнообразной и включать значительное количество статистических методов. Эти методы позволяют всесторонне и достоверно описать динамику и структуру заболеваемости, а также измерить (не выявить!) причинно-следственную связь предполагаемых факторов риска и заболеваемости.

Несмотря на разнообразие статистических методов, выбор конкретного метода должен быть строго статистически и логически обоснован. Нарушение этого правила неминуемо приведет к ошибочным выводам.

Для изучения собранной информации и представления результатов исследования большое значение имеет так называемая организация эпидемиологических данных, т.е. их табличное и графическое отображение. В ходе заключительного этапа создают новые таблицы, в которых обязательно указывают результаты статистической оценки различий сравниваемых величин.

Графическое отображение полученной информации позволяет продемонстрировать имеющиеся в таблице особенности (закономерности) динамики и структуры изучаемого явления. Однако необходимо учитывать, что неправильно построенные диаграммы могут существенно или даже полностью исказить имеющиеся в таблицах закономерности.

Описание исследования (отчет) подразумевает детальное отражение всего хода работы.

Формулирование выводов (заключения) основывается на результатах статистического и логического изучения собранной информации.

Специальные методы, используемые в эпидемиологических исследованиях

Помимо общенаучных методов, наблюдения и эксперимента, в эпидемиологических исследованиях используют и специальные статистические методы, включающие методы сбора, обработки, представления и оценки эпидемиологических данных. Независимо от особенностей дизайна и организации эпидемиологических исследований можно выделить ряд универсальных методов:

- группировку и сводку эпидемиологических данных;
- методы измерения заболеваемости;
- способы представления эпидемиологических данных (табличный и графический);
- оценку статистической достоверности выявленных различий.

Группировка и сводка эпидемиологических данных

Основу эпидемиологических данных составляет информация о каждом случае болезни.

Сводка данных (суммирования, объединения) отдельных случаев данной болезни, зарегистрированных среди всего населения или в каких-то его группах на определенной территории за какой-либо промежуток времени. Группировка данных — процесс разделения (расчленения) объединенных (сведенных) данных на отдельные группы.

Каждый случай болезни имеет много признаков, значительная часть которых учитывается (учетные признаки), а затем используется для группировки данных и соответственно уже называются группировочными признаками, которые и отражают необходимые сведения о каждом заболевшем. Группируются абсолютные числа заболевших, а не относительные показатели заболеваемости.

Прежде всего все случаи заболеваний группируются по диагнозу. Для группировки случаев отдельного заболевания основными выступают три разновидности группировочных признаков, учитывающих:

- *время возникновения* (выявления) каждого случая болезни (для краткости используют термин «признаки времени»). Используются разные интервалы, например год, месяц, неделя, день возникновения болезни. Изучение таких распределений необходимо для выявления динамики и временной структуры заболеваемости. Сопоставление проявлений заболеваемости с происходившими в те же промежутки времени изменениями в наличии и активности различных социальных, биологических и климатогеографических факторов используется для выдвижения гипотез о факторах риска. Временные данные отображаются таблицами и графиками. Для изображения динамики показателей заболеваемости используют линейные диаграммы и гистограммы;
- *место возникновения* (выявления) случая болезни (признаки места, территории). Признаком места является любой признак, позволяющий определить территориальную привязанность отдельного случая болезни. Например, место жительства и заражения больного, место выявления, регистрации заболевания, место работы, учебы (даже с выделением классов), место лечения (вплоть до палаты) и т.д. Стандартным является применение для группировки государственного и административно деления территорий на страны, области, районы, города, села и т.д. Группировка заболевших по признаку места позволяет изучать территориальную распространенность какой-либо болезни, распределить территории по степени риска заболевания

населения этих территорий. По результатам можно выделить глобальные и региональные нозоареалы, эндемические и экзотические для данной территории болезни, природные очаги и др. Для отображения информации используют линейные, столбиковые диаграммы, картограммы и картодиаграммы;

- *индивидуальные характеристики* больного (признаки лица). Различные индивидуальные характеристики людей можно объединить в три группы:
 - неотъемлемые биологические свойства людей (пол, возраст, раса);
 - приобретенные биологические свойства (иммунитет, вес, биохимические показатели, величины артериального давления);
 - социальные характеристики (профессия, вредные привычки, условия жизни — экономическое положение, тип жилища, водоснабжение).

В практической работе достаточно часто приходится иметь дело с группами населения, выделенными на основе комбинации признаков, так как каждая группа населения, выделенная на основе типовых признаков, неоднородна по тем или иным дополнительным признакам, отражающим отношение к различным факторам риска. Поэтому группировка данных должна обеспечить выявление групп населения, различающихся по заболеваемости (иногда используют термин «альтернативные по заболеваемости группы населения»). При группировке по признакам лица выявляют группы риска и степень риска заболеть в этих группах, динамику и временную структуру заболеваемости в группах населения на одной или нескольких территориях.

Если первоначальная группировка данных оказывается недостаточной для достижения поставленных целей, то они вновь подвергаются сводке и дополнительной группировке с применением новых группировочных признаков. Этот процесс повторяют столько раз, сколько необходимо для получения ожидаемых результатов.

Статистические показатели, используемые для измерения заболеваемости населения

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

Показатели заболеваемости выражаются в абсолютных или относительных величинах.

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

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.

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.

При обосновании любых результатов заболеваемости необходимо понимать и помнить, что полученные цифры являются только субъективной оценкой измерения истинного числа пациентов с каким-либо заболеванием. Любые цифры отражают только выявленную и учтенную часть объективно существующей заболеваемости. Количество выявленных случаев заболевания почти всегда меньше (иногда значительно) объективно существующего количества больных с изучаемой болезнью. Это несоответствие принято обозначать термином «феномен айсберга».

Общий уровень заболеваемости связан исключительно с влиянием объективных факторов: причинами, определяющими риск возникновения и распространения болезни. В то же время выявленная (измеренная) часть больных людей, несомненно, отражает качество диагностики и эффективность учета больных. Полнота выявления зависит прежде всего от обращаемости населения за медицинской помощью. Полнота обращаемости больных и качество постановки им диагноза определяются как объективными (разнообразие клинического течения данной болезни), так и субъективными (квалификация врачей, доступность медицинской помощи для населения, социальное положение населения) факторами. Качество учета случаев заболеваний зависит от множества факторов, но исключительно субъективного характера.

Таким образом, измеренная (выявленная) часть заболеваемости одновременно отражает влияние объективных и субъективных факторов. Поэтому, выявив различия показателей заболеваемости

в двух группах, не следует делать однозначный вывод о том, что в этих результатах виноваты только причины, определяющие риск возникновения и распространения болезни. Вполне вероятно, что наблюдаемые различия — следствие разных подходов их выявления, диагностики и учета больных в этих группах.

Как было сказано выше, измеренная часть заболеваемости выражается в абсолютных величинах, т.е. числе заболевших, и относительных величинах, чаще всего в интенсивных (ИП) и экстенсивных (ЭП) показателях.

Интенсивные показатели

Сравнение абсолютных величин, как правило, не позволяет сделать верные выводы о риске (вероятности) возникновения какой-либо болезни, например, среди населения разных территорий или различных возрастных групп на одной территории. Это связано с тем, что даже при одинаковом риске заболевания количество заболевших определяется численностью населения (N), среди которого выявлены эти больные. ИП позволяют исключить влияние численности населения на выводы о риске возникновения данной болезни.

В эпидемиологии при изучении заболеваемости используют несколько различные ИП, объединяемые общими терминами: «показатели заболеваемости», или «показатели частоты заболеваний», «меры частоты заболеваний», «коэффициенты заболеваемости».

В общем виде ИП могут быть представлены как отношение:

ЯВЛЕНИЕ/СРЕДА.

В нашем случае «явление» — это абсолютное число заболевших (больных), «среда» — численность населения. Общая формула расчета ИП:

$$I = \frac{A}{N} \times R,$$

где I — одна из разновидностей ИП;

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;

R — размерность показателя, которая может выражаться любым числом 10^n :

- в долях единицы (редко);
- в процентах, т.е. на 100 человек, %;
- в промилле — на 1000 человек, ‰;
- в продцимилле — на 10 000 человек, ‰‰;
- в просантимилле — на 100 000 человек, ‰‰‰.

В приведенных таблицах и графиках будут использоваться знаки размерности, а не их словесное выражение. Например, заболеваемость на 100 000 человек населения будет обозначаться как ‰‰‰.

Из формулы следует, что показатель частоты отличается от абсолютного числа заболеваний тем, что рассчитывается относительно численности группы риска (группы населения). Нередко показатели заболеваемости всего населения данной территории называют общими, грубыми, а показатели отдельных групп — групповыми, специфическими, частными. Следует отметить, что путем сложения всех групповых ИП в большинстве случаев нельзя получить показатель заболеваемости всего населения, так как каждый групповой показатель рассчитан для разной численности населения. Чтобы вычислить показатель заболеваемости всего населения, необходимо общее число больных разделить на численность этого населения.

Размерность ИП может быть любой, при этом показатели заболеваемости населения городов, областей, стран чаще всего выражают в просантимилле (‰‰‰), т.е. на 100 000 человек населения. Для оценки заболеваемости небольших по численности групп риска применяют остальные размерности, вплоть до процентов. Однако при сравнении нескольких показателей необходимо использовать одинаковую размерность. При необходимости можно легко изменить размерность показателя: переместить запятую влево или вправо от начального положения. Например, показатель $1532,1^{‰‰‰}$ при переводе в другие размерности будет выглядеть как $153,2^{‰‰}$, или $15,3^{‰}$, или $1,5\%$.

Выбор размерности определяется величиной показателя. Наиболее наглядной является такая размерность, при которой целая часть показателя составляет единицы или десятки. Так, в приведенном выше примере показатель гораздо легче воспринимается в процентах (1,5 случая на 100 человек), чем в просантимилле (1532,1 случая на 100 000 человек). Также трудно воспринимается, например, показатель $0,02\%$, т.е. 0,02 случая на 100 человек. Лучше выразить его в продцимилле — $2,0^{‰‰}$ (2 случая на 10 000) или в показателях большей размерности.

Любые показатели заболеваемости, абсолютные или относительные, имеют названия, без которых их использование теряет всякий смысл. Например, информация о том, что заболеваемость составила $1276,3^0/0000$, не имеет никакого эпидемиологического смысла. Если даже уточнить, что заболеваемость острыми кишечными инфекциями составила $1276,3^0/0000$, то и это не изменит общую картину. Даже более подробная информация, например заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Москве составила $1276,3^0/0000$ или же заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Москве в 2002 г. составила $1276,3^0/0000$, не позволяет однозначно трактовать данные. Это связано с тем, что в первом случае отсутствует обозначение группы риска и времени, а во втором, хотя и указано время, нет названия группы риска. Абсолютно точная информация, соответствующая этому показателю, выглядит так: заболеваемость острыми кишечными инфекциями детей до 14 лет в Москве в 2002 г. составила $1276,3^0/0000$.

Из сказанного следует, что информация об абсолютных или относительных показателях заболеваемости будет полной только вместе с указанием названия болезни, времени (периода) и места выявления (регистрации) больных, с названием группы риска (все население или отдельные группы) и обозначением размерности. Если речь идет о заболеваемости всего населения, обычно слово «всего» опускают. Например, заболеваемость населения города N означает, что речь идет об общей численности населения города N, а не какой-либо его группы. В эпидемиологических исследованиях используют следующие ИП:

- инцидентность (заболеваемость) — I;
- моментная превалентность (PRM) и превалентность периода (PRP);
- инцидентность человек — время, или плотность инцидентности.

В данной главе рассматриваются особенности вычисления и использования показателей инцидентности и превалентности. Показатель инцидентности человек–время используется в первую очередь в аналитических исследованиях, поэтому его описание дано в соответствующей главе.

В аналитических исследованиях при расчетах частоты заболеваний или частоты клинических исходов болезни среди лиц опытной и контрольной группы показатель инцидентности либо показатель человек–время в сравниваемых группах часто называют показателем абсолютного риска заболеть (R) в опытной и контрольной группах. Способы их расчета при этом не меняются.

Эпидемиологический смысл большинства интенсивных показателей заболеваемости выражается в том, что они отражают:

- частоту случаев вновь выявленных или всех случаев данной болезни в какой-либо группе населения (группе риска) за данный период (момент) времени на данной территории;
- долю заболевших (больных) с таким же диагнозом в той же группе за то же время на той же территории;
- средний для каждого жителя риск заболеть или быть больным в той же группе за то же время на той же территории. Средний риск для каждого жителя можно также выразить как среднюю вероятность заболеть или быть больным в той же группе за то же время на той же территории.

Один показатель не может свидетельствовать об активности причин, вызвавших зарегистрированную заболеваемость. Только сравнение ИП при одинаковом качестве выявления, диагностике и учете больных позволяют сравнивать активность факторов риска, определивших величины данных показателей. Необходимо учитывать, что все ИП заболеваемости являются так называемыми альтернативными показателями, их расчет основан на противопоставлении двух групп населения — больных и здоровых. Поэтому показатели заболеваемости (исключение составляет показатель инцидентности человек–время) отражают одновременно и частоту случаев указанной болезни в группе риска за данный период (момент) времени, и долю заболевших (больных) в той же группе за то же время.

Например, показатель инцидентности (заболеваемости) гриппом (всего) населения Москвы в 2002 г. составил $1075,0^0/_{0000}$. Это означает, что частота заболеваний гриппом всего населения Москвы в 2002 г. составила 1075,0 человек на каждые 100 000 населения. Кроме того, то же число, выраженное в процентах, указывает, что доля заболевших гриппом среди всего населения Москвы в 2002 г. составила 1,07%. Эта же величина одновременно отражает и средний риск заболеть гриппом для любого жителя Москвы в 2002 г.

Все ИП являются кумулятивными, представляющими число случаев данной болезни, вновь выявленных или всех существующих, накопленных к концу определенного периода (момента).

Показатель инцидентности

Термин «показатель инцидентности (заболеваемости)» имеет много английских названий и сокращений. В отечественной лите-

ратуре показатель инцидентности чаще всего называют показателем заболеваемости.

Без преувеличения можно сказать, что он является основным в эпидемиологии. Именно этот показатель фигурирует в различной документации, с его помощью измеряют и сравнивают частоту заболеваний среди различных групп населения в городах и странах. В данном случае «явление» — это новые случаи болезни в течение изучаемого периода, «среда» — группа населения, среди которого возникли случаи заболевания. Формула расчета:

$$I = \frac{A}{N} \times R,$$

где A — число новых случаев болезни (число заболевших), выявленных в определенной группе населения (группе риска) за данный период времени на данной территории. Таким образом, в числителе не должны оказаться случаи той же болезни в той же группе на той же территории, но выявленные ранее;

N — численность той же группы населения (группы риска), в которой было выявлено « A » больных. Как правило, учитывается численность населения в начале или в середине одного и того же периода. Период может иметь разную продолжительность и выражаться в днях, неделях, месяцах и годах;

R — размерность, та же, что и для остальных ИП.

Показатель 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.

Пример. В 2002 г. среди взрослого населения Москвы было зарегистрировано 3007 новых случаев инфекции, вызванной ВИЧ. В начале 2002 г. численность взрослого населения Москвы составляла 7 332 358

человек. Показатель инцидентности (заболеваемости) инфекцией, вызванной ВИЧ, взрослого населения Москвы в 2002 г. составил:

$$I = (3007 / 7\,332\,358) \times 100\,000 = 41,0^0_{/0000}.$$

Долю взрослого населения Москвы, заболевшего ВИЧ-инфекцией в 2002 г., лучше выразить в процентах, т.е. приблизительно 0,04%.

Средний риск заболеть ВИЧ-инфекцией для любого взрослого человека в Москве в 2002 г. наиболее полно отражается размерностью на 10 000, т.е. 4,1 случая на 10 000 человек ($4,1^0_{/000}$).

Показатели превалентности

Переводится и как показатель распространенности, и как показатель болезненности, и как показатель пораженности. Использование в отечественной литературе разных обозначений одного и того же показателя затрудняет адекватное восприятие эпидемиологической информации. Следует также учитывать, что термин «пораженность» в ряде отечественных руководств применяется для обозначения показателя «*attack rate*», а не показателя «*prevalence rate*». Чтобы облегчить прочтение и понимание эпидемиологических данных, предлагается показатель «*prevalence rate*» именовать показателем превалентности. Вместе с тем, учитывая, что «*prevalence*» переводится, как «распространенность», не следует возражать и против термина «показатель распространенности». Распространенный, значит, 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.

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).

Показатель превалентности на момент времени называют показателем превалентности момента (PRM). Следовательно, показатель превалентности за период времени называют показателем превалентности периода, или PRP. Различия между двумя разновидностями показателя превалентности показаны на рис. 2.1.

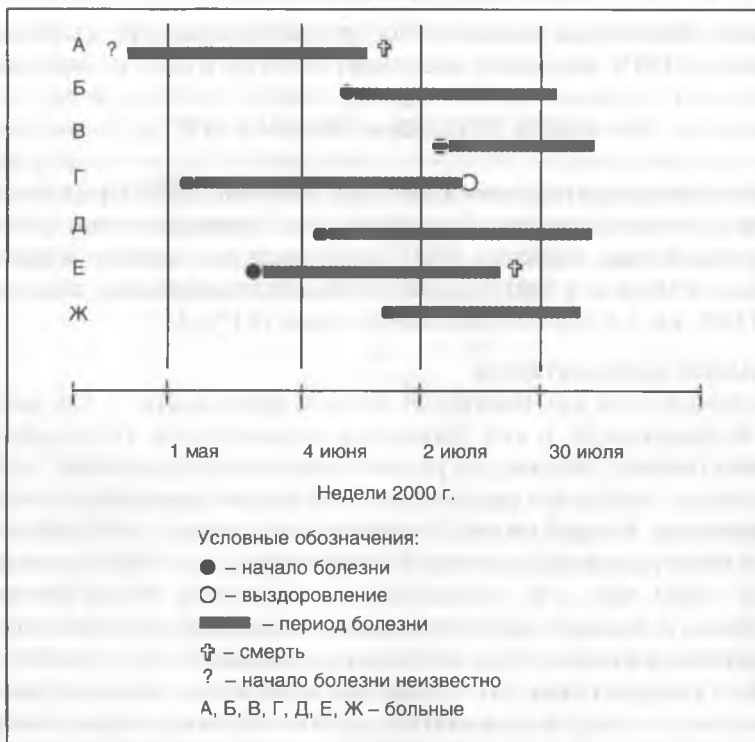


Рис. 2.1. Даты возникновения, выздоровления и смерти от болезни X в группе риска из 50 человек за период с 1 мая по 30 июля 2000 г.

В данном случае «явление» — это все случаи болезни, независимо от времени возникновения, «среда» — группа населения (так же как и при показателе инцидентности), среди которого зарегистрированы случаи заболевания.

Формула расчета:

$$\text{PRM или PRP} = \frac{A}{N} \times R,$$

где A — все зарегистрированные, 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);

R — размерность, та же, что и для остальных ИП.

Как следует из формулы, числитель PR момента составляет число всех случаев болезни, выявленных в обществе на данный момент времени, независимо от даты возникновения болезни. В числителе PR периода — 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 может быть любой — от процентов до просантимилле.

По данным на рис. 2.1 можно рассчитать следующие показатели:

PRM:

$$\text{PRM для 1 мая} = \frac{1 \text{ (больной A)}}{50} \times 100 = 2,0\%$$

$$\text{PRM для 4 июня} = \frac{3 \text{ (больные A, Г, E)}}{50} \times 100 = 6,0\%$$

PRP:

$$\text{PRP с 1 мая по 30 июля} = \frac{7 \text{ (все случаи болезни)}}{50} \times 100 = 14,0\%$$

$$\text{PRP со 2 июля по 30 июля} = \frac{6 \text{ (все больные, кроме умершего A)}}{50} \times 100 = 12,0\%$$

Для сравнения рассчитаем показатели инцидентности:

$$I \text{ с 1 мая по 30 июля} = \frac{7 \text{ (все случаи болезни)}}{50} \times 100 = 14,0\%$$

$$I \text{ со 2 июля по 30 июля} = \frac{6 \text{ (все новые случаи болезни)}}{50} \times 100 = 12,0\%$$

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 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, напротив, чем быстрее случаи болезни заканчиваются 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);
- качества и эффективности оказания медицинской помощи населению (ее доступность, качество лечения).

На некоторых территориях превалентность и инцидентность в значительной мере могут зависеть от миграции населения: 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 больные (чаще это хронические формы болезни), то это не изменит показателя инцидентности, но увеличит или уменьшит показатель превалентности.

Следовательно, показатель превалентности меньше, чем показатель инцидентности, пригоден для выявления причин возникновения болезни. Однако он крайне важен для определения потребности населения в медицинской помощи, это 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 качества и эффективности работы существующих систем здравоохранения.

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

Оценка превалентности признака 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.

Экстенсивные показатели

Экстенсивные показатели (ЭП), или показатели структуры (внутреннего строения, устройства) 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.

В общем виде могут быть представлены как отношение:

ЧАСТЬ ЯВЛЕНИЯ/ЯВЛЕНИЕ.

В нашем случае «явление» — это абсолютное число заболевших или больных (А всего), «часть явления» — количество больных, относящихся к какой-либо группе населения (А части), например количество заболевших мужчин. Размерность ЭП (долей, удельных весов, вкладов) принципиально может быть любой, но чаще всего ее выражают в процентах, реже — в долях единицы, принимая целое соответственно за 100 или 1.

При изучении структуры заболеваемости общая формула расчета:

$$P \text{ части} = \frac{A \text{ части}}{A \text{ всего}} \times R,$$

где Р части — ЭП заболеваемости, оценивающий удельный вес какой-либо структурной части заболеваемости (заболевших) в известном суммарном числе заболевших;

А части — число случаев болезни, относящееся к какой-либо структурной части заболевших (группе больных);

А всего (основание показателя) — число случаев болезни, отражающее всю существующую в пределах данной структуры заболеваемость, т.е. суммарное число больных во всех группах, составляющих данную структуру;

R — размерность показателя, как правило, 100%.

При изучении структуры заболеваемости применяют различные группировочные признаки, позволяющие делить всех больных на группы (структурные части) и создавать таким образом различные структурные распределения определенного, часто одного и того же суммарного числа больных. Ниже приведены некоторые примеры различных структурных распределений. Так, использование в качестве группировочного признака диагноза заболевания позволяет изучить структуру заболеваемости по нозологическим формам болезней.

В 2002 г. в Москве было выявлено 2 712 880 больных, имеющих 75 нозологических форм инфекционных и паразитарных болезней:

- 2 300 430 больных ОРВИ;
- 92 817 больных гриппом;
- 34 253 больных различными острыми кишечными инфекциями;
- 56 401 больных краснухой и т.д.

Доля (удельный вес, вклад) заболевших каждой из этих болезней в общей сумме больных всеми инфекционными и паразитарными болезнями составила:

- R больных ОРВИ = $(2\,300\,430 / 2\,712\,880) \times 100 = 84,8\%$;
- R больных гриппом = $(92\,817 / 2\,712\,880) \times 100 = 3,4\%$;
- R больных острыми кишечными инфекциями =
= $(34\,253 / 2\,712\,880) \times 100 = 1,3\%$;
- R больных краснухой = $(56\,401 / 2\,712\,880) \times 100 = 2,1\%$.

Не менее важен анализ структурных распределений, составленных с учетом времени возникновения болезни. Например, данные табл. 2.3 позволяют оценить долю заболевших в каждом месяце относительно общего количества заболевших за год.

Использование для группировки различных индивидуальных признаков позволяет создавать и изучать разнообразные структурные распределения больных: по полу, возрасту, профессиям, особенностям клинического течения болезни и т.д.

Таблица 2.3. Помесячное распределение больных скарлатиной среди всего населения города N в 2000 г.

Месяц	Число больных	Процент к годовому итогу
1	2	3
1	82	19,1
2	62	14,4
3	49	11,4
4	46	10,7
5	30	7,0
6	32	7,4
7	13	3,0
8	15	3,5
9	13	3,0
10	19	4,4
11	27	6,3
12	42	9,8
Итого за год	430	100,0

В 2000 г. в Москве было выявлено 2 727 954 больных 73 инфекционными и паразитарными болезнями:

- 696 835 детей в возрасте до 7 лет;
- 649 395 детей в возрасте 7–14 лет;
- 1 381 724 взрослых.

Удельный вес каждой указанной возрастной группы составил:

- Р больных детей до 7 лет = $(696\ 835 / 2\ 727\ 954) \times 100 = 25,5\%$;
- Р больных детей 7–14 лет = $(649\ 395 / 2\ 727\ 954) \times 100 = 23,8\%$;
- Р больных взрослых = $(1\ 381\ 724 / 2\ 727\ 954) \times 100 = 50,7\%$.

ЭП, оценивающий долю какой-либо части заболеваемости, должен иметь то же название, что и ИП, т.е. название болезни, время, место возникновения случая болезни, обозначение индивидуальных признаков больных. Кроме того, обязательно нужно назвать общую сумму заболевших, принимаемую за «А всего», — сумму заболевших, составляющих данное структурное распределение.

Абсолютно бесполезная следующая информация: в Москве в 2002 г. удельный вес детей до 14 лет, заболевших скарлатиной, составил 5,2%. Бесполезность объясняется отсутствием обозначения той суммы

больных, для которой определялась доля детей, больных скарлатиной. Доля таких больных, а всего было выявлено 5687 детей до 14 лет, больных скарлатиной, существенно различается в зависимости от того, какие цифры принимаются за суммарное количество больных. Возможны следующие варианты:

- доля больных скарлатиной детей до 14 лет, рассчитанная исходя из общего числа больных детей до 14 лет в Москве в 2002 г., независимо от наименования инфекционной болезни, составит: $P = (5687 / 1\ 341\ 569) \times 100 = 0,42\%$;
- доля больных скарлатиной детей до 14 лет, рассчитанная исходя из общего числа всех, независимо от возраста, больных инфекционными и паразитарными болезнями в Москве в 2002 г., составит: $P = (5687 / 2\ 712\ 880) \times 100 = 0,21\%$;
- доля больных скарлатиной детей до 14 лет, рассчитанная исходя из общего числа больных шестью детскими инфекциями (коклюшем, скарлатиной, ветряной оспой, корью, краснухой и эпидемическим паротитом), составит: $P = (5687 / 108\ 638) \times 100 = 5,2\%$.

Таким образом, информация, приведенная в начале примера, относится только к последнему структурному варианту оценки удельного веса детей до 14 лет, заболевших скарлатиной в Москве в 2002 г.

В отличие от ИП, ЭП заболеваемости можно объединить, но при условии, что они относятся к одному структурному распределению.

По результатам предыдущего примера, вклад всех детей в общую заболеваемость всеми инфекционными и паразитарными болезнями в Москве в 2000 г. составил: $25,5\% + 23,8\% = 49,3\%$.

Величина ЭП при сравнимом качестве выявления, диагностики и учета больных зависит от влияния большего количества факторов, чем величина ИП. Значение отдельного ИП, отражающего частоту заболеваний в отдельной группе населения, определяется только риском заболеть (заразиться и заболеть) представителям исключительно данной группы и численностью этой группы населения.

Следовательно, изменение ИП одной группы населения никак не сказывается на величине ИП в других группах. Значение отдельного ЭП, отражающего долю заболевших отдельной группы населения в общей сумме больных, принятых за 100%, определяется риском заболеть (заразиться и заболеть), характерным не только для данной, но и для других групп населения, а также численностью каждой группы населения, входящего в данное распределение заболевших.

Именно поэтому величина ЭП и их изменение могут зависеть с равной вероятностью как от факторов, присущих отдельной группе населения, так и факторов, влияющих на число заболевших в других группах. При трактовке результатов изучения структуры заболеваемости, к сожалению, допускаются типичные и серьезные ошибки. Одна из них связана с интерпретацией результатов изучения распределения ЭП. Нередко на основании разных долей заболевших, относящихся к различным группам населения, делается неправомерный вывод о разной частоте заболеваний в сравниваемых группах. Во избежание такой ошибки необходимо понимать формулы расчетов ИП и ЭП заболеваемости. Числители этих показателей одинаковы (абсолютное число больных в определенных группах населения), а знаменатели разные. У ИП знаменатель — численность определенной группы населения, у ЭП — суммарное число больных в изучаемых группах. Вследствие этого величины ИП и ЭП заболеваемости какой-либо группы населения статистически абсолютно независимы друг от друга. Например, при одной и той же частоте заболеваний в разных группах населения доли заболевших, относящихся к этим группам, могут существенно различаться, причем тем больше, чем больше различается численность отдельных групп населения. Относительно незначительный риск возникновения заболевания за счет большой численности группы может обеспечить высокий вклад больных этой группы в общую заболеваемость населения. И напротив, высокий риск возникновения болезни в группе небольшой численности может проявиться незначительной долей заболевших.

Как следует из данных табл. 2.4, основная доля (43,4%) заболевших дизентерией в 2000 г. в городе N приходится на взрослое население. Удельный вес заболевших дизентерией детей, не посещающих ДДУ, был в 4,5 раза меньше и составил 9,6%. Однако на основании только этих данных нельзя сделать вывод о том, что риск заболеть дизентерией у взрослых наибольший, а аналогичный риск у детей, не посещающих ДДУ, наименьший. Различные доли заболевших в разных группах населения могут объясняться не столько разным риском заболеть дизентерией, сколько различной численностью сравниваемых групп. Поэтому соотношение ИП оказалось прямо противоположным: риск заболеть дизентерией у детей, не посещающих ДДУ, был в 12 раз выше, чем аналогичный риск у взрослых. Однако сравнительно небольшой риск заболевания взрослых за счет значительно большей их численности обеспечил почти половину всех больных дизентерией.

Таблица 2.4. Заболеваемость дизентерией в различных группах населения города N в 2000 г.

Контингент, его численность	Величины		
	Число выявленных больных	P, %	I, ⁰ /0000
Дети, не посещающие детские дошкольные учреждения (ДДУ), 5242	51	9,6	927,9
Дети, посещающие ДДУ, 13 342	114	21,3	854,4
Дети в возрасте 7–14 лет — 39 979	137	25,7	342,7
Взрослые — 299 257	232	43,4	77,5
Все население — 357 820	534	100,0	149,2

Таким образом, по величине ЭП заболеваемости не следует делать выводы о частоте и риске заболеваемости в разных группах населения. Исключение из этого правила такие распределения ЭП, в которых оцениваются доли заболевших, относящихся к одной и той же группе населения.

Например, в табл. 2.5 все величины относятся к численности населения Москвы в 2002 г., поэтому соотношение ЭП соответствует соотношению интенсивных величин заболеваемости. Следовательно, таким же является и соотношение риска для населения Москвы в 2002 г. заболеть различными болезнями. Так, на основании представленных данных можно утверждать, что риск возникновения педикулеза был почти в 13 раз выше, чем риск заболеть скарлатиной ($23,0 / 1,8 = 12,8$).

Другая типичная ошибка связана с трактовкой динамики ЭП (табл. 2.6). Например, уменьшение удельного веса заболевших какой-либо группы пытаются объяснить влиянием факторов, определяющих заболеваемость только в той же группе, в частности эффективностью противоэпидемических мероприятий, проводимых в отношении этой группы населения.

При изучении динамики ЭП следует учитывать, что уменьшение (увеличение) числа больных даже в одной группе и, следовательно, изменение общего числа больных приведут к перераспределению долей во всех группах. Таким образом, наблюдаемое уменьшение (увеличение) вклада какой-либо группы в общую заболеваемость может быть связано с изменением численности больных как в этой, так и в других группах населения.

Таблица 2.5. Заболеваемость населения Москвы различными инфекционными и паразитарными болезнями (за исключением гриппа и ОРВИ) в 2002 г.

Величины	Учетные формы заболеваний												
	Все инфекционные и паразитарные болезни за исключением гриппа и ОРВИ	В том числе:											
		Сумма острых кишечных инфекций	Острые вирусные гепатиты	Носители вируса гепатита С	Скарлатина	Ветряная оспа	Краснуха	Педикулез	Туберкулез (все формы)	Сифилис и гонорея	Чесотка	Энтеробиоз	Остальные 55 учетных форм
А	319 633	34 253	5322	12 549	5687	44 710	56 401	73 588	8786	12 822	17 316	266,32	21 567
%	100,0	10,7	1,7	3,9	1,8	14,0	17,6	23,0	2,7	4,0	8,3	8,3	6,7

Примечание. А — абсолютное число больных; % — удельный вес случаев отдельных учетных форм болезней в общей сумме больных, исключая ОРВИ и грипп.

Как следует из данных табл. 2.6, во всех группах, за исключением взрослых, отмечается тенденция снижения ЭП заболеваемости. Но было бы грубой ошибкой только на основании этого факта делать вывод о снижении риска болезни К для большинства групп населения города N. Выявленная динамика ЭП может быть следствием различных ситуаций.

Если мы дополним табл. 2.6 абсолютными числами заболевших (табл. 2.7), то увидим, что число заболевших в группах детей не изменилось, тогда как среди взрослых число заболевших постепенно увеличивалось. Учитывая, что численность возрастных групп не изменялась (см. примечание к табл. 2.7), без расчета ИП можно сделать вывод о том, что риск болезни К постепенно увеличился только для взрослого населения города N. В результате каждый год увеличивалось число заболевших среди взрослых и на ту же величину возрастало общее число заболевших среди всего населения. Несмотря на то что абсолютное число больных в остальных группах не изме-

нялось, удельный вес заболевших детей постоянно снижался. Таким образом, снижение произошло не за счет уменьшения риска заболеть в этих группах, а из-за увеличения риска заболевания взрослых и, следовательно, увеличения общего числа заболеваний.

Таблица 2.6. Заболеваемость различных возрастных групп населения города N болезнью К в течение пяти условных лет (к заболеваемости всего населения, %)

Возрастные группы (годы)	Доля заболевших (Р)	Годы (условно)				
		1	2	3	4	5
0–2	%	25,0	23,8	22,7	21,7	19,2
3–6	%	20,0	19,0	18,2	17,4	15,4
7–14	%	15,0	14,3	13,6	13,0	11,5
15 и более	%	40,0	42,9	45,5	47,8	53,8
Всего	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание. Р — доля заболевших в каждой группе в общей сумме заболевших за год.

Таблица 2.7. Заболеваемость различных возрастных групп населения города N болезнью К в течение пяти условных лет (в абсолютных числах заболевших (А и в % к заболеваемости всего населения)

Возрастные группы (годы)	Абс. ч. и доля заболевших (Р)	Годы (условно)				
		1	2	3	4	5
0–2	А — %	25–25,0	25–23,8	25–22,7	25–21,7	25–19,2
3–6	А — %	20–20,0	20–19,0	20–18,2	20–17,4	20–15,4
7–14	А — %	15–15,0	15–14,3	15–13,6	15–13,0	15–11,5
15 и более	А — %	40–40,0	45–42,9	50–45,5	55–47,8	70–53,8
Всего	А — %	100–100,0	105–100,0	110–100,0	115–100,0	130–100,0

Примечание. Численность контингентов по годам не изменялась.

Сравнительная характеристика интенсивных и экстенсивных показателей

Приведем сводные сравнительные характеристики свойств и возможностей ИП и ЭП заболеваемости.

1. ИП отражают частоту заболеваний, риск заболеть в определенной группе населения и долю больных среди всего населения этой

группы. ЭП измеряют удельный вес (вклад, долю) больных одной группы в общем числе больных, относящихся к определенным структурным распределениям.

2. ИП могут измерять заболеваемость в одной или нескольких группах населения. ЭП не используют для измерения заболеваемости в отдельно выбранной группе.

3. ИП отдельной группы статистически не зависят от частоты заболеваний в других группах населения. Изменение риска заболеть в любой группе статистически не изменяет частоту заболеваний в других группах. ЭП отдельной группы статистически зависят от величин ЭП других групп больных, входящих в данное структурное распределение.

4. ИП различных групп населения не используют для оценки вклада этих групп в общую заболеваемость. ЭП различных групп нельзя применять для количественной оценки частоты заболеваний и риска заболеть в этих группах.

5. ИП, выявляя частоту заболеваний и риск заболеть в разных группах населения, позволяют делать выводы об активности и/или наборе причин, определяющих риск возникновения и распространения болезни. ЭП выявляют только долю больных в одной группе в общей сумме больных и не предназначены для поиска факторов риска.

6. ИП отдельной группы статистически не зависят от величины ЭП той же группы. Высокие ИП какой-либо группы не обязательно сочетаются с высокими ЭП той же группы. При одинаковом риске заболеть в разных группах доля больных зависит от численности этих групп. Вместе с тем одинаковые ЭП могут быть в группах с разным риском заболеть, что также объясняется разной численностью этих групп.

7. Сочетание в каких-то группах высоких ИП и ЭП позволяет отнести их к так называемым эпидемиологически значимым группам населения, т.е. группам с высоким риском возникновения болезни и основным вкладом в общую заболеваемость населения. Снижение заболеваемости в таких группах обеспечит высокую эпидемиологическую эффективность проводимых мероприятий.

8. ИП позволяют выявлять динамические изменения частоты (риска) заболеваемости в каждой выделенной группе населения и делать выводы об изменении активности факторов риска. По динамике ЭП отдельной группы (за редким исключением) нельзя делать выводы о динамике факторов, определяющих заболеваемость в этой группе.

Показатели наглядности

Показатели наглядности позволяют представить ряд сравниваемых абсолютных величин или ИП и ЭП в легко воспринимаемом виде. Для этого одна из величин ряда (исходная величина) приравнивается к 100 (возможно любое число, равное 10^n), а остальные величины ряда пересчитываются по отношению к исходной. За исходную величину, как правило, принимается минимальная или максимальная величина из сравниваемого ряда.

Показатели наглядности позволяют абстрагироваться от фактических значений сравниваемых величин, но при этом более доступно иллюстрируют различия между ними и возможную тенденцию их изменения. Чаще всего показатели наглядности используют для отображения различий показателей заболеваемости в группах населения, выделенных по признаку лица и/или места.

Таблица 2.8. Заболеваемость эпидемическим паротитом в различных группах населения города N в 2000 г.

Контингент	Показатель заболеваемости, $\text{‰}/\text{0000}$	Показатель наглядности
Неорганизованные дети до 2 лет	108,5	15,7
Неорганизованные дети 3–6 лет	315,0	45,5
Организованные дети до 2 лет	191,9	27,7
Организованные дети 3–6 лет	151,0	21,8
Школьники	692,9	100,0
Взрослые	125,0	18,0
Всего	189,8	27,4

Из таблицы 2.8 следует, что показатели наглядности, сохранив фактическое соотношение величин, более доступно демонстрируют различия в частоте заболеваний эпидемическим паротитом в различных группах населения города N в 2000 г.

Представление эпидемиологических данных

Представление эпидемиологических данных предусматривает целенаправленные и разнообразные действия по оформлению эпидемиологических данных. Организация эпидемиологических данных предусматривает: составление таблиц; построение диаграмм.

В описательной эпидемиологии правильно построенные таблицы и диаграммы позволяют в кажущемся беспорядке цифр выявить и описать различные проявления динамики и структуры заболеваемости, первоначально скрытые в этих цифрах. Без использования таблиц и диаграмм невозможна логическая обработка эпидемиологических данных и выдвижение гипотез о факторах риска. Кроме того, таблицы и диаграммы необходимы, чтобы в доходчивой форме отразить результаты исследований и донести их до заинтересованных лиц.

Таблицы

Таблица — перечень данных, приведенных в определенную систему и разнесенных по графам — колонкам и строкам. Всесторонняя характеристика требований, предъявляемых к таблицам, может быть выражена термином «самообъясняющая, самодостаточная таблица». Это значит, что любая таблица, изъятая из текста, обязана передать ту же информацию, что и в сочетании со связанным с ней текстом.

Требования, предъявляемые к оформлению таблиц:

- таблица должна иметь порядковый номер, четкий заголовок, отражающий диагноз, признаки времени, места возникновения заболеваний и признаки лица;
- в названии таблицы или непосредственно в ней должны быть обозначены единицы измерения признака по строкам и колонкам;
- в таблицах должно быть подлежащее и сказуемое. Эпидемиологическое подлежащее — это основной группировочный признак заболеваемости (это то, о чем говорится в таблице), его обычно располагают по строкам таблицы. Эпидемиологическое сказуемое — это те группировочные признаки, которые детализируют подлежащее, эти признаки обычно располагают по колонкам таблицы;
- там, где это возможно, по строкам и колонкам должны быть проставлены суммы;
- при необходимости таблица заканчивается примечанием, состоящим из дополнительных разъяснений, облегчающих восприятие таблицы;
- если таблица или ее часть заимствованы, следует указать источник информации.

По особенностям группировки различают простые, групповые и комбинационные (сложные) таблицы.

- **Простые таблицы**, или таблицы с одной переменной. В них группируют лишь подлежащее (строки), т.е. одну переменную. Такой

переменной может быть признак времени, места или лица. В простой таблице может быть несколько столбцов, отражающих абсолютные числа и соответствующие им относительные величины.

- **Групповые таблицы**, или таблицы с двумя переменными. Данные группируют по признакам, представленным и в подлежащем (строки), и в сказуемом (столбцы). В сказуемом может быть одновременно несколько признаков, например пол, возраст, профессия, место жительства и т.д. При этом каждый такой признак (в столбце) сочетается с подлежащим (в строке) только попарно. Такие таблицы в зарубежных изданиях называют таблицами сопряженности (сопряженных) признаков.
- **Комбинационные таблицы**. Данные сочетают по трем группировочным признакам и более. Такие таблицы труднее воспринимаются, поэтому их, как правило, используют только на стадии сбора и первичной обработки информации. Их также называют разработочными или рабочими таблицами.

Диаграммы

Диаграммы — обязательный элемент оформления эпидемиологических данных. В эпидемиологии применяют различные виды диаграмм:

- линейные;
- столбиковые;
- круговые;
- картограммы;
- картодиаграммы (сочетания различных видов диаграмм).

Большинство диаграмм легко строятся, хорошо запоминаются, но вместе с тем таят в себе возможность неправильного прочтения. Случайно или преднамеренно неправильно построенные диаграммы способны у неподготовленной аудитории создать ошибочное представление о проявлениях заболеваемости.

Особенности оформления диаграмм:

- диаграмма должна иметь порядковый номер, четкий заголовок, отражающий диагноз, признаки времени, места возникновения заболеваний, признаки лица и единицы измерения признака;
- оси диаграмм должны иметь обозначения признаков. На вертикальной оси (в ленточных столбиковых диаграммах на горизонтальной оси) указывается цена деления масштабного отрезка и размерность признака;

- площадь диаграммы может заполняться дополнительными данными, помогающими ее прочтению;
- при необходимости диаграмма заканчивается примечанием, состоящим из дополнительных разъяснений, облегчающих ее восприятие;
- если диаграмма заимствована, следует указать источник информации.

Компьютерные технологии значительно упростили процесс построения диаграмм и разнообразили способы графического отображения эпидемиологических данных. Однако не следует увлекаться возможностями компьютерной графики и в погоне за красочностью диаграммы перегружать ее элементами, затрудняющими ее прочтение.

Линейные диаграммы

Линейные диаграммы (графики) отображают количественные данные в системе двух прямоугольных координат — оси X (горизонтальная ось) и оси Y (вертикальная ось). При этом линейные диаграммы в эпидемиологии необходимы для отображения динамики заболеваемости, ее изменения во времени.

Для построения графиков применяют три типа шкал: арифметическую, логарифмическую и временную (шкалу времени).

Отличительные признаки арифметической шкалы (рис. 2.2):

- одинаковая длина всех основных масштабных отрезков (делений);

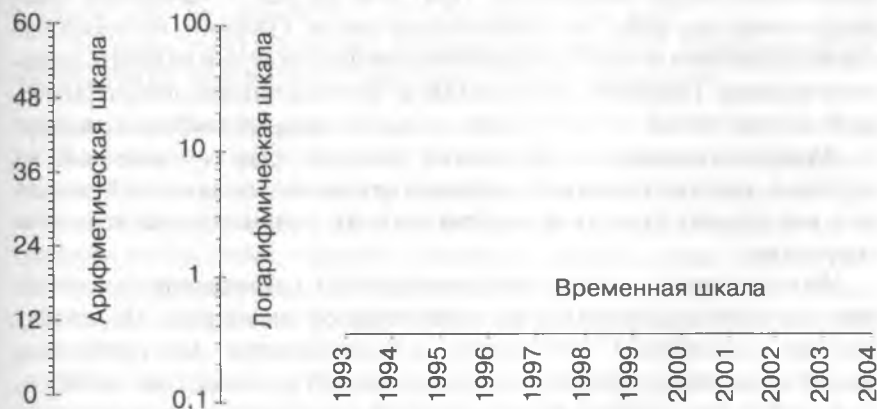


Рис. 2.2. Типы шкал

- одинаковая длина всех промежуточных масштабных отрезков;
 - значение каждого последующего основного масштабного отрезка отличается от предыдущего на величину цены деления. Цена деления любого основного отрезка соответствует цифре представленной у первого основного отрезка (на рис. 2.1 цена деления основного отрезка арифметической шкалы равна 12);
 - начинается шкала в большинстве случаев со значения 0 (ноль).
- Отличительные признаки логарифмической шкалы (см. рис. 2.2):
- одинаковая длина всех основных масштабных отрезков (делений);
 - различная длина всех промежуточных масштабных отрезков в пределах одного основного масштабного отрезка. Длина промежуточных делений постепенно уменьшается от начала основного отрезка к его концу. При этом вся «насечка» промежуточных делений в разных основных отрезках остается одинаковой;
 - цена каждого основного деления составляет 10 в степени « n » (10^n), поэтому значение каждого последующего основного масштабного отрезка отличается от предыдущего в 10 раз (если нет разрывов шкалы);
 - начинаться шкала может с любого значения 10^n .

Временная шкала (см. рис. 2.2) похожа на арифметическую, но на ней отсутствуют промежуточные деления.

При построении графиков ось X используется чаще всего для обозначения времени, а ось Y отражает показатели заболеваемости или абсолютные числа заболевших. При этом на ось Y наносится чаще арифметическая, реже логарифмическая шкала. Графики, построенные с использованием по оси Y арифметической шкалы, будем называть арифметическими. Графики, построенные с использованием логарифмической шкалы только по оси Y , будем называть полулогарифмическими.

Линейные диаграммы позволяют наглядно (что и определило их широкое распространение) отразить различие показателей одной или нескольких кривых и особенности их динамики, но не всегда корректно.

Интерполяция — отыскание неизвестных промежуточных значений какой-либо величины по известным ее значениям. Поскольку годовые (месячные) показатели заболеваемости кумулятивные (накопление абсолютного числа заболеваний к концу года, месяца), то в любой промежуток времени внутри года (например, в середине года), заболеваемость не может быть выше, чем в конце этого года.

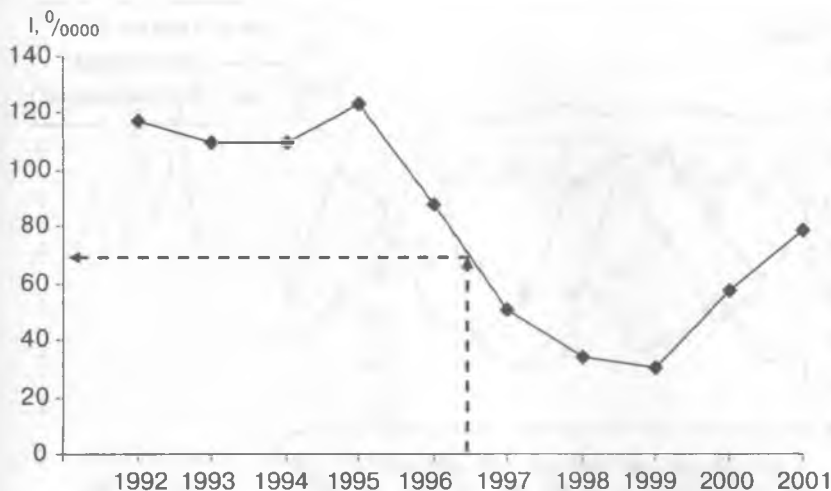


Рис. 2.3. Заболеваемость населения РФ гепатитом А в 1992–2001 гг.

Казалось бы, технически легко оценить заболеваемость туберкулезом в середине 1997 г. (см. рис. 2.3), проведя соответствующие вертикальные и горизонтальные линии и сняв значение заболеваемости с оси Y. При этом мы получим цифру приблизительно 70‰ , однако при этом получается абсурдная ситуация: в середине 1997 г. интерполируемый показатель заболеваемости (70‰) оказывается выше, чем в конце того же года ($50,4\text{‰}$), чего быть не может.

Учитывая кумулятивный характер показателей заболеваемости, их динамику правильнее отображать в виде гистограмм.

Арифметические графики

Наиболее распространенная разновидность линейных диаграмм, иллюстрирующих особенности распределения заболеваемости во времени, например по годам, месяцам, неделям или дням. Арифметические графики всегда демонстративно передают разницу между показателями одной кривой (см. рис. 2.3) и разницу показателей нескольких кривых, если различия уровней заболеваемости не различаются в 100 раз и более (рис. 2.4).

Общее правило построения арифметических графиков — длина графика (площади диаграммы) по горизонтали должна быть несколько больше длины графика по вертикали. Однако как бы ни наруша-

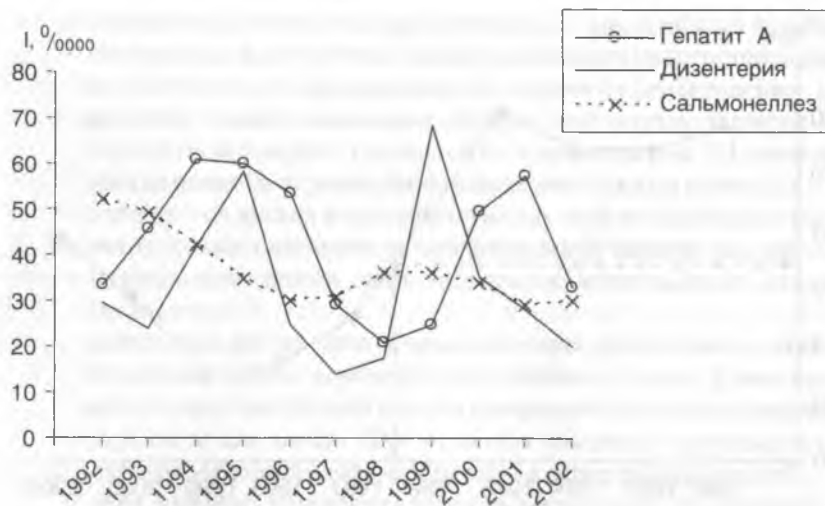


Рис. 2.4. Заболеваемость некоторыми болезнями населения Москвы в 1992–2002 гг.

лись правила построения таких графиков большие величины всегда располагаются выше меньших. Пересечение оси Y и оси X происходит в точке со значением 0 (ноль).

Если на графиках отсутствуют данные, позволяющие оценить достоверность различий показателей заболеваемости (это правило касается всех видов диаграмм), необходима осторожность в формулировании даже ориентировочных выводов об особенностях тенденции и колебаний заболеваемости. Это связано с тем, что в зависимости от соотношения размера арифметического графика по оси X и оси Y, кривые, построенные по одним и тем же данным, могут выглядеть по-разному (рис. 2.5, 2.6).

Диаграммы, показанные на рис. 2.5, отражают динамику годовых показателей и построены по одним и тем же данным. Однако рис. 2.5 а в отличие от рис. 2.5 б создает впечатление более выраженных колебаний годовых показателей заболеваемости клещевым энцефалитом населения РФ в период 1992–2001 гг.

Рисунки 2.6 а и 2.6 б также построены по одним месячным показателям, но они создают разное и ложное представление об особенностях внутригодовой динамики заболеваемости бактериальной дизентерией населения города В в 2000 г.

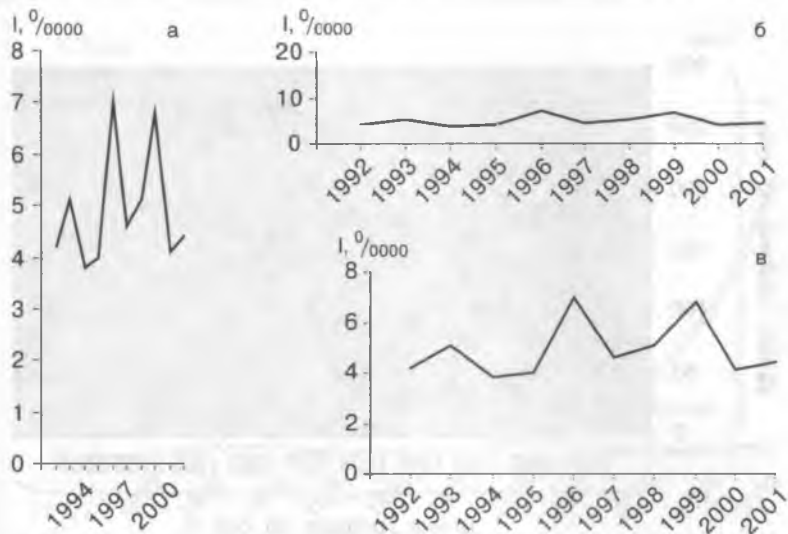


Рис 2.5. Заболеваемость клещевым энцефалитом населения РФ в 1992–2001 гг. (а–в)

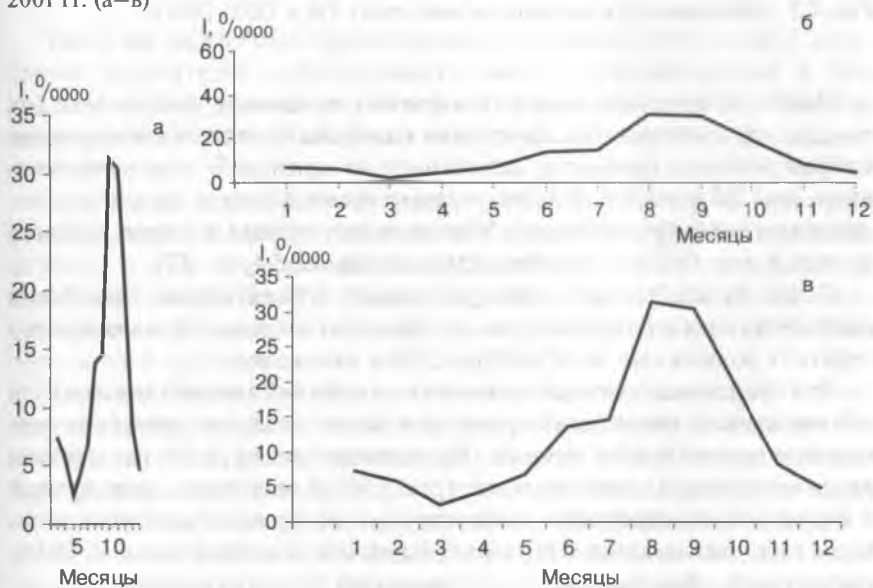


Рис 2.6. Заболеваемость бактериальной дизентерией населения города В в 2000 г. (а–в)

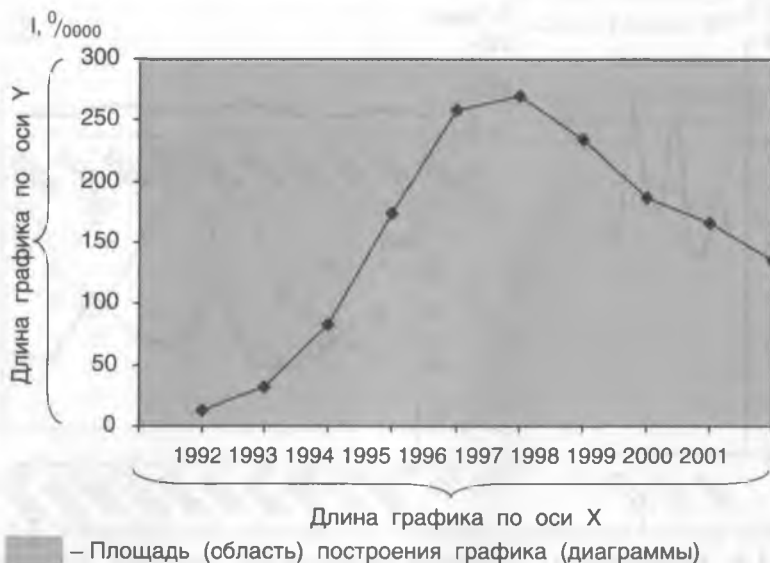


Рис. 2.7. Заболеваемость сифилисом населения РФ в 1992–2001 гг.

Наиболее оптимальным для изучения динамики показателей (их тенденции, наличия или отсутствия колебаний) является построение арифметических графиков, основанное на принципе «золотого сечения»; рис. 2.5 в и 2.6 в. Согласно этому правилу длина графика (площади его построения) по оси Y должна относиться к длине графика по оси X как $1:\sqrt{2}$ или приблизительно как 1:1,5 (рис. 2.7).

Такой прием значительно уменьшает субъективизм прочтения арифметических графиков, но не способен во всех случаях предотвратить возможные ошибки прочтения диаграмм.

Это прежде всего относится к оценке колебаний годовых показателей заболеваемости нескольких групп населения, когда на одном рисунке размещены хотя бы две кривые, образованные резко (в 100 раз и более) различающимися показателями (рис. 2.8). В результате для кривой с меньшими показателями резко нарушается правило «золотого сечения», она прижимается к горизонтальной оси и возможные колебания показателей заболеваемости могут оказаться неразличимыми.

Так, рисунок 2.8 создает ложное впечатление, что для взрослых, в отличие от детей, нехарактерны колебания заболеваемости краснухой.



Рис. 2.8. Заболеваемость краснухой детей до 14 лет и взрослых в Москве в 1992–2002 гг.

Такое же ошибочное представление о наличии (отсутствии) колебаний показателей заболеваемости может сформироваться и при анализе одной кривой, отражающей, например, резкое снижение заболеваемости после введения массовой плановой иммунизации населения (рис. 2.9).

Так, на рисунке 2.9 отчетливо видны два периода с настолько резко различающимися уровнями заболеваемости, что часть кривой, начиная с 1970 г., оказывается прижатой к оси X. При сравнении колебаний показателей в разные периоды может быть сделан ориентировочный вывод об относительно равномерном распределении показателей заболеваемости с 1970 по 2001 г.

Чтобы избежать возможных ошибочных выводов при изучении особенностей колебаний годовых показателей заболеваемости, необходимо выбрать оптимальный способ отображения табличных данных, который позволит проявить возможные колебания показателей заболеваемости в ситуациях, обозначенных на рис. 2.8 и 2.9. В таких случаях рекомендуют использовать дополнительную (вспомогательную) ось Y (она располагается в правой части графика) для одной из двух кривых (рис. 2.10) или части одной кривой (рис. 2.11).



Рис. 2.9. Заболеваемость коклюшем населения Российской Федерации в 1950–1998 гг.

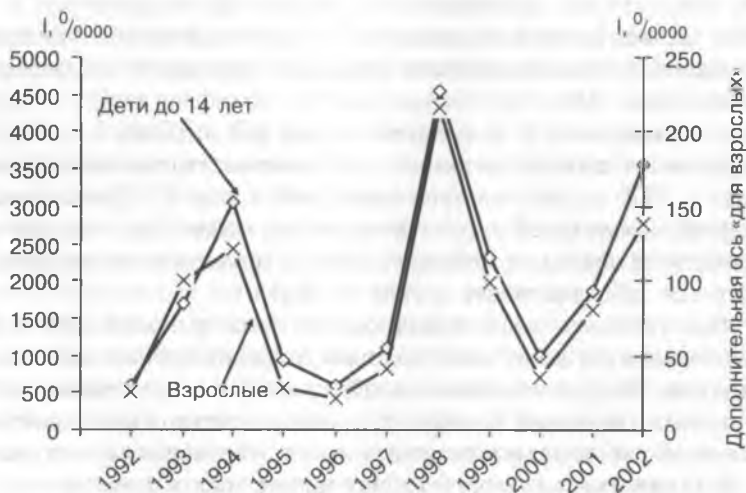


Рис. 2.10. Заболеваемость краснухой детей до 14 лет и взрослых в Москве в 1992–2002 гг.

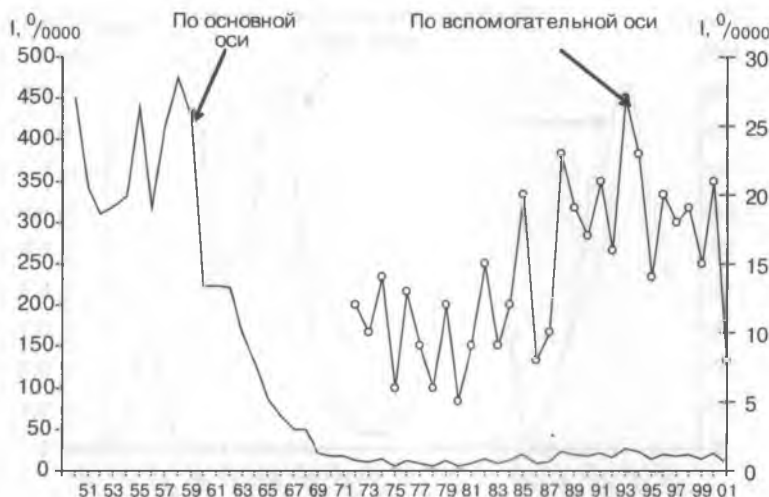


Рис. 2.11. Заболеваемость коклюшем населения РФ в 1953–2001 гг.

На представленном рис. 2.10 отчетливо видно (сравните с рис. 2.8), что и для детей, и для взрослых характерны выраженные колебания заболеваемости краснухой: кривые фактически повторяют друг друга, но на разных уровнях.

Дополнительная (вспомогательная) ось на рис. 2.11 позволяет увидеть, в отличие от рис. 2.9, что и для периода с 1970 по 2001 г., несмотря на значительно меньшую частоту заболеваний, характерны колебания заболеваемости коклюшем. Хотя, конечно, абсолютная разница показателей в периоды до и после введения вакцинации показателей существенно различается. До введения прививок заболеваемость коклюшем населения РФ в годы подъемов и спадов отличалась в сотнях случаев на 100 000 человек, а в поствакцинальном периоде колебания заболеваемости составляли лишь десятки случаев в той же размерности.

Конечно, если тщательно изучать рис. 2.11 только по основной оси, тоже можно увидеть особенности колебаний показателей. Однако иногда по арифметическому графику без вспомогательной оси правильные выводы сделать нельзя.

Анализ динамики кривой по дополнительной оси на рис. 2.12 позволяет увидеть, что и в периоде 1970–1990, несмотря на очень низкие показатели заболеваемости дифтерией, отмечаются их коле-



Рис. 2.12. Заболеваемость населения РФ дифтерией в 1953–2001 гг.

бания. Отчетливо видно, что формирование тенденции повышения заболеваемости дифтерией в РФ началось не в 1990–1991 гг., как это следует из анализа графика по основной оси, а еще в 1978 г., если изучать график по вспомогательной оси.

Возможный вариант отображения тех же данных — полулогарифмический график, но внешний вид кривой на нем (рис. 2.13) будет значительно отличаться от арифметического графика (см. рис. 2.12).

Для большей наглядности и получения точных выводов целесообразно по возможности на вертикальную ось диаграмм наносить цену деления в интенсивных показателях и одновременно соответствующие им значения абсолютных чисел заболеваний так, как это сделано на рис. 2.14. Нанесение на рис. 2.14 чисел заболевших позволяет понять, какое количество больных скрыто за незначительными интенсивными показателями заболеваемости брюшным тифом населения РФ в 1992–2002 гг.

Дополнительное нанесение на график чисел заболевших особенно важно, когда необходимо изучить динамику заболеваемости небольшой по численности группы населения. В таких случаях за значительными интенсивными показателями могут скрываться единичные случаи болезни, и незнание этого может привести к ошибочным эпидемиологическим выводам.

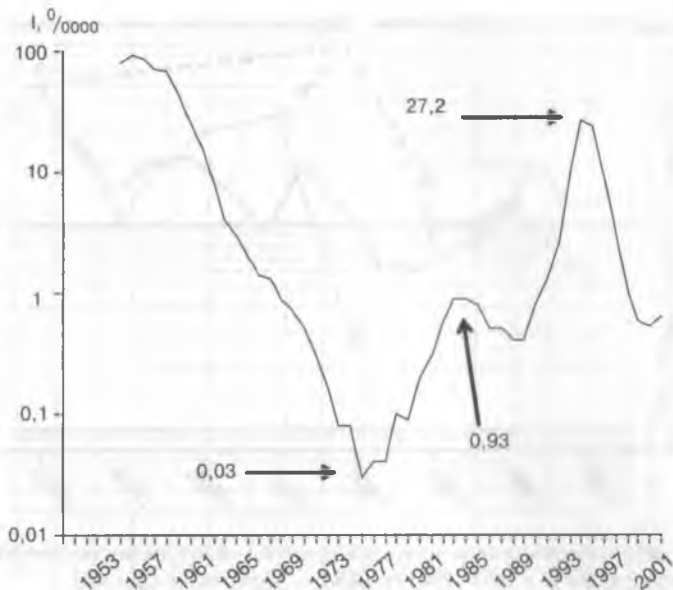


Рис. 2.13. Заболеваемость населения РФ дифтерией в 1953–2001 гг. (полулогарифмический график)

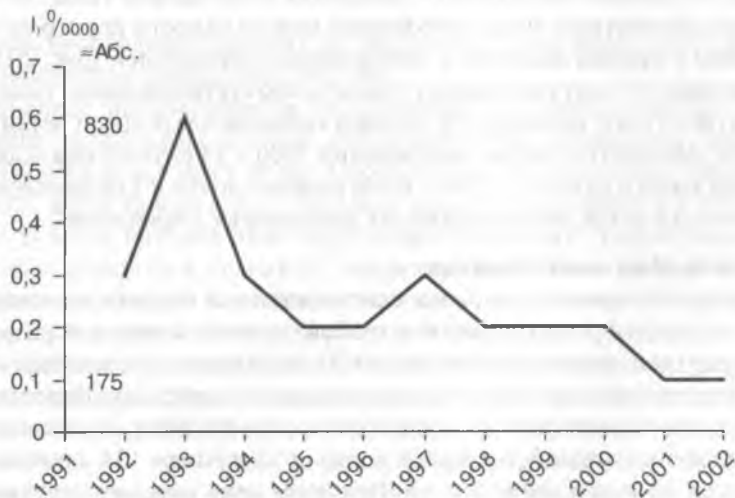


Рис. 2.14 Заболеваемость брюшным тифом населения РФ в 1992–2002 гг. (Абс. — число заболеваний)

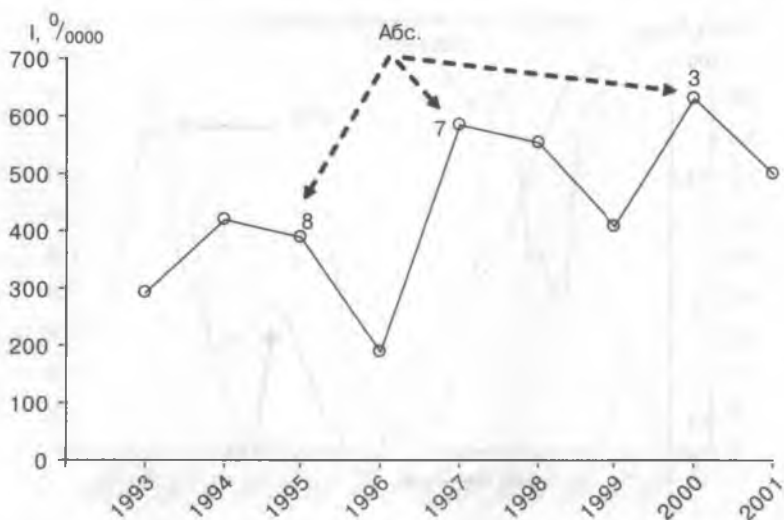


Рис. 2.15. Заболеваемость сальмонеллезом детей 3–6 лет, не посещающих детские учреждения города В, в 1993–2001 гг. (Абс. — число заболеваний)

Единственное ограничение применению этого метода — существенное изменение численности населения в изучаемые годы. В таких случаях абсолютные числа заболевших можно нанести непосредственно рядом с кривой динамики интенсивных показателей (рис. 2.15).

Рисунок 2.15 дает возможность понять, что «устрашающие» показатели соответствуют максимум 8 случаям сальмонеллеза среди детей этой группы. Абсолютное число заболеваний 2000 г. (3 случая) оказалось на графике выше 8 случаев в 1994 г. из-за резкого (почти в 3 раза) снижения численности детей, не посещающих дошкольные учреждения.

Полулогарифмические графики

При необходимости можно самостоятельно создать нестандартную логарифмическую шкалу с любой длиной основных разрядов. В стандартной шкале она составляет 10 см. В целом масштабная сетка полулогарифмического графика представлена на рис. 2.16. Пересечение оси X и оси Y, в отличие от арифметического графика, происходит не в точке со значением 0, а в любой точке со значением 10^n , например 0,1 или 1, или 10 и т.д. При этом цена каждого следующего основного деления обязательно возрастает в 10 раз.

Выбор значения первого основного деления и их общее количество определяются минимальными и максимальными показателями,

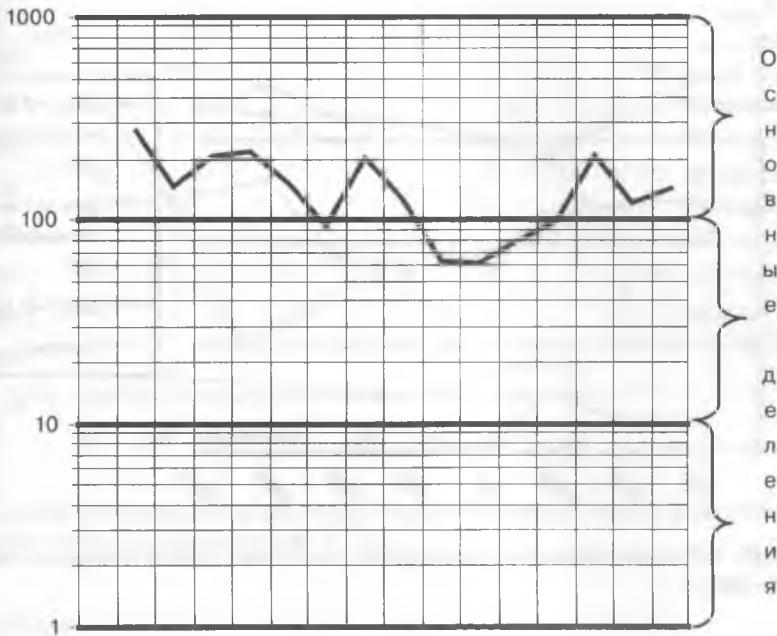


Рис. 2.16. Масштабная сетка полулогарифмического графика

которые необходимо отразить на диаграмме. Чаще всего число основных делений не превышает четырех.

Основное предназначение полулогарифмического графика — размещение нескольких кривых заболеваемости, показатели которых различаются более чем в 10 раз. Особенно важно применять такие диаграммы, когда показатели отдельных кривых различаются в 100 раз и более. В таких случаях один полулогарифмический график позволяет наглядно отразить и сравнить, например, различные уровни заболеваемости какой-либо болезнью нескольких групп населения (рис. 2.17) или заболеваемость населения разными болезнями (рис. 2.18).

На арифметических графиках в ситуациях существенного различия показателей разных кривых сделать корректные выводы о каких либо особенностях соотношения и динамики показателей кривых иной раз невозможно. На рисунке 2.19 кривая заболеваемости взрослых неразличима вообще, хотя этот график построен по данным рис. 2.17.

По рисунку 2.20 можно оценить динамику заболеваемости только гриппом, а об остальных 6 инфекциях можно сказать только, что уровень заболеваемости ими намного ниже, чем гриппом.

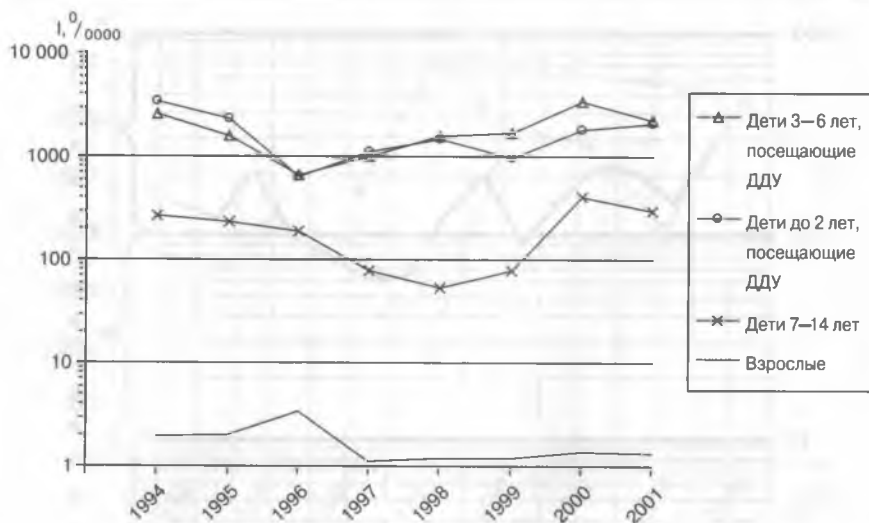


Рис. 2.17. Заболеваемость некоторых групп населения города В скарлатиной в 1994–2001 гг.

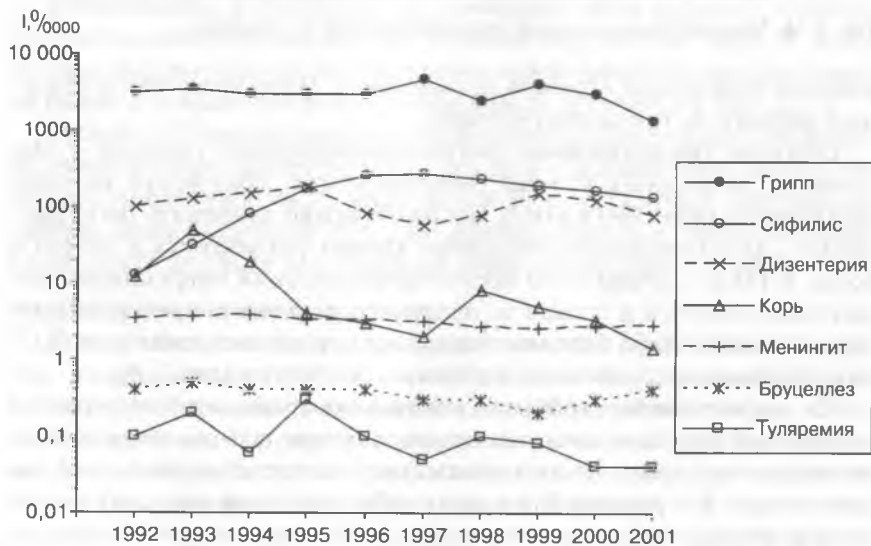


Рис. 2.18. Заболеваемость населения РФ некоторыми болезнями в 1992–2001 гг.

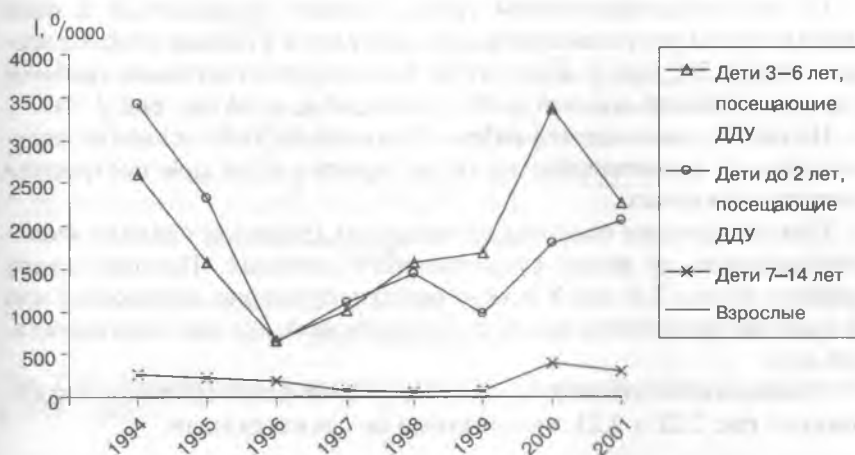


Рис. 2.19. Заболеваемость некоторых групп населения города В скарлатиной в 1994–2001 гг. (по данным рис. 2.17)

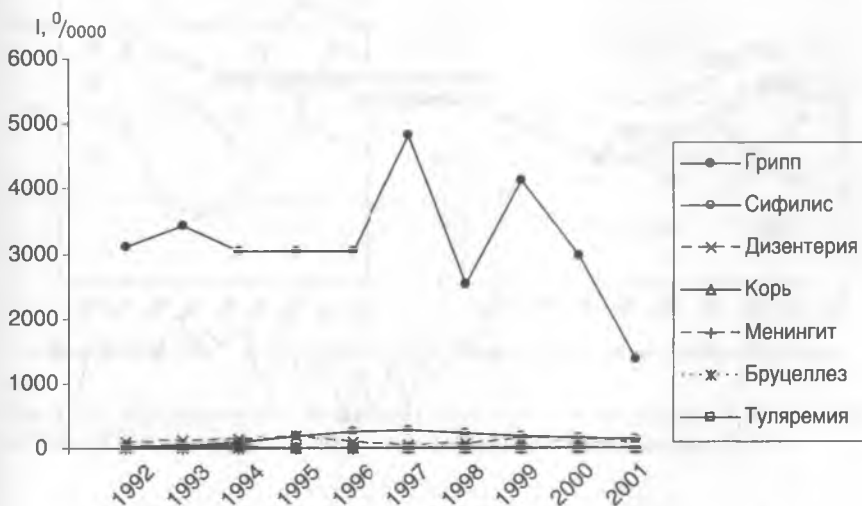


Рис. 2.20. Заболеваемость населения РФ некоторыми болезнями в 1992–2001 гг. (по данным рис. 2.17)

На полулогарифмическом графике может размещаться и одна кривая с резко различающимися показателями в разные отрезки времени (рис. 2.21), хотя в этом случае более предпочтительны графики с арифметической шкалой и дополнительной осью (см. рис. 2.11).

На оси Y можно делать разрыв, если какие-либо основные деления или их значительные части не используются при построении нескольких кривых.

При построении полулогарифмических графиков правило «золотого сечения» не имеет существенного значения. Поэтому длину графика по оси X и оси Y можно выбрать примерно одинаковой или (в пределах разумного) вытянуть по вертикальной или горизонтальной оси.

Объяснение этого свойства полулогарифмических графиков иллюстрируют рис. 2.22 и 2.23, построенные по одним данным.



Рис. 2.21. Заболеваемость населения РФ коклюшем в 1953–2001 гг.

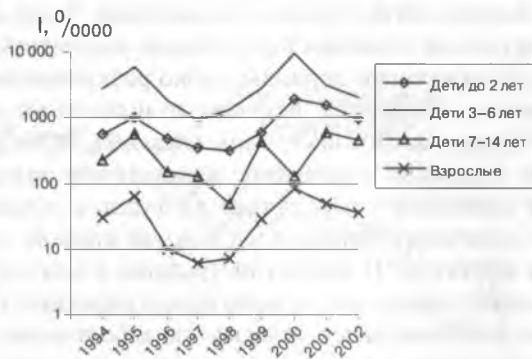


Рис. 2.22. Заболеваемость различных групп населения города В красной в 1994–2002 гг.

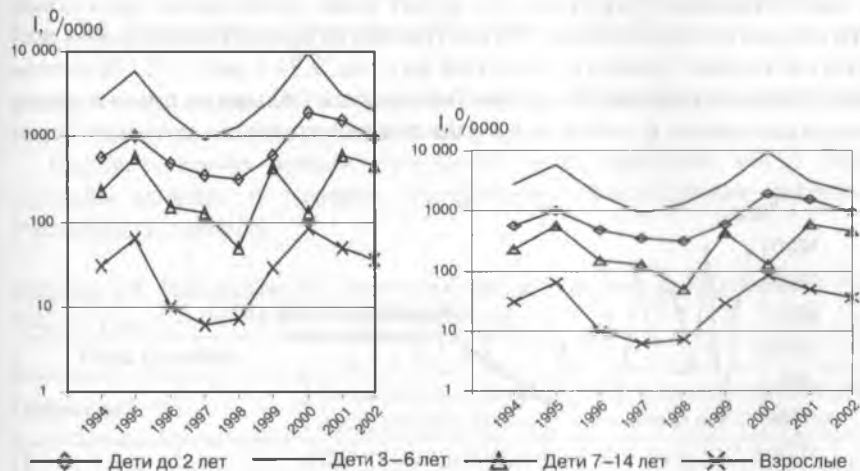


Рис. 2.23. Заболеваемость различных групп населения города В красной в 1994–2002 гг. Площади диаграмм изменены относительно рис. 2.22

Сравнение арифметических и полулогарифмических графиков

Отсутствие достаточного опыта и внимания при прочтении арифметических и полулогарифмических графиков создает почву для ошибочных выводов об особенностях динамики, главным образом об

особенностях колебаний изучаемых показателей. Чаще всего ошибки допускают при оценке наличия (отсутствия) колебаний показателей одной кривой, отражающей периоды, резко различающиеся по уровню заболеваемости. Например, периоды до и после введения плановой массовой иммунизации населения (рис. 2.21, 2.24, 2.25).

Выявляя и оценивая колебание показателей важно помнить, что графики в арифметической шкале наглядно и объективно отражают разницу колебаний показателей каждой кривой, т.е. насколько изменилась их величина. И напротив, графики в полулогарифмической шкале создают ложное визуальное представление о том, насколько изменились колеблющиеся показатели заболеваемости, в то же время объективно отражают, во сколько раз снизилась (повысилась) заболеваемость в сравниваемые годы.

Именно из-за этого внешний вид кривой, построенной по одним данным, на диаграммах с использованием арифметической и полулогарифмической шкалы может резко различаться настолько, что создается впечатление, что диаграммы отражают совершенно разную ситуацию. Сравните внешний вид рис. 2.24 с рис. 2.25. Различия внешнего вида кривых будут тем больше, чем больше различия между максимальными и минимальными показателями по которым стро-



Рис. 2.24. Заболеваемость населения РФ корью в 1953–2001 гг.



Рис. 2.25. Заболеваемость населения РФ корью в 1953–2001 гг.

ится данная кривая. Это положение хорошо иллюстрирует сравнение рис. 2.11 (кривая по основной шкале) с рис. 2.12.

Соответственно разному внешнему виду графиков могут быть сделаны разные и нередко ошибочные описательные выводы. Рассмотрим пример.

Таблица 2.9. Заболеваемость населения города Н болезнью К (условные данные, $I, \text{ }^0/\text{ }_{0000}$ — округлены до целых величин)

Годы (условно)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Периоды	До введения плановой массовой вакцинации						После введения плановой массовой вакцинации					
I	800	400	800	400	800	400	30	15	30	15	30	15
Разница показателей	400		400		400		15		15		15	
Отношение показателей	2		2		2		2		2		2	

По данным табл. 2.9, разница сравниваемых показателей в разные периоды существенна (400 и $15^0/\text{ }_{0000}$ соответственно). Поэтому на арифметическом графике (рис. 2.26 а) отрезки кривых в первом и втором периодах имеют разную длину и даже создается впечатление, что во втором периоде практически не отмечается колебаний показателей.

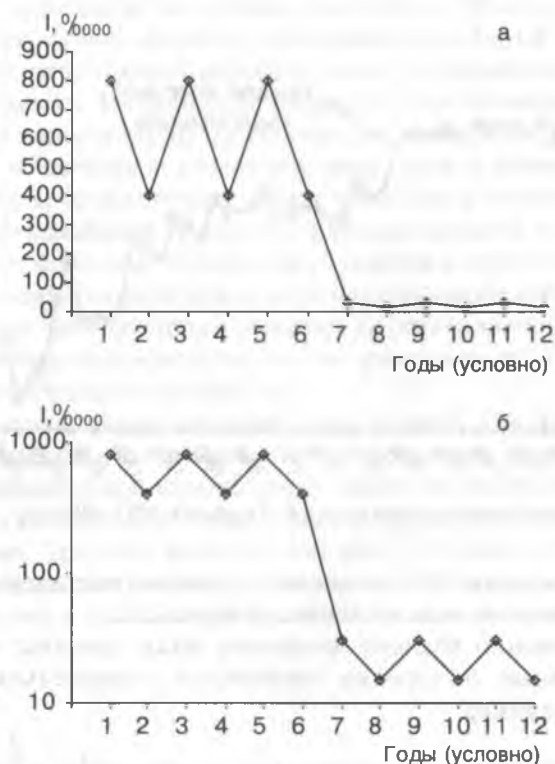


Рис. 2.26. Заболеваемость населения города Н болезнью К (по данным табл. 2.9) (а, б)

Отношение сравниваемых показателей одинаково (2 раза), и поэтому, несмотря на выраженное абсолютное различие показателей в разных периодах, в тех же периодах отрезки кривых на полулогарифмическом графике одинаковой длины (рис. 2.26 б). Такой внешний вид графика может привести к совершенно другому выводу о том, что, несмотря на резкое снижение заболеваемости, в двух сравниваемых периодах отмечаются однотипные колебания показателей заболеваемости населения города Н болезнью К. Однако вывод «однотипные колебания» обязательно требует уточнения, поскольку под однотипностью в данном случае понимается одинаковое отношение, а не разница показателей. В противном случае вывод «однотипные

колебания» может быть расценен как колебания, имеющие одинаковую амплитуду, так как большинство проявлений оценивается по разности показателей.

Другой пример.

Таблица 2.10. Заболеваемость населения города Н болезнью П (условные данные, I, ‰ — округлены до целых величин)

Годы (условно)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Периоды	До введения плановой массовой вакцинации						После введения плановой массовой вакцинации					
I	9000	8500	9000	8500	9000	8500	600	100	600	100	600	100
Разница показателей	500		500		500		500		500		500	
Отношение показателей	1,1		1,1		1,1		6		6		6	

В отличие от данных табл. 2.9, в табл. 2.10 разница сравниваемых показателей в двух периодах одинакова ($500‰$), а отношение тех же показателей в этих периодах различается почти в 6 раз. Соответственно различается внешний вид арифметического и полупологарифмического графиков.

На рисунке 2.27 а отрезки между сравниваемыми показателями в двух периодах одинаковой длины, что отражает одинаковую разницу показателей. Следовательно, можно сделать ориентировочный вывод о том, что, несмотря на резкое снижение, и до, и после вакцинации колебания заболеваемости однотипны.

Отметим, что на рис. 2.27 б внешний вид кривой настолько изменился, что это может привести к неверному выводу об отсутствии колебаний показателей до введения вакцинации и появлении выраженных колебаний показателей заболеваемости населения города Н болезнью П в поствакцинальном периоде.

Еще сложнее анализ реальных данных одной кривой, когда в разные периоды показатели заболеваемости резко различаются и, кроме того, во втором периоде есть тенденция к снижению (повышению) заболеваемости и постоянному изменению как разницы, так и отношения показателей.

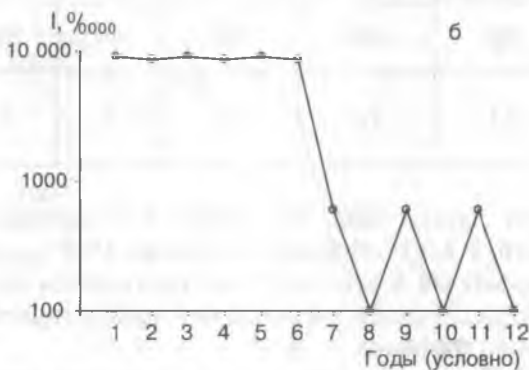
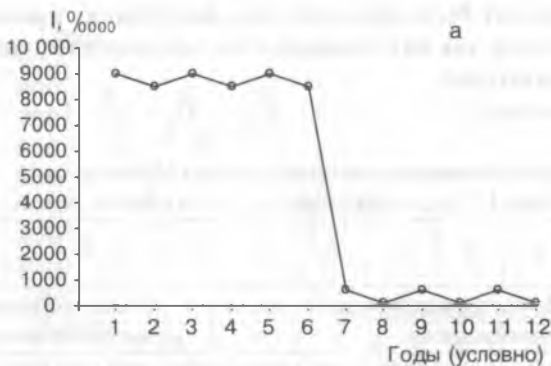


Рис. 2.27. Заболеваемость населения города Н болезнью П (по данным табл. 2.10) (а, б)

При изучении полулогарифмических графиков, сравнивая длину отрезков кривой за одинаковые интервалы времени, ошибочно (так как чаще используется арифметическая шкала) делают такие же выводы, как и по графикам в арифметической шкале. Но и анализ арифметического графика, как было показано ранее, тоже может привести к некорректным выводам.

Какой же тип графиков лучше? Универсальных графиков, применимых для реализации всех целей анализа, не существует. Возможности арифметического и полулогарифмического графиков зависят от целей и тех данных, которые предстоит отразить.

Арифметический график следует использовать, когда отсутствует существенное различие показателей заболеваемости одной или нескольких кривых. В таких случаях график корректно отражает особенности динамики и структуры показателей заболеваемости. В ситуациях, когда показатели существенно различаются, правильные выводы поможет сделать дополнительная шкала.

Полулогарифмический график незаменим, когда необходимо на одном рисунке разместить несколько кривых, существенно различающихся по показателям заболеваемости. В таком случае один график позволяет наглядно отразить положение кривых заболеваемости относительно друг друга, как бы существенно ни различались их показатели. Он же чаще всего позволяет в таких случаях оценить синхронность (асинхронность) колебаний показателей нескольких кривых. Вместе с тем такой график не позволяет правильно оценить наличие колебаний на отдельных участках одной или нескольких кривых, построенных по резко различающимся (внутри каждой кривой) показателям заболеваемости. Полулогарифмический график также необходим, когда наглядно необходимо отобразить не разницу, а отношение показателей заболеваемости.

Столбиковые (столбчатые) диаграммы

Существуют разные виды столбиковых диаграмм, общей чертой которых является изображение признака в виде плоского или объемного столбика. Как и графики, столбчатые диаграммы должны иметь вертикальную и горизонтальную оси с необходимыми обозначениями. Высота столбиков соответствует величине признака с учетом масштаба диаграммы. Ширина столбиков одной диаграммы должна быть одинаковой, а их расположение — вертикальным, но может быть и горизонтальным.

В эпидемиологических исследованиях применяют две разновидности столбиковых диаграмм — гистограммы и дискретные диаграммы.

Гистограммы

Гистограмма — столбиковая диаграмма, отражающая распределение величин одного непрерывно изменяющегося группировочного признака (переменной). Поскольку главной непрерывной переменной является время, гистограммы в эпидемиологии нужны для изучения движения заболеваемости с учетом выбранных интервалов времени (годы, месяцы, недели, дни и часы). Величина заболеваемости выражается абсолютным числом заболеваний или интенсивным показателем.

Так как время непрерывно, столбики в гистограмме могут располагаться слитно, без пропусков. Учитывая кумулятивную природу показателей заболеваемости, гистограммы более корректно, чем линейные диаграммы, отображают динамику годовых (месячных) и любых других показателей за какой-то период времени. Вместе с тем гистограммы менее наглядны и привычны для широкого круга специалистов, чем линейные графики, поэтому для устранения этого недостатка часто на одном рисунке совмещают и гистограмму, и линейную диаграмму (рис. 2.28).

Нередко гистограммы строят с разрывом столбцов (рис. 2.29), и тогда они выглядят как дискретные диаграммы.

При расследовании вспышек болезней гистограммы строят по дням, и столбцы состоят из квадратиков. Каждый из них соответствует определенному и, как правило, небольшому (1–5) числу случаев болезни (рис. 2.30).

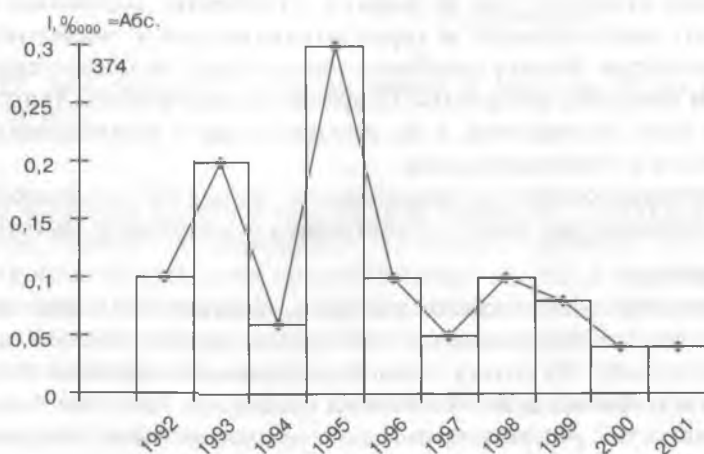


Рис. 2.28. Заболеваемость населения РФ туляремией в 1992–2001 гг. (Абс. — число заболевших)

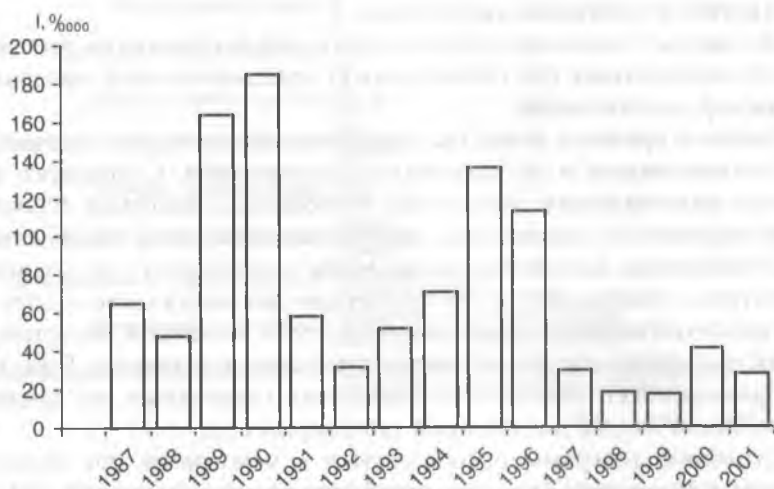


Рис. 2.29. Заболеваемость населения города В гепатитом А в 1987–2001 гг.



Рис. 2.30. Распределение случаев острых кишечных инфекций и брюшного тифа в поселке Б в феврале 1960 г.

Дискретные столбковые диаграммы

Дискретные диаграммы предназначены для отображения распределений независимых (не непрерывных) группировочных признаков, например контингентов.

Значение признака может быть выражено абсолютными величинами или интенсивными и экстенсивными показателями. Существуют различные разновидности дискретных столбковых диаграмм (простые, комбинированные, наложенные, процентные, диаграммы отклонения).

Столбковые дискретные диаграммы незаменимы при изучении структуры заболеваемости. Их применяют для наглядного отображения различий величин заболеваемости групп населения, выделенных по индивидуальным и/или территориальным признакам. При этом диаграммы могут строиться по показателям отдельных лет, средним и прогностическим показателям заболеваемости.

Столбики диаграмм располагаются с некоторым (по желанию автора) интервалом. Ширина столбиков одной диаграммы должна быть одинаковой, высота определяется величиной отображаемого признака, с учетом принятой цены деления

Столбики могут располагаться вертикально (рис. 2.31) или горизонтально (рис. 2.32), такая диаграмма называется ленточной столбковой диаграммой. Ее преимущество в возможности использовать

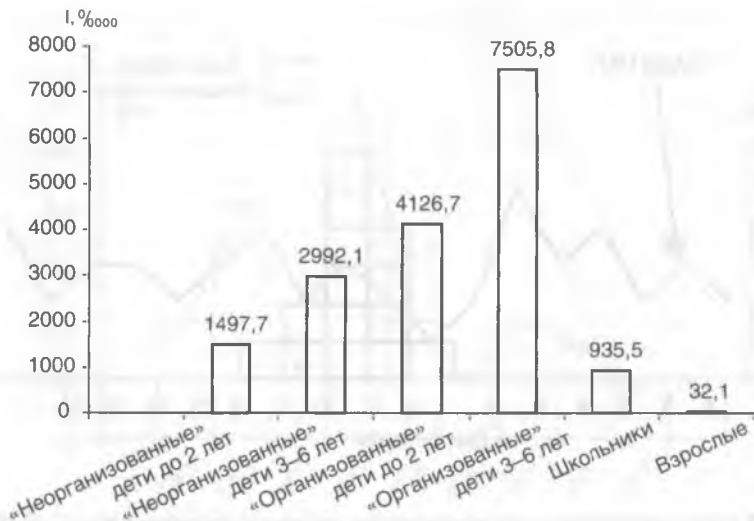


Рис. 2.31. Заболеваемость различных контингентов населения города В ветряной оспой в 2000 г.

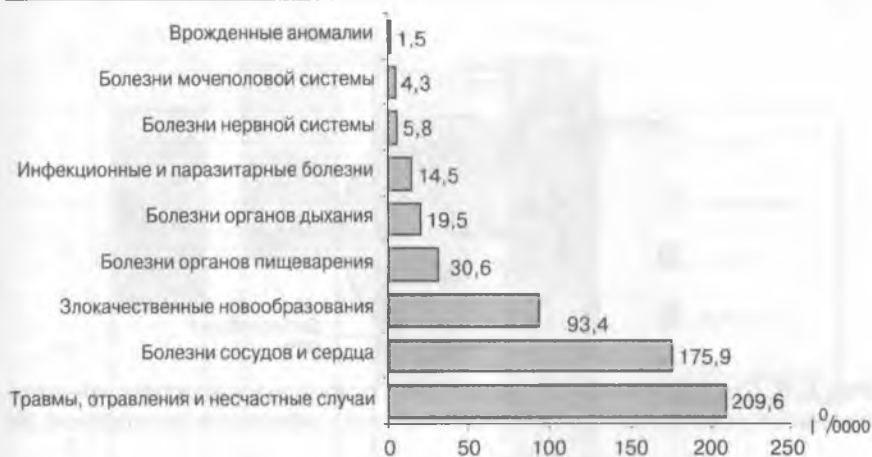


Рис. 2.32. Некоторые причины смертности взрослых в Москве в 1998 г.

высоту листа, а следовательно, можно сравнивать большее число переменных.

Круговые (секторные) диаграммы

Круговые диаграммы применяют для изучения структуры различных распределений заболеваемости.

Диаграммы этого вида представлены в виде круга, разбитого на секторы, величина которых отражает удельный вес (вклад) каждой структурной части данного распределения (рис. 2.33). Таким образом, значение признака в круговых диаграммах измеряют в экстенсивных показателях, выраженных в процентах, реже в долях единицы. Вся площадь круговой диаграммы, принимается за 100%, 1% — соответствует $3,60^\circ$ окружности.

Более наглядна объемные разрезанные круговые диаграммы, особенно в тех случаях, когда количество переменных более пяти и некоторые из них по величине резко отличаются от других (рис. 2.34).

Круговые диаграммы очень удобны для демонстрации особенностей структуры заболеваемости, так как легко воспринимаются и запоминаются. Их существенный недостаток — отсутствие возможности наглядно отразить достоверность различий вкладов каждой составляющей диаграммы.



Рис. 2.33. Структура больных скарлатиной, относящихся к различным группам населения города В в 2000 г. (к общему числу заболевших скарлатиной, %)



Рис.2.34. Структура детей до 14 лет, заболевших инфекциями дыхательный путей, исключая грипп и ОРВИ, в Москве в 2002 г. (от общего числа случаев указанных инфекций, %)

Дискретные процентные столбиковые диаграммы

Для отражения структуры вместо круговой диаграммы можно применить столбиковую, где размер столбца, выбираемый произвольно, принимается за 100 или 1 (рис. 2.35).

Такой тип диаграмм особенно удобен для отображения структуры нескольких распределений одного явления, например структуры заболевших по выбранным видам патологии в различных возрастных или различных территориальных, профессиональных и других группах.

Для каждого распределения выделяют отдельные столбики, ширина и высота которых должна быть одинаковой. Также одинаковым

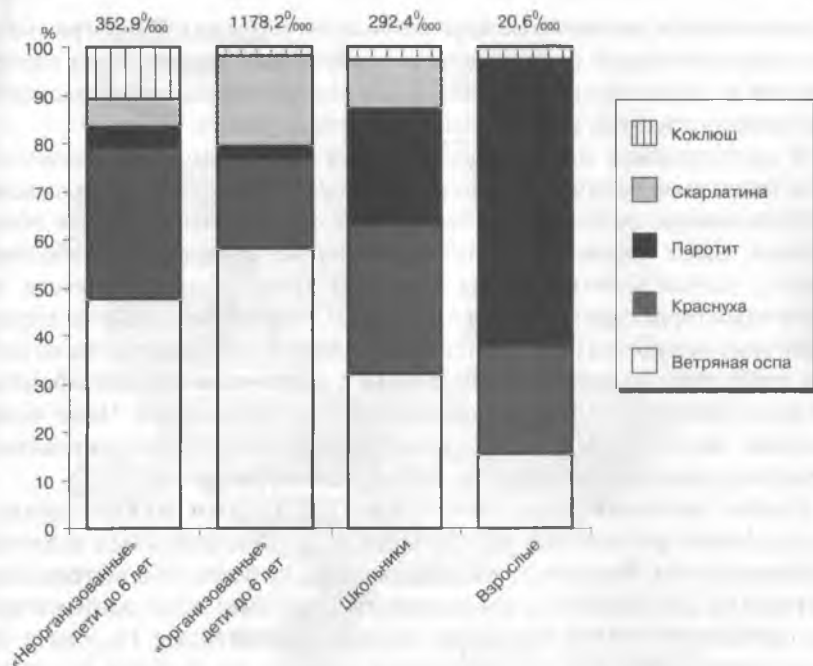


Рис. 2.35. Структура заболеваемости по пяти детским инфекциям в различных группах населения города В в 2000 г. (к суммарному показателю заболеваемости каждой группы указанными инфекциями, %)

для всех должен быть набор структурных признаков (составляющих) изучаемого явления. При этом в некоторых столбцах какой-то признак может отсутствовать, так как его величина в этом распределении может быть равна нулю.

Составляющие представляют проценты целого столбца и наглядно отражают вклад каждого структурного признака в изучаемое явление в данном распределении. Поскольку значения составляющих не зависят от размера всего явления, сверху каждого столбика следует указать его величину в абсолютных или интенсивных величинах.

Картограммы

Картограмма — это географическая карта или подобная ей схема, на которой при помощи графических символов отображают проявления

заболеваемости, выявленные на различных территориях. Картограмма — это дополнительный (к графикам и столбиковым диаграммам) способ анализа и демонстрации особенностей распределения заболеваемости населения в группах, выделенных по признаку места.

В картограммах могут использоваться абсолютные, интенсивные и экстенсивные величины заболеваемости. Однако по картограммам, отображающим особенности территориального распределения абсолютных чисел заболевших или экстенсивных показателей заболеваемости, нельзя делать выводы о частоте (риске) заболеваемости на различных территориях. Это связано с тем, что наблюдаемые на картах различия абсолютных и экстенсивных величин заболеваемости на разных территориях могут быть связаны не с различным риском заболеть, а с различной численностью населения этих территорий. Чаще всего фоновые картограммы отображают интенсивность возникновения и распространения болезней на различных территориях.

Особое внимание при построении картограмм нужно уделить определению интервалов абсолютных или относительных величин заболеваемости. Рекомендуют использовать не более 5–6 интервалов. Интервалы должны быть взаимоисключающими: если один интервал составляет 0–10, следующий должен начинаться с 11, а не с 10. Чаще используют равные интервалы, но они могут быть и разной величины. Интервалы должны охватывать весь диапазон данных — от минимального до максимального значения.

Фоновые и точечные картограммы

Для оформления фоновой картограммы применяют заливку или штриховку участков территории. Для построения такой диаграммы необходима карта, еще лучше упрощенная схема в пределах изучаемой территории. На карте (схеме) должны быть обозначены границы отдельных участков, выделенных по какому-либо признаку (административному или действию фактора риска). Интенсивность (цвет) заливки или штриховки участков определяются значением отображаемых величин (рис. 2.36).

На точечных картограммах с помощью точек привязывают случаи заболеваний к определенному участку территории. При абсолютном точечном методе точки наносят в местах выявления больных. Таким местом может быть палата, ЛПУ, детское учреждение, предприятие, дом, район. Точки можно наносить равномерно по всей территории выделенных участков (относительный точечный метод). Каждый

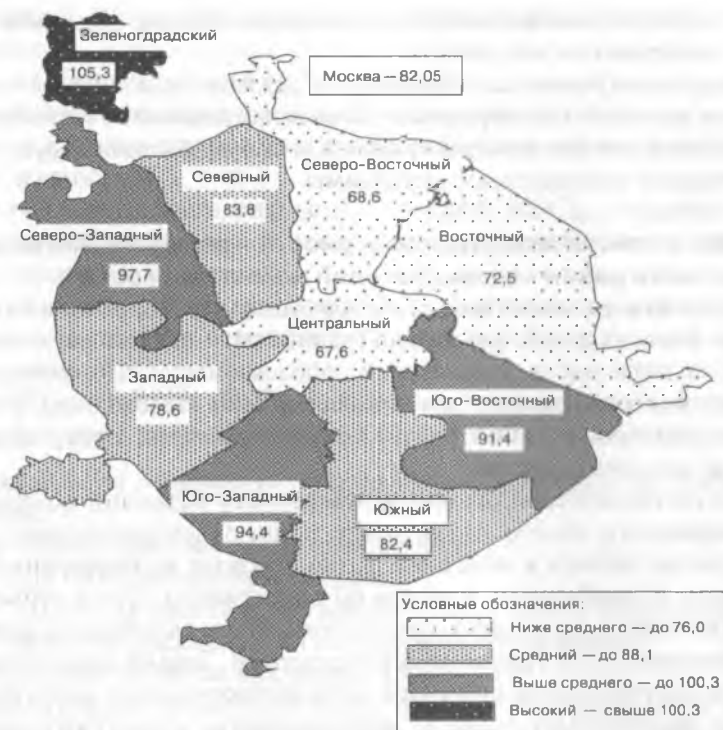


Рис. 2.36. Заболеваемость населения различных округов Москвы скарлатиной в 2001 г. (I, ⁰/0000)

метод нанесения точек имеет свои преимущества и недостатки, однако для целей анализа, например расследования вспышек, более пригоден первый метод. Для демонстрации различий заболеваемости на разных участках территории достаточно второго метода.

Картодиаграммы

Картодиаграмма — это сочетание картограммы с другими видами диаграмм. Картодиаграмма целесообразна, когда необходимо:

- одновременно отразить не только различия интенсивных величин, но и особенности их динамики на разных территориях;
- показать не только различия интенсивных величин, но и особенности разнообразной структуры отображаемого явления, используя интенсивные и экстенсивные показатели заболеваемости;

— отразить распределение двух явлений и более, например заболеваемости и смертности.

В кардиограмме один вид показателя или одно явление отображаются фоновой картограммой. Показывая динамику интенсивных показателей, на нее наносят графики, а для отражения структуры — столбиковые или круговые диаграммы.

Оценка статистической достоверности и эпидемиологической значимости различий показателей заболеваемости

В ходе эпидемиологических исследований, проводимых в научных и практических целях, постоянно сравнивают значения двух величин или большего числа показателей заболеваемости. По результатам делают выводы. Всякий раз при сравнении необходимо решить, какие различия величин считать существенными, неслучайными, а какие малозначимыми.

Без статистической оценки достоверности различий показателей заболеваемости можно высказывать лишь ориентировочные, часто ошибочные оценки в описании разнообразных ее проявлений. Это приводит к ошибочным выводам об объективных и/или субъективных причинах выявленных проявлений, а в дальнейшем к назначению некорректных управленческих решений. Только статистическая оценка достоверности различий эпидемиологических величин позволяет доказательно описать заболеваемость, это служит основой дальнейших суждений о причинах (факторах риска) возникновения и распространения болезней. Методы оценки статистической достоверности крайне разнообразны. Выбор конкретного метода зависит от многих факторов, в первую очередь от целей исследования и характера полученных данных. Методические подходы к выбору методов сравнения и сами методы рассматриваются статистикой.

Знание особенностей формирования и оценки показателей заболеваемости, сводки и группировки данных, правил построения и прочтения диаграмм, оценки достоверности различий показателей заболеваемости дает возможность правильно организовать, провести и оценить результаты эпидемиологического исследования.

Эталоны ответов к заданиям на самоподготовку

Тестовые задания. См. «Сборник тестовых заданий» / Приложение к учебнику «Инфекционные болезни и эпидемиология». — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.

Задача 1. На основании представленных данных могут быть рассчитаны:

- ИП инцидентности (заболеваемости);
- ИП PRP (распространенности периода);
- доля новых случаев болезни X среди всех случаев данного заболевания (ЭП);
- показатель инцидентности составляет $30,0^0/0000$, отражает частоту возникновения новых случаев болезни X в изучаемой группе населения;
- показатель PRP составляет $90,0^0/0000$, отражает распространенность (частоту встречаемости) болезни X в изучаемой группе населения;
- ЭП составляет 33,3%, показывает, какую долю в структуре болезни X составляют новые случаи данного заболевания.

Задача 2. На основании представленных данных могут быть рассчитаны:

- ИП инцидентности (заболеваемости);
- ИП PRP (распространенности);
- ЭП, отражающий долю новых случаев заболевания сахарным диабетом среди всех случаев данного заболевания.

Результаты расчетов приведены в табл. 2.11.

Рассчитанные показатели могут быть интерпретированы следующим образом. Показатель инцидентности (заболеваемости) показывает, с какой частотой у жителей РФ возникают новые случаи заболевания сахарным диабетом, отражая риск (вероятность) для жителя РФ заболеть сахарным диабетом. Например, риск заболеть сахарным диабетом для жителя РФ в 2005 г. составлял 175,3 на 100 000.

Показатель PRP (распространенности) представляет частоту заболеваний сахарным диабетом жителей РФ. Например, вероятность того, что житель РФ болен сахарным диабетом в 2005 г. составляла 1759,7 на 100 000.

ЭП представляет, какую долю в структуре больных сахарным диабетом составляют новые (возникшие или выявленные в данном году) случаи заболевания.

Результаты расчетов показателей наглядности приведены в табл. 2.12.

Для графического отражения информации о динамике показателей превалентности и инцидентности следует использовать линейные диаграммы или гистограммы. Учитывая, что величины данных

показателей отличаются на порядок (в 10 раз), показывая их на одном графике, нужно воспользоваться полулогарифмической шкалой или дополнительной осью.

Данные об ЭП могут быть представлены в виде процентной столбиковой диаграммы. Данные о показателях наглядности могут быть представлены в виде столбиковой диаграммы.

Таблица 2.11. Заболеваемость сахарным диабетом в РФ в 2001–2005 гг.

Год	Средне-годовая численность населения	Число лиц с сахарным диабетом на конец года	Число новых случаев сахарного диабета	Показатель PRP на 100 000 человек	Показатель инцидентности на 100 000 человек	Доля новых случаев сахарного диабета, %
2001	144 387 000	2 117 686	182 937	1466,7	126,7	8,6
2002	143 526 000	2 184 033	208 916	1521,7	145,6	9,6
2003	143 453 000	2 268 362	214 420	1581,3	149,5	9,5
2004	143 821 000	2 387 107	240 253	1659,8	167,1	10,1
2005	143 114 000	2 518 429	250 880	1759,7	175,3	10,0

Таблица 2.12. Заболеваемость сахарным диабетом в РФ в 2001–2005 гг. в показателях наглядности (за 100 приняты показатели превалентности и инцидентности 2001 г.)

Год	Показатель PRP на 100 000 человек	Показатель наглядности PRP	Показатель инцидентности на 100 000 человек	Показатель наглядности инцидентности
2001	1466,7	100,0	126,7	100,0
2002	1521,7	103,7	145,6	114,9
2003	1581,3	107,8	149,5	118,0
2004	1659,8	113,2	167,1	131,9
2005	1759,7	120,0	175,3	138,4

Задача 3. Так как неизвестны сроки возникновения нарушения толерантности к глюкозе, 42,5% является показателем PRM.

В данном случае показатель отражает частоту явления (нарушение толерантности к глюкозе) в среде (пациентки с хронической ановуляцией и гиперандрогенией), а не его структуру. Поэтому полученный показатель 42,5% является интенсивным.

РАБОТА НА ЗАНЯТИИ

Вопросы для отработки на практическом занятии

1. Сравнительные характеристики ИП и ЭП, области их применения (задачи 1–4).
2. Эпидемиологический смысл ИП и ЭП (задачи 1–4).
3. Возможные ошибки интерпретации ИП и ЭП (задачи 5, 6).
4. Графическое отображение эпидемиологических данных (задачи 1–4).

Указанные вопросы отрабатывают при решении следующих ситуационных задач.

Ситуационные задачи

Задача 1. По данным, представленным в табл. 2.13:

- 1) рассчитайте показатели распространенности (превалентности) и заболеваемости (инцидентности) населения Москвы ревматизмом в 1998 г.;
- 2) выявите и объясните причины различий между значениями показателей распространенности (превалентности) и заболеваемости (инцидентности) населения Москвы ревматизмом в 1998 г. и в изучаемый период;
- 3) раскройте эпидемиологический смысл показателей распространенности (превалентности) и заболеваемости (инцидентности) населения Москвы ревматизмом в 1998 г.;
- 4) отобразите графически представленные в таблице данные.

Таблица 2.13. Заболеваемость населения Москвы ревматизмом в 1992–1998 гг. в показателях превалентности и инцидентности на 100 000 человек

Год	Население	Количество больных		Превалентность, ‰/0000	Инцидентность, ‰/0000
		всего	впервые выявленные		
1992	9 044 600	2689	40	29,73	0,44
1993	8 837 050	2290	45	25,91	0,51
1994	8 792 900	2161	48	24,58	0,55
1995	8 792 900	2045	39	23,26	0,44
1996	8 755 100	1999	45	22,83	0,51
1997	8 690 900	1942	46	22,35	0,53
1998	8 690 800	1832	55	?	?

Задача 2. По данным, представленным в табл. 2.14:

- 1) рассчитайте показатель заболеваемости (инцидентности) населения Москвы скарлатиной в 1998 г.;
- 2) выскажите и аргументируйте ваши соображения о возможности расчета показателя PRP по представленным данным;
- 3) выскажите и аргументируйте ваши соображения о целесообразности оценки заболеваемости скарлатиной с помощью показателя PRP;
- 4) раскройте эпидемиологический смысл показателя заболеваемости населения Москвы скарлатиной в 1998 г.;
- 5) отобразите графически представленные в таблице данные.

Таблица 2.14. Заболеваемость населения Москвы скарлатиной в 1992–1998 гг. на 100 000 человек

Год	Население	Выявлено случаев	Заболеваемость (инцидентность), ‰/0000
1992	9 044 600	6653	73,6
1993	8 337 050	7700	87,1
1994	8 792 900	7990	90,9
1995	8 792 900	6831	78,3
1996	8 755 100	7465	85,3
1997	8 690 900	5726	65,9
1998	8 690 800	9353	?

Задача 3. По данным, представленным в табл. 2.15:

- 1) рассчитайте долю детей до 14 лет среди заболевших острыми вирусными гепатитами в РФ в 2005 г.;
- 2) какие данные (абсолютные числа или ИП) вы выбрали для расчета? Объясните почему;
- 3) можно ли по данным таблицы рассчитать величину показателя заболеваемости (инцидентности) острыми вирусными гепатитами взрослых (старше 14 лет), их долю среди заболевших? Рассчитайте возможные показатели, обоснуйте свое решение;
- 4) объясните, почему при более высокой заболеваемости детей до 14 лет их удельный вес среди заболевших острыми вирусными гепатитами в Российской Федерации в 2005 г. меньше, чем удельный вес взрослых?
- 5) отразите графически представленные в таблице данные.

Таблица 2.15. Заболеваемость острыми вирусными гепатитами в РФ в 2005 г.

Всего		Дети до 14 лет	
абс. число	на 100 000 человек	абс. число	на 100 000 человек
64 967	44,94	13 307	57,65

Задача 4. По данным, представленным в табл. 2.16:

- 1) рассчитайте доли заболевших гепатитами А, В и С среди заболевших острыми вирусными гепатитами в Российской Федерации в 2005 г.;
- 2) какие данные (абсолютные числа или ИП) вы выбрали для расчета? Объясните почему;
- 3) отобразите графически представленные в таблице данные;
- 4) опишите различия в структуре заболеваемости острыми вирусными гепатитами совокупного населения РФ и детей до 14 лет.

Таблица 2.16. Заболеваемость острыми вирусными гепатитами в РФ в 2005 г.

	Всего		Дети до 14 лет	
	абс. число	на 100 000 населения	абс. число	на 100 000 населения
Острые вирусные гепатиты	64 967	44,94	13 307	57,65
В том числе гепатит А	43 433	30,05	12 246	53,05
Гепатит В	12 379	8,56	438	1,90
Гепатит С	6455	4,47	179	0,78

Задача 5.

1. Отобразите графически представленные в табл. 2.17 данные.
2. Объясните причины увеличения в 2005 г. доли заболевших гепатитом А в структуре заболеваемости острыми вирусными гепатитами в РФ.

Таблица 2.17. Заболеваемость острыми вирусными гепатитами в РФ в 2004–2005 гг.

Инфекция	2004 г.			2005 г.		
	абс. число	на 100 000 человек	%	абс. число	на 100 000 человек	%
Острые вирусные гепатиты	67 906	47,31	100	64 967	44,94	100
В том числе гепатит А	43 396	30,24	63,91	43 433	30,05	66,85
Гепатит В	14 967	10,44	22,04	12 379	8,56	19,05
Гепатит С	6889	4,8	10,14	6455	4,47	9,94

Задача 6. По возрастному составу среди больных раком предстательной железы преобладали лица старше 60 лет. Средний возраст мужчин составил 66,7 лет. Минимальное количество больных выявлено в возрасте от 40 до 50 лет. Максимальное количество — в возрасте от 60 до 70 лет, что составляет более половины всех больных. После 70 лет роста обращаемости и регистрации случаев заболевания мы не выявили. Причины данной возрастной зависимости требуют дальнейшего изучения¹.

1. Оцените соответствие названия табл. 2.18 представленным в ней данным. Какие терминологические и методические ошибки допущены авторами в данном фрагменте исследования?
2. С какими выводами авторов можно согласиться, а какие ошибочны?

Таблица 2.18. Зависимость частоты выявления рака простаты от возраста пациентов

Возраст пациента	Количество выявленных случаев заболевания раком простаты	%
41–50	8	2,27
51–60	57	16,19
61–70	192	54,55
71–80	80	22,73
81–90	15	4,26
Всего	352	100

Итоговый контроль знаний

Ответьте на следующие вопросы.

1. Что такое дизайн эпидемиологического исследования?
2. Как классифицируются эпидемиологические исследования в зависимости от целей?
3. Как классифицируются эпидемиологические исследования в зависимости от применяемого общенаучного метода?
4. Что такое репрезентативная выборка? Как обеспечивается репрезентативность выборочных исследований?
5. Какой классификационный признак используют при разделении эпидемиологических исследований на ретроспективные и проспективные?

¹ Российский медицинский журнал. Т. 11, № 24 (196), 2003.

6. На каком этапе эпидемиологического исследования формулируется рабочая гипотеза?
7. В чем различие между объектом и единицей исследования?
8. Что включает программа эпидемиологического исследования?
9. Что включает первичная статистическая обработка полученной информации? На каком этапе эпидемиологического исследования ее проводят?
10. Что входит в заключительный этап эпидемиологического исследования?
11. Почему при изучении заболеваемости необходимо использовать относительные величины?
12. Какие объективные и субъективные факторы влияют на величину показателей заболеваемости?
13. В чем различие между ИП и ЭП заболеваемости?
14. В чем различие эпидемиологической интерпретации показателей инцидентности и превалентности?
15. При каких характеристиках заболевания целесообразно использовать показатель превалентности?
16. Какие показатели следует применять для изучения структуры заболеваемости?
17. Почему нельзя использовать ЭП для выводов о частоте и риске заболеваемости? Какие распределения ЭП заболеваемости исключение из этого правила?
18. Можно ли по величине показателя наглядности оценить частоту заболеваемости?
19. В каком случае рекомендуют использовать графики с полулогарифмической шкалой?
20. В каком случае рекомендуют использовать вспомогательную шкалу?
21. Для отображения каких эпидемиологических данных применяют круговые (секторные) диаграммы?
22. В чем разница между картограммой и картодиаграммой?

Глава 3

Описательные эпидемиологические исследования, их предназначение в оценке состояния здоровья населения

Цель занятия: освоить методику проведения описательных эпидемиологических исследований.

Изучив тему, студенты должны знать:

- определение и принципы расчета эпидемиологической, социальной и экономической значимости болезней;
- цели и предназначение описательных эпидемиологических исследований;
- этапы проведения описательного эпидемиологического исследования;
- проявления заболеваемости во времени, по территории и среди различных групп населения;
- методы формальной логики, используемые в описательной эпидемиологии для формулирования гипотез о факторах риска;
- направления использования результатов описательно-оценочных эпидемиологических исследований в дальнейшем анализе заболеваемости и практике здравоохранения.

Изучив тему, студенты должны уметь:

- оценивать представленные материалы (таблицы, диаграммы и т.д.);
- описывать и оценивать особенности распределения заболеваемости во времени и выявлять время наибольшего риска заболеть;
- описывать и оценивать особенности распределения заболеваемости в социально-возрастных группах населения, структуру заболевших, выявлять группы с наибольшим риском заболевания и оценивать эпидемиологическую значимость этих групп;
- описывать и оценивать особенности распределения заболеваемости на различных территориях и выявлять территории с наибольшим риском заболевания;
- формулировать гипотезы о факторах риска выявленного распределения заболеваемости;
- оценивать эпидемиологическую значимость болезней.

Изучив тему, студенты должны владеть:

- алгоритмом организации и проведения описательных эпидемиологических исследований.

САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЮ

В процессе подготовки к занятию студенты самостоятельно изучают рекомендованную литературу и приведенный в главе информационный материал.

Вопросы для самоподготовки

1. Понятие «описательное исследование», цели и задачи.
2. Направления использования результатов описательных эпидемиологических исследований в практике здравоохранения.
3. Структура описательных эпидемиологических исследований.
4. Алгоритмы описания проявлений заболеваемости во времени, в группах населения и по территории.
5. Методы формальной логики для формулирования гипотез о факторах риска.
6. Возможные ошибки в описательных эпидемиологических исследованиях.

Контроль самоподготовки

Выполните предложенные задания.

Задача 1. Дайте оценку представленному графическому изображению заболеваемости клещевым энцефалитом в РФ с 1990 по 2005 г. (рис. 3.1), опишите характер распределения заболеваемости, обоснуйте сделанные выводы.

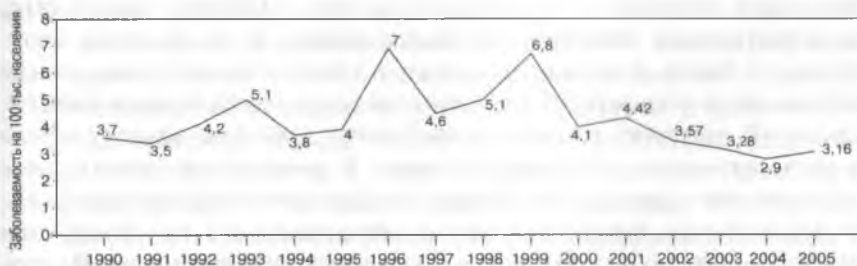


Рис. 3.1. Заболеваемость совокупного населения России клещевым энцефалитом в 1990–2005 гг.

При выполнении в письменном виде задач 2–4 необходимо самостоятельно выбрать и представить графики, отображающие распределение заболеваемости любой болезнью во времени, по территории, в группах населения. Можно использовать научные медицинские журналы, монографии или учебные пособия.

Задача 2. Оцените диаграмму, отображающую распределение заболеваемости болезнью X во времени (в многолетней или внутригодовой динамике):

- 1) корректно ли диаграмма отражает результаты исследования;
- 2) объясните выявленные ошибки;
- 3) опишите особенности распределения заболеваемости.

Задача 3. Оцените диаграмму, отображающую распределение заболеваемости болезнью X в различных группах населения (возрастных, профессиональных и т.д.):

- 1) корректно ли диаграмма представляет результаты исследования;
- 2) обоснуйте выявленные ошибки;
- 3) опишите особенности распределения заболеваемости.

Задача 4. Оцените диаграмму, отображающую распределение заболеваемости болезнью X на разных территориях:

- 1) корректно ли диаграмма представляет результаты исследования;
- 2) объясните выявленные ошибки;
- 3) опишите особенности распределения.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Описательные (дескриптивные) исследования относят к наблюдательным (обсервационным) исследованиям. Описание может быть самостоятельным законченным исследованием, в то же время полученные в таких исследованиях новые эпидемиологические данные побуждают исследователей к проведению аналитических исследований, конечный результат которых — выяснение причины возникновения и распространения изучаемой болезни. В этом случае описательное исследование — лишь первый этап полноценного эпидемиологического исследования, отменить который невозможно, так как только при описании выявляют особенности проявлений заболеваемости. На втором этапе, в аналитических исследованиях, их сравнивают с набором и активностью биологических, социальных и природных факторов.

Факторы риска рассматривают как достаточные, необходимые и дополнительные причины возникновения и распространения болезней.

Описать заболеваемость — значит, дать характеристику особенностей ее распределения во времени, в социально-возрастных группах населения, по территории и сформулировать гипотезы о факторах риска возникновения и распределения заболеваемости. При этом описание ограничено наблюдением за заболеваемостью и не предполагает проверку высказанных гипотез.

Описательные эпидемиологические исследования широко применяют не только при изучении заболеваемости, но и тяжести течения и исходов болезни: смертности, инвалидности, бесплодия и т.д., исходов воздействий, например наркотиков, алкоголя, курения.

Структура описательных эпидемиологических исследований

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. Типы и содержание описательных эпидемиологических исследований представлены на рис. 3.2.

В последние годы для обозначения описательных исследований применяют термин «статистические исследования», что, вероятно, оправданно: информационное обеспечение этих исследований осуществляется на основе данных официальной статистики (статистическое наблюдение) и/или данных, собранных в специальных однократных или периодических обследованиях населения (скрининг).

База данных официальной статистики включает сведения о заболеваемости:

- выявленной по обращаемости — данные характеризуются доступностью и простотой получения информации, считаются основным источником информации об острых и хронических заболеваниях. Однако существуют и недостатки, связанные с особенностями учета и регистрации, неполнотой обращения;
- выявленной по данным медицинских осмотров — позволяют определить начальные стадии или скрытые формы заболеваний. Возможности метода ограничены из-за недостаточной материально-технической базы, неполного финансирования осмотров декретированных групп населения, высокой стоимости. Виды

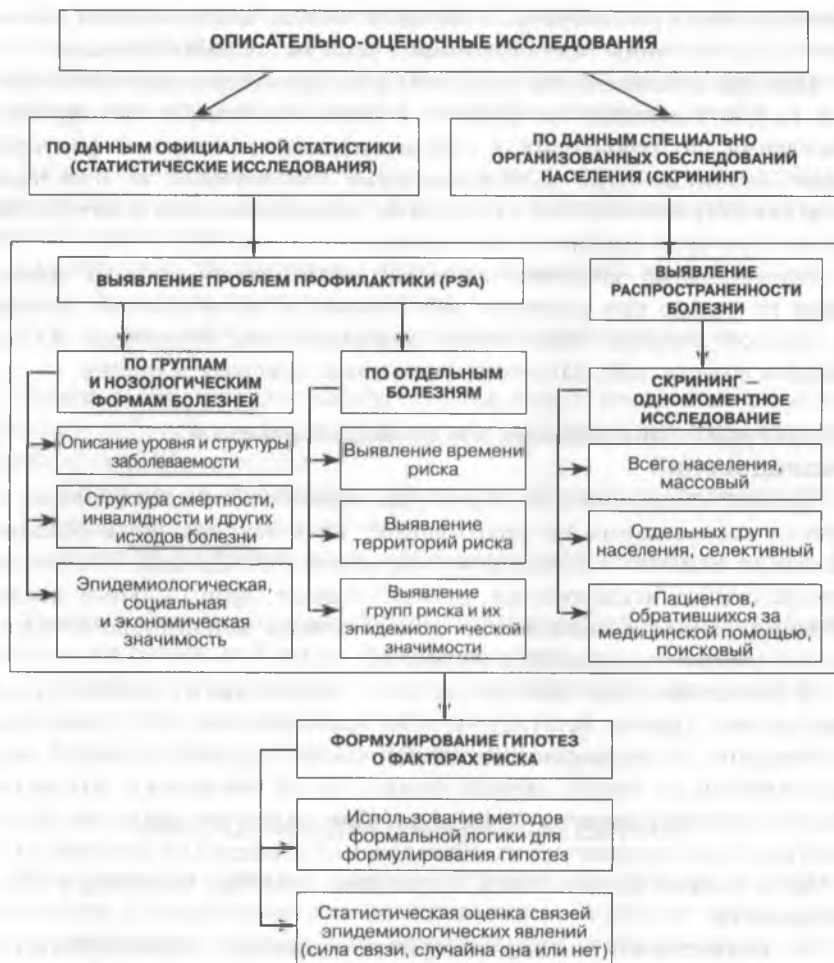


Рис. 3.2. Типы описательно-оценочных эпидемиологических исследований. (РЭА — ретроспективный эпидемиологический анализ)

медицинских осмотров: профессиональные (выявление болезней и нарушений здоровья, обусловленных профессией), целевые (выявление конкретной нозологической формы), предварительные (при устройстве на работу) и периодические профилактические для определенных контингентов (в течение года).

Одномоментное описательное исследование (*поперечное, prevalence study, cross-sectional study*) в равной степени может быть как описательным, так и аналитическим. Критерий определения: проводят или не проводят проверку гипотезы о факторах риска. Термин «одномоментное» трактуют как исследование на основе результатов, полученных один раз (кратность проведения), так и исследование, проведенное в определенный момент времени (время проведения). Практически специально организованные исследования, направленные на выявление распространенности тех или иных болезней, проводят однократно или регулярно. В качестве примера последних можно назвать диспансеризацию населения, которую проводят с определенной периодичностью. Получение и накопление данных о распространенности заболеваемости на основе одномоментных скрининговых исследований сопряжено с определенными трудностями: в ряде случаев требуются значительные затраты; они достаточно точны только для скоротечных болезней. Иногда термин «одномоментное исследование» заменяют термином «скрининг» (просеивание) или «поперечное исследование». Все эти понятия правомерны для обозначения описательных эпидемиологических исследований, специально организованных и направленных на выявление распространенности болезни. **Распространенность болезни** — отношение числа лиц с признаками заболевания согласно выбранным критериям к числу обследованных лиц. В дескриптивной эпидемиологии этот метод используют для:

- выявления истинной распространенности болезни;
- выявления признаков болезни;
- уточнения симптомов болезни и их связи с диагнозом.

Недостатки одномоментных исследований:

- распространенность болезни устанавливают на момент обследования, что не позволяет учитывать случаи болезни, закончившиеся выздоровлением, летальным исходом, отслеживать выбывших при смене места проживания и по другим причинам;
- при редко встречающихся заболеваниях необходимо увеличение числа обследованных, а это приводит к удорожанию исследований;
- при обследовании профессиональных групп учитывают только ныне работающих и не принимают во внимание людей, оставивших работу, но получивших заболевание, что ведет к недооценке риска заболеть;

— возможное отрицательное влияние выбранных методов, критериев диагностики, корректности вопросов анкеты, манифестности болезни на точность результатов исследования

Одномоментное исследование может быть описательным, наблюдательным, выборочным, редко сплошным, научным или рутинным, клиническим или полевым. Более подробно данное исследование будет представлено в следующей главе.

Описательно-оценочные исследования (статистические)

Описание заболеваемости (инцидентности, превалентности) проводится, как правило, по данным официальной статистики, которая включает сведения о заболеваемости выявленной по обращаемости. Исследование проводится регулярно, с определенной периодичностью, стало рутинным. Именно эти исследования ряд авторов предлагают называть «статистическими». Объем, полнота и достоверность описания будут определяться различными факторами, но в первую очередь качеством выявления и регистрации заболеваемости.

Описать заболеваемость населения какой-либо болезнью означает не только ответить на вопросы: «Когда болеют?», «Где болеют?», «Кто болеет?» Описание должно содержать сравнительную характеристику величин заболеваемости и ее оценку. Это подразумевает ответы на вопросы: «Когда болеют чаще, а когда реже?», «Какие группы (коллективы) населения болеют чаще, а какие реже?», «На какой территории (в каком месте) болеют чаще, а на какой реже?» Именно поэтому перед описанием необходимо уточнить совпадает или нет качество выявления и регистрации заболеваемости на разных территориях. Например, как определен «случай болезни», подлежащий регистрации. При различной трактовке понятия, а значит, и регистрации, сравнение некорректно.

В ходе проведения описательных эпидемиологических исследований нужно описать как устойчивые (закономерные, типичные) характеристики проявления заболеваемости, так и необычные (нетипичные). Словосочетание «особенности динамики и структуры заболеваемости» в отечественной эпидемиологической литературе обозначают термин «проявление заболеваемости». *Проявление заболеваемости* — это распределение заболеваемости во времени, по территории и в социально-возрастных группах населения. В итоге по результатам проведенных исследований выявляют время риска, группы (коллективы)

риска, территории риска и формулируют гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данный характер распределения заболеваемости.

Для получения более точных оценок характера выявленных проявлений заболеваемости применяют различные статистические методы, повышающие достоверность полученных результатов. Например, методы оценки достоверности различий показателей заболеваемости, эпидемиологической значимости различных социально-возрастных групп населения, характеристики тенденции (темпа прироста, скорость тенденции).

Таким образом, по содержанию проводимых исследований более правильно называть эти исследования не описательными, а описательно-оценочными, поскольку это не просто констатация факта конкретного характера распределения заболеваемости, но и оценка достоверности информации о выявленных проявлениях заболеваемости.

Описательно-оценочное (статистическое) исследование может быть наблюдательным, ретроспективным, сплошным или выборочным, научным или рутинным.

Описание заболеваемости

Описательно-оценочное эпидемиологическое исследование состоит из последовательных и взаимосвязанных этапов.

1. Сбор информации, первичная статистическая обработка данных.
2. Группировка данных, представление эпидемиологических данных.
3. Описание выявленных проявлений заболеваемости предполагает предварительную оценку и описание распределения:
 - показателей заболеваемости во времени (годовых и месячных);
 - показателей заболеваемости групп населения, выделенных по индивидуальным признакам (динамика и структура);
 - показателей заболеваемости групп населения, выделенных по территориальному признаку.
4. Формулирование гипотез о факторах риска.

По результатам исследования составляют описание проявлений заболеваемости в виде таблиц, диаграмм и текста, в котором отражают особенности распределения заболеваемости и формулируют гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данное распределение.

Информация о первичной статистической обработке данных, их группировке и представлении полученных в ходе исследования результатов подробно изложена в предыдущих главах учебного пособия. Наибольшие сложности вызывает описание графического изображения выявленной заболеваемости, поэтому ряд наиболее трудных моментов будет изложен подробнее.

Описание проявлений заболеваемости во времени

Изучение распределения заболеваемости во времени предполагает выявление характера распределения показателей заболеваемости за определенный период лет или внутри года.

Описание многолетней динамики заболеваемости (распределения годовых показателей заболеваемости)

При описании многолетней динамики заболеваемости отмечают отсутствие или наличие тенденции, ее выраженность, оценивают равномерность или неравномерность распределения показателей заболеваемости за изучаемый период, выявляют цикличность, рассчитывают прогноз и высказывают гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данное распределение заболеваемости.

1. Тенденция или направление движения показателей заболеваемости

Выявление тенденции означает выравнивание фактической кривой и построение линии, которую называют линией тренда (трендом или линией тенденции). Линия тренда показывает, какими теоретически могли бы быть годовые показатели (I теор.), если бы заболеваемость зависела только от факторов, формирующих тенденцию.

Для выявления и оценки тенденции используют различные методы. Ориентировочное представление о наличии (отсутствии) тенденции дают визуальная оценка графика или «мысленное» выравнивание графической кривой, метод выравнивания «от руки».

Оптимальный способ выравнивания фактических кривых — метод наименьших квадратов (МНК). Он включает различные функции, позволяющие построить линию тренда, адекватную фактическому ряду показателей заболеваемости (рис. 3.3).

Фактические кривые в пределах 8–15 лет удается адекватно описать одной прямой линией, но не всегда. Если прямолинейная функция не способна адекватно описать анализируемый ряд показателей, изучаемый период необходимо разбить на такие отрезки, которые

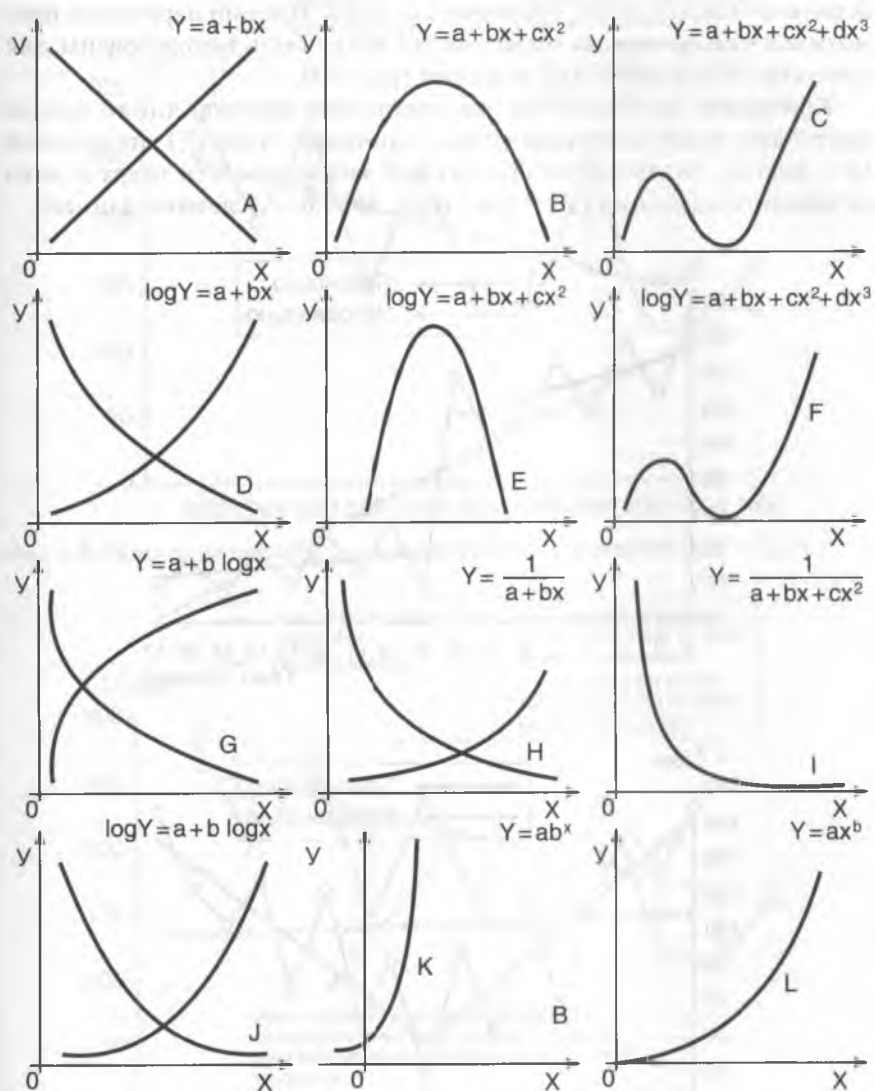


Рис. 3.3. Характерные типы кривых, используемых при выравнивании динамических рядов методом наименьших квадратов

можно корректно описать линейным трендом и по возможности ограничиться анализом последнего отрезка. Именно параметры прямолинейного тренда на этом участке могут быть использованы для принятия управленческих решений (рис. 3.4).

Критерием правильности нанесения (или расчета) линии тренда выступают приблизительно равные значения сумм (Σ) отклонений (Δ — дельта) фактических показателей заболеваемости вверх и вниз от линии тенденции ($\Sigma\Delta^+ = \Sigma\Delta^-$) (рис. 3.5, 3.6 — условные данные).



Рис. 3.4. Примеры выравнивания кривых динамики годовых показателей



Рис. 3.5. Пример правильного нанесения линии тенденции ($\Sigma\Delta^+ = \Sigma\Delta^-$)



Рис. 3.6. Пример неправильного нанесения линии тенденции ($\Sigma\Delta^+ \neq \Sigma\Delta^-$) (условные данные)

Наличие выскакивающего показателя изменяет характер тенденции, что приводит к некорректным выводам о динамике риска заболеть, к завышению прогностических показателей заболеваемости и, возможно, к планированию и проведению неадекватных мероприятий по профилактике данной болезни. Выскакивающими считаются величины нехарактерные для данного ряда: необычно высокие или необычно низкие показатели. Учитывая, что причины появления выскакивающего показателя нетипичны для изучаемого периода, его при расчетах тенденции следует исключить или заметить (рис. 3.7, 3.8).

При расчете линии тренда без выскакивающего показателя 2001 г. ($433,7^{0}/_{0000}$) на рис. 3.7, он заменен на медианный показатель из лет подъема заболеваемости ($211,2^{0}/_{0000}$).

Линия тренда без выскакивающего показателя 1986 г. ($45,7^{0}/_{0000}$) на рис. 3.8 рассчитана с использованием прогнозируемого на 1986 г. показателя ($1,2^{0}/_{0000}$).

Окончательные выводы о наличии (отсутствии) тенденции могут быть сделаны только на основании оценки достоверности линии тренда. Простейшим приемом выявления наличия (отсутствия) тенденции является оценка достоверности различий теоретических показателей заболеваемости первого и последнего года изучаемого



Рис. 3.7. Заболеваемость населения города В скарлатиной в 1988–2003 гг.

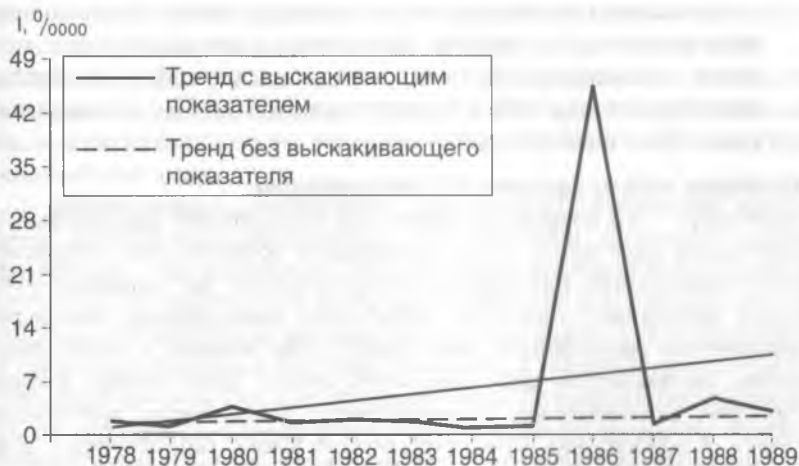


Рис. 3.8. Заболеваемость населения области С геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в 1978–1989 гг.

периода с уровнем доверия $P \geq 0,95$ или соответственно $p \leq 0,05$. При необходимости для характеристики достоверной тенденции снижения или увеличения можно применять статистические показатели, характеризующие ее скорость или выраженность. Например, ежегодный темп прироста (снижения) заболеваемости, выраженный в процентах, оценивается следующим образом: до 1% — отсутствует, от 1 до 5% — умеренный, выше 5% — выраженный. Соответственно объему проведенных исследований делается ориентировочный или окончательный вывод о наличии или отсутствии тенденции.

После нанесения линии тренда и проведенных статистических расчетов делают выводы:

- тенденция отсутствует, т.е. уровни заболеваемости колеблются вокруг средней многолетней, кривая располагается параллельно оси X, а показатель заболеваемости первого года линии тенденции достоверно не отличается от уровня заболеваемости последнего года линии тенденции;
- тенденция к росту или тенденция к снижению. Если показатель заболеваемости первого года линии тенденции достоверно отличается от уровня заболеваемости последнего года линии тенденции, делают вывод о наличии тенденции. Дополнительно

различными статистическими методами может быть оценена выраженность тенденции. Например, ежегодный темп прироста (снижения) заболеваемости, выраженный в процентах, оценивают так: до 1% — отсутствует, от 1 до 5% — умеренный, выше 5% — выраженный.

II. Колебания годовых показателей заболеваемости

Колебания — это изменения величины показателей заболеваемости относительно друг друга. Для обозначения особенностей колебаний годовых показателей заболеваемости используют ряд терминов, отражающих различные параметры колебаний: *относительно равномерное и неравномерное распределение показателей, годы подъема и спада заболеваемости, эпидемический цикл, амплитуды циклов, фазы подъема и спада, цикличность, периодичность, волнообразность, ритмичность, хаотичность колебаний*. К сожалению, многие из них не имеют однозначных определений.

В ходе описания колебаний годовых показателей заболеваемости необходимо:

- сделать вывод об относительной равномерности или неравномерности распределения показателей заболеваемости;
- выявить существующие циклы, определить и сравнить их периоды, интервалы между циклами и сделать вывод о наличии (отсутствии) циклических колебаний;
- оценить выраженность колебаний.

1. *Равномерное или неравномерное распределение показателей заболеваемости*. Абсолютно равномерного распределения показателей заболеваемости, как правило, нет, некоторые колебания величин есть всегда. Однако статистической достоверности в разности этих показателей не отмечается, что дает основание говорить об относительно равномерном распределении заболеваемости, это характерно для большинства неинфекционных и ряда инфекционных болезней.

Неравномерное распределение заболеваемости, когда показатели заболеваемости статистически достоверно отличаются в годы подъемов и спадов заболеваемости. Достоверность различия показателей рассчитывают статистическими методами и отражают на графике в виде доверительных границ. Если таких знаков на графике нет, тогда вывод о неравномерности распределения будет носить предварительный характер, который в дальнейшем подтвердится или будет опровергнут. Заболеваемость многими инфекционными болезнями отличается статистически достоверными ($p \leq 0,05$) колебаниями годо-

вых показателей, что соответственно расценивается как неравномерное их распределение за изучаемый период времени (рис. 3.9).

При описании целесообразно указать годы подъема и спада, соответствующие им уровни заболеваемости или назвать диапазон колебания заболеваемости от минимального до максимального уровня в конкретные годы.

2. *Неравномерное упорядоченное (циклическое, ритмичное) или хаотичное распределение показателей заболеваемости.* Динамика годовых показателей заболеваемости большинства инфекционных болезней отличается закономерным формированием циклов, нередко повторяющихся с относительно одинаковым интервалом. Для характеристики таких закономерных явлений используют термины «циклическость» и «периодичность» (большинство авторов считают их синонимами) и редко — «ритмичность» (ритм — чередование каких-либо элементов, происходящее с определенной последовательностью, частотой).

Эпидемический цикл — проявление заболеваемости, при котором в течение определенного числа лет (но не менее трех) происходят

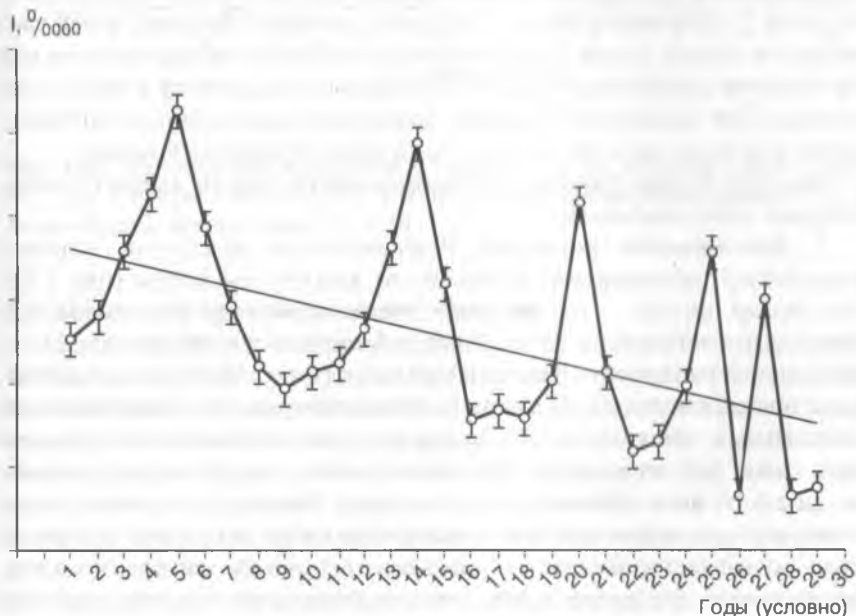


Рис. 3.9. Заболеваемость населения города Н болезнью X за 29 лет (условные данные, доверительные границы $I \pm 2m$)

статистически значимые увеличение и уменьшение частоты заболеваемости (т.е. циклические изменения заболеваемости). Цикл легко выявляется на графике многолетней динамики как участок кривой, расположенный между двумя годами с минимальной (для данного цикла) заболеваемостью. Их условно делят на малые (с периодом 3–5 лет), средние (6–15 лет) и большие (более 15 лет).

Упорядоченность во времени — приблизительно одинаковый промежуток времени между двумя максимально выраженными подъемами (спадами) заболеваемости (обычно допускается расхождение в 1–3 года).

Ориентировочное представление об упорядоченном или хаотическом распределении заболеваемости достигается при обычной визуальной оценке графиков или гистограмм.

Беспорядочное (хаотичное, нерегулярные или эпизодические подъемы) распределение заболеваемости — количество циклов меньше трех, отсутствует закономерность в повторяемости циклов и т.д.

Упорядоченное (цикличность, периодичность, ритмичность) распределение заболеваемости — интервалы между подъемами заболеваемости оказываются приблизительно одинаковыми, а число циклов составляет не менее 3. Если число циклов 4 и более — можно с большой долей уверенности сделать вывод о циклических колебаниях заболеваемости как характерной особенности динамики годовых показателей в изучаемом периоде. При выявлении 3 циклов, повторяющихся с равными интервалами, можно сделать тот же, но только ориентировочный вывод.

При отсутствии тенденции и цикличности делают вывод о стабилизации заболеваемости

3. *Выраженность колебаний.* Выраженность колебаний годовых показателей заболеваемости зависит от амплитуды цикла (рис. 3.10). Амплитуда цикла — это разница показателей года максимального подъема данного цикла и года спада заболеваемости. Можно выделить два их вида: амплитуду подъема и амплитуду спада. Для оценки амплитуды подъема отдельного цикла необходимо сравнить максимальный показатель в этом цикле с предыдущим минимальным показателем года спада заболеваемости. Для оценки амплитуды спада отдельного цикла следует сравнить максимальный показатель в этом цикле с последующим минимальным показателем года спада заболеваемости. Если большинство амплитуд спада больше, чем амплитуды подъема, формируется тенденция к снижению заболеваемости, при этом чем больше разница между амплитудами, тем выше скорость снижения. И наоборот, если большинство амплитуд подъема больше амплитуд спада — формируется тенденция к повышению заболеваемости.

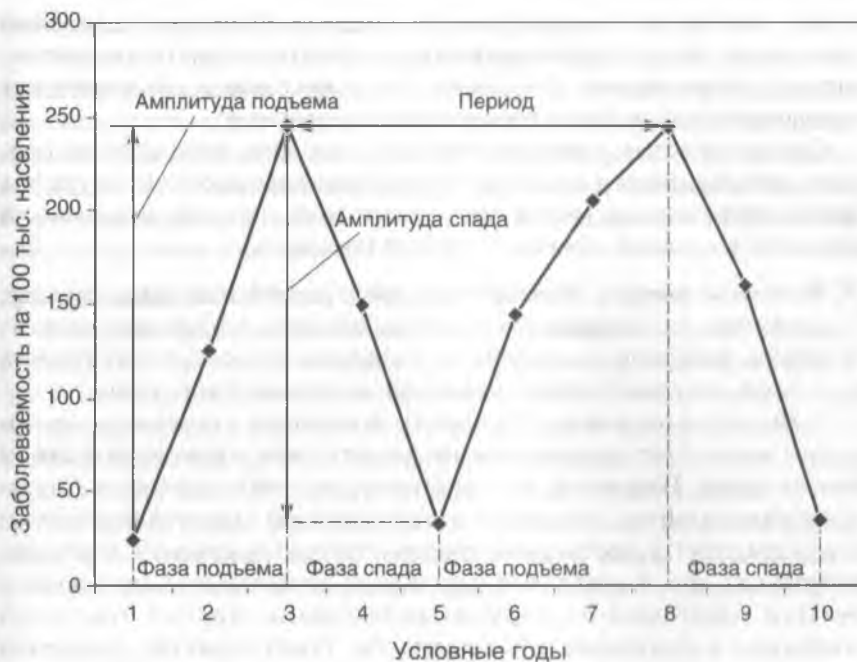


Рис. 3.10. Циклические колебания с периодом 5 лет. Первый цикл — годы 1, 2, 3, 4, 5. Второй цикл — 5, 6, 7, 8, 9, 10. Годы максимального подъема — 3, 8. Годы максимального спада — 1, 5, 10

III. Прогноз заболеваемости на следующий год

Прогностические оценки основаны лишь на выявленных, характерных для изучаемого периода проявлениях многолетней динамики заболеваемости и не учитывают возможные будущие нетипичные изменения активности факторов риска. Поэтому любой метод вычисления прогностических показателей заболеваемости дает лишь ориентировочный (с разной степенью точности) прогноз. Определяют средний прогностический показатель и его возможные максимальные и минимальные значения (пороговые показатели), в которых может находиться показатель заболеваемости следующего года при условии, если не произойдет существенных (непредвиденных или ожидаемых) изменений активности причин возникновения и распространения какой-либо болезни и/или существенных изменений в полноте выяв-

ления, качестве диагностики и учета больных. Если такие изменения произойдут, это приведет к нетипичным (по отношению к изученному периоду) проявлениям заболеваемости, и показатель заболеваемости следующего года не будет соответствовать прогнозу.

Самым простым ориентировочным способом определения прогноза заболеваемости является продолжение нанесенной на график линии тенденции до метки следующего года, что даст возможность определить средний прогностический показатель.

IV. Возможные причины, обеспечивающие данное распределение заболеваемости

Особенности распределения заболеваемости во времени зависят от набора факторов и активности комплекса разнообразных причин и условий, которые условно можно разделить на три группы:

1. Факторы (причины и условия), активность которых на протяжении многих лет практически не меняется или изменяется в одном направлении. Например: на неблагоустроенной территории (отсутствие канализации, колодезное водоснабжение) строятся водопровод и канализация с поэтапным вводом отдельных районов в течение нескольких лет. В результате улучшения качества питьевой воды и очистки территории от загрязнения бытовыми стоками отмечается тенденция к снижению заболеваемости. Такой характер изменения активности причин влияет на интенсивность заболеваемости и связан в первую очередь с социальными факторами.

2. Причины и условия, активность которых меняется периодически, ритмично, достигая максимума и минимума через приблизительно одинаковое число лет. Например: величина иммунной прослойки общества, являющаяся главной составляющей биологических факторов и определяющая циклические (периодические, ритмичные) колебания заболеваемости. Если не происходит существенных и необычных изменений иммунной прослойки, в большинстве случаев на одной территории периоды разных циклов одинаковы, также одинаковы и интервалы между циклами.

3. Причины и условия, активность которых беспорядочно меняется во времени (природно-климатические факторы), или факторы, проявляющиеся случайно (аварии за счет природно-климатических или социальных факторов).

Таким образом, распределение заболеваемости зависит от сочетанного действия биологических, социальных и природно-климатических факторов.

V. Описание выявленных проявлений заболеваемости

Результаты проведенного исследования представляют в виде графика и его описания с привлечением рассчитанных статистических величин (если такие проводились) для подтверждения сделанных выводов. Сами расчеты, как правило, не приводятся. При необходимости данные о заболеваемости могут быть представлены в таблицах. В качестве примера опишем проявления заболеваемости скарлатиной, представленные на рис. 3.11.

Пример описания

На графике представлена заболеваемость скарлатиной населения Москвы с 1996 по 2007 г. Выявлена достоверная ($p < 0,05$) выраженная тенденция к снижению заболеваемости (среднегодовой темп прироста 8%). Разница теоретических показателей первого и последнего года за данный период времени составила 70,0 на 100 000 населения, или 60%. Риск заболеть скарлатиной в Москве (по I теор.) снизился к 2007 г. на 5151 случай и составил 46,1 на 100 000 населения.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном снижении активности и/или изменении набора причин (факторов риска) заболеваемости скарлатиной в Москве за изучаемый период. Тенденция к снижению забо-

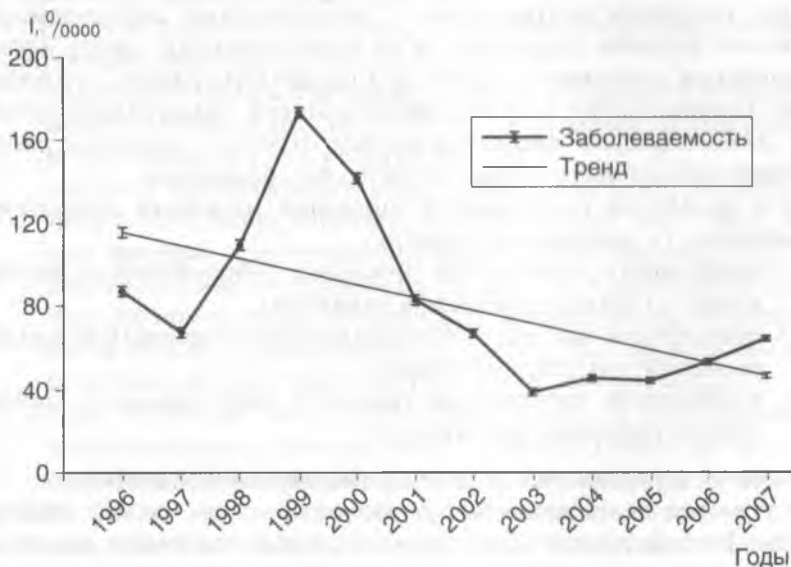


Рис. 3.11. Заболеваемость населения Москвы скарлатиной в 1996–2007 гг.

леваемости может быть также связана с эффективностью проводимых мероприятий. Высказанные гипотезы требуют дальнейшего уточнения.

При визуальной оценке фактической заболеваемости населения Москвы в 1996–2007 гг. отмечалось неравномерное распределение заболеваемости с подъемами в 1999 г. (173,4 на 100 000 населения) и 2007 г. (73,1 на 100 000 населения), спады отмечены в 1997 (67,0 на 100 000 населения) и в 2003 г. (38,3 на 100 000 населения). С 1997 по 1999 г. произошел почти трехкратный подъем заболеваемости с 67,0 до 173,4 на 100 000 населения с последующим еще более интенсивным (4,5 раза) снижением показателя. Подъем, наметившийся с 2003 г., можно считать закономерным проявлением заболеваемости scarlatinой, связанной с периодичностью, характерной для данной инфекции. В формировании его могут участвовать как все группы населения, так и отдельные из них, наиболее вероятно дети.

В описании использованы не только относительные показатели заболеваемости scarlatinой, но и абсолютные величины, рассчитанные данные о достоверности различий показателей заболеваемости первого и последнего года линии тенденции, темп прироста.

Описание внутригодовой динамики заболеваемости (распределение месячных показателей заболеваемости)

При описании внутригодového распределения заболеваемости выявляют наличие сезонности и ее характеристику: сроки начала и окончания сезонного подъема, его продолжительность, отмечают месяц максимального подъема заболеваемости. Заканчивают описание данного раздела формулированием гипотез о факторах риска, обеспечивающих выявленный характер распределения.

Для выявления особенностей динамики месячных показателей заболеваемости необходимо оценить:

- особенности помесечной динамики заболеваемости внутри каждого года (внутригодová динамика);
- особенности многолетней динамики заболеваемости отдельного месяца за изучаемый период;
- особенности многолетней динамики заболеваемости определенных периодов года за ряд лет.

1. Колебания внутригодových (месячных) показателей заболеваемости

1. *Равномерное или неравномерное распределение показателей заболеваемости.* Внутригодová структура и динамика месячных показателей заболеваемости неинфекционными болезнями, как правило, не имеет достоверных изменений в пределах одного года. Для инфекционных болезней, напротив, часто характерны достоверные колебания

месячных показателей заболеваемости, поэтому внутри года можно выявить несколько вариантов их распределения.

Относительно равномерное распределение заболеваемости: когда все месячные показатели достоверно не превышают фонового уровня заболеваемости, выше которого фоновая заболеваемость подняться не может.

Терминами, близкими по смыслу фоновой заболеваемости, являются «межсезонная» и «межэпидемическая» заболеваемость (или заболеваемость в межсезонный и межэпидемический периоды). Эти термины отражают заболеваемость только в те месяцы, когда фактические показатели не превышают фоновый уровень.

Неравномерное распределение заболеваемости: когда отмечаются достоверные подъемы заболеваемости выше предельной фоновой заболеваемости.

Внутригодовые подъемы заболеваемости — объективное явление, отражающее активизацию и/или изменение набора факторов риска внутри года. Внутригодовые подъемы могут быть представлены разным набором случаев, например только спорадическими или относящимися к вспышкам либо их сочетанием.

2. Неравномерное распределение показателей заболеваемости: сезонные или хаотические подъемы заболеваемости.

- Сезонные подъемы регулярно, практически ежегодно, повторяются приблизительно в одно время (сезон):
 - сезонные подъемы при одних болезнях начинаются и заканчиваются в одном году, при других — начинаются осенью (зимой) и заканчиваются уже в следующем году;
 - подъемы заболеваемости могут захватывать один, два или три природных сезона, следовательно, сезонность может быть зимней, осенней, летне-осенней, весенне-летне-осенней и т.д.;
 - сезонность можно выявить по табличным и графическим данным, но при условии, что данные о заболеваемости представлены за весь изучаемый период и распределены по месяцам года в таблице, на ленточной диаграмме или типовой кривой;
 - если табличные или графические данные о заболеваемости представлены за один год, делается вывод о наличии подъема, но является ли он сезонным неизвестно.
- Хаотические (эпизодические) подъемы возникают относительно редко, только в отдельные годы и разные месяцы. Данное распределение заболеваемости может быть связано со вспышками заболеваемости, которые формируются за счет случайных факторов. Из описания внутригодовой заболеваемости она исключается

и анализируется отдельно, как правило, в оперативном эпидемиологическом анализе.

Ориентировочные выводы о наличии (отсутствии) этих проявлений возможны уже при обычной визуальной оценке таблиц и графиков динамики месячных показателей заболеваемости. Графики могут быть представлены:

- в виде линейной диаграммы месячных показателей заболеваемости отдельного года, при построении соблюдается правило «золотого сечения»;
- ленточной диаграммы месячных показателей заболеваемости — непрерывная кривая, отражающая внутригодовую динамику заболеваемости за ряд лет с единой ценой деления (длина масштабного отрезка чаще всего равна 0,5 см, что позволяет одним взглядом охватить особенности распределения месячных показателей внутри года сразу за несколько лет), правило «золотого сечения» при построении не соблюдается;
- типовой кривой месячных показателей заболеваемости — это кривая, построенная по средним (чаще медианным) значениям заболеваемости каждого месяца за изучаемый период, при построении соблюдается правило «золотого сечения».

Если типовой сезонный подъем начинается и заканчивается в одном году, то график строят как обычно, начиная с января и заканчивая декабрем. Если типовой сезонный подъем начинается в одном году, а заканчивается в следующем, при построении диаграммы обозначения на оси X следует начать не с января, а с одного из месяцев минимальной заболеваемости (рис. 3.12).

II. Характеристика (параметры) внутри годового подъема заболеваемости

Описание позволяет оценить его начало, окончание, месяц максимальной заболеваемости и продолжительность этого подъема. Оставшиеся месяцы года составят длительность межэпидемического (межсезонного) периода:

- срок начала подъема заболеваемости можно определять несколькими способами. Например, опустить перпендикуляр на ось X из точки пересечения месячной $I^{\text{пред}}_{\text{фон}}$ (предельно фоновой) заболеваемости и кривой заболеваемости. Начало подъема определяется только месяцем года, но не днем месяца, поскольку неизвестно распределение заболеваний по дням внутри месяцев (с какого дня месяца заболеваемость будет стабильно и достоверно превышать $I^{\text{пред}}_{\text{фон}}$);

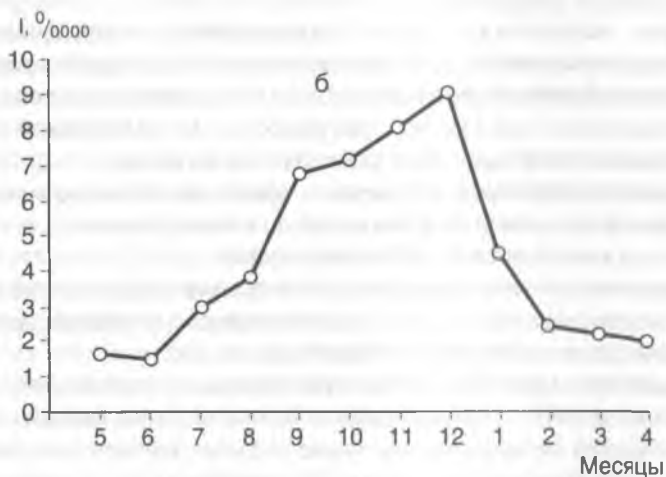
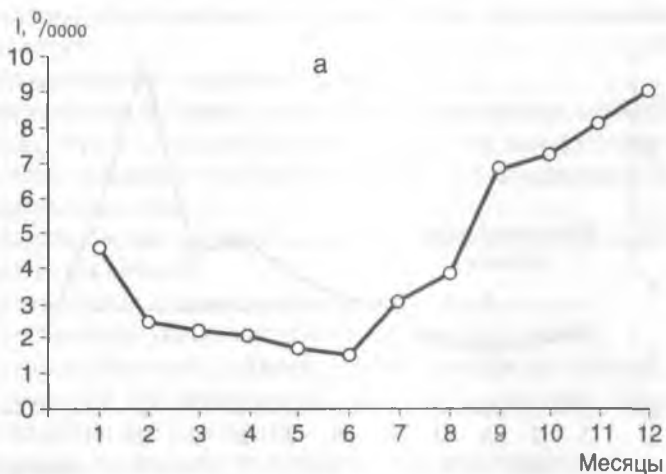


Рис. 3.12. Медиана (типичная кривая) заболеваемости населения города В гепатитом А в 1992–2000 гг.: а — обычное построение графика, начиная с января, что более пригодно для изучения межэпидемического периода; б — график начинается с одного из месяцев минимальной заболеваемости. Второй график более наглядно отражает типичные сроки начала и окончания сезонных подъемов заболеваемости населения города В гепатитом А за представленные 9 лет



Рис. 3.13. Заболеваемость населения города В бактериологически подтвержденной дизентерией в 1997 г.

- срок окончания подъема заболеваемости определяется последним месяцем, когда заболеваемость была выше уровня предельно фоновой заболеваемости. Определение даты спада заболеваемости полностью противоречит кумулятивной природе показателей и приводит к абсурдным выводам;
- продолжительность подъема — время (количество месяцев) от начала подъема заболеваемости до его окончания;
- месяц максимальной заболеваемости;
- продолжительность межэпидемического (межсезонного) периода.

При описании следует отметить не только типичные временные параметры, но и необычные отклонения от них.

Как следует из рис. 3.13, подъем заболеваемости населения города В дизентерией в 1997 г. продолжался 6 мес — с июня (начало подъема заболеваемости) по ноябрь (окончание подъема заболеваемости) включительно, при этом максимальная заболеваемость была зарегистрирована в августе. Межэпидемический период продолжался тоже 6 мес.

III. Возможные причины, обеспечивающие данное распределение заболеваемости

Внутригодовые подъемы заболеваемости отражают изменение (повышение) активности и/или набора факторов риска, которые можно объединить в три группы.

1. *Факторы, определяющие различные формы «перемешивания» людей.*

К ним относят:

а) горизонтальное перемешивание:

- формирование новых коллективов, например групп детского сада, первых классов школы, воинских коллективов (пополнение), массовая «закладка» больных в стационары с летним перерывом и т.д.;
- миграционные процессы, особенно активные в годы социальных катаклизмов;

б) вертикальное перемешивание:

- естественная убыль населения и рождение новых.

Эта группа факторов связана с социальными условиями, в которых развивается заболеваемость, наиболее отчетливо проявляется при аэрозольных антропонозах.

2. *Факторы, снижающие иммунитет и резистентность.*

3. *Факторы, способствующие активизации механизма передачи возбудителя,* наиболее значимы при кишечных антропонозах:

а) природные (климатогеографические, природно-климатические факторы) могут действовать:

- прямо (переохлаждение, простудные заболевания, открытие купального сезона, появление свежих овощей и фруктов, сроки выноса мух);
- опосредовано через социальные факторы (при плохих погодных условиях организованные дети большую часть времени проводят в закрытых помещениях, отсюда скученность, что облегчает и ускоряет передачу возбудителя);

б) социальные (благоустройство территории и жилища, наличие канализации и водопровода).

В итоге все эти факторы влияют на уровень популяционного иммунитета, увеличивая прослойку восприимчивых: чем она больше и чем больше численность коллектива, тем выше показатели заболеваемости.

IV. Описание выявленных проявлений заболеваемости

Полученные результаты исследования могут быть представлены в виде *ленточной диаграммы* — непрерывной кривой, отражающей внутригодовую динамику месячных показателей за ряд лет или *типовой кривой*, построенной по средним значениям заболеваемости каждого месяца за изучаемый период. Характеристику внутригодовых подъемов за ряд лет в типовой кривой отражают, как правило, в таблицах.



Рис. 3.14. Внутригодовая заболеваемость скарлатиной в Москве за 1997–2007 гг. (типичная кривая построена по медиане)

По диаграммам, данным таблиц и проведенных расчетов описывают выявленные особенности распределения внутригодовых показателей заболеваемости. В качестве примера опишем проявления внутригодовой динамики заболеваемости населения Москвы скарлатиной за 1997–2007 гг., представленной на типовой кривой (рис. 3.14).

Пример описания

На графике представлена внутригодовая динамика заболеваемости населения Москвы скарлатиной за период с 1997 по 2007 г. Визуально отмечается неравномерное распределение показателей в течение года. Кривая имеет «двугорбый» характер с увеличением риска заболеть до 7,5 на 100 000 населения в декабре и более выраженным (до 8,9 на 100 000 населения) в апреле. Начало подъема заболеваемости в сентябре, окончание — в июле, продолжительность эпидемического периода 10 мес. Межэпидемический период составил соответственно 2 мес. Поскольку подъем заболеваемости прослеживается на типовой кривой, его можно считать закономерным, т.е. сезонным. Сезонность можно определить как осенне-зимне-весенне-летнюю.

Такой характер распределения заболеваемости населения Москвы скарлатиной за представленный период времени может быть связан с различными сроками начала подъема заболеваемости и/или разными меся-

цами максимального подъема в социально-возрастных группах населения, а также изменениями уровней активности факторов риска внутри года.

В представленном описании дана визуальная оценка графика с использованием интенсивных показателей заболеваемости.

Описание проявлений заболеваемости в группах населения, выделенных по индивидуальным признакам

I. Многолетняя и внутригодовая динамика заболеваемости в группах населения

Описание динамики годовых и месячных показателей заболеваемости каждой группы аналогичны описанию заболеваемости всего населения (см. выше).

В многолетней и годовой динамике дополнительно описывается синхронность (асинхронность) колебаний показателей заболеваемости в разных группах и в совокупном населении, участие групп в формировании тенденции и колебаний общих годовых показателей, очередность вовлечения различных групп населения в сезонный подъем.

II. Распределение групп по степени риска заболеть

Следует выявить различающиеся по уровню заболеваемости группы населения сопоставлением проявлений заболеваемости в этих группах. При условии сопоставимого качества выявления, диагностики и учета больных в разных группах распределить группы по степени риска заболеть изучаемой болезнью. Группу с самыми высокими показателями рассматривают как группу наибольшего риска, а группу с самыми низкими показателями считают группой наименьшего риска возникновения данной болезни на данной территории в данное время. Степень риска заболеть оценивается по табличным и графическим данным в динамике или по среднегодовым величинам заболеваемости. Если отсутствуют результаты статистической оценки достоверности различий групповых показателей, выводы должны быть признаны ориентировочными.

1. *Оценка степени риска заболеть в динамике.* Оценку проводят по графикам многолетней динамики заболеваемости с арифметической и/или полулогарифмической шкалой. Оценка степени риска заболеть в динамике проведена на примере описания многолетней динамики заболеваемости скарлатиной в группах населения Москвы за 1997–2007 гг. (рис. 3.15).

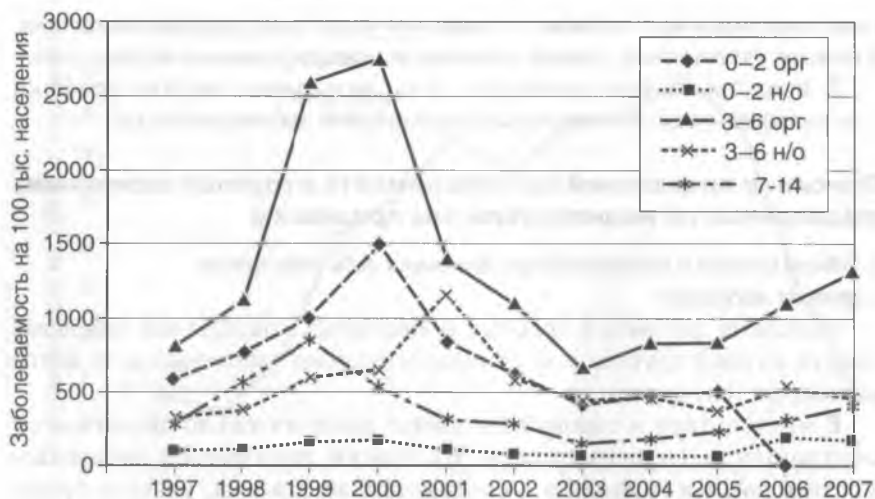


Рис. 3.15. Многолетняя динамика заболеваемости скарлатиной в группах населения Москвы за 1997–2007 гг.¹

Пример описания

Изучение данных позволяет сделать следующие ориентировочные выводы. В течение всех лет наблюдения самые низкие показатели заболеваемости отмечены в группе взрослых¹, поэтому взрослые по риску заболеть занимают 6 место. Заболеваемость скарлатиной неорганизованных детей 0–2 лет в Москве была в течение всего периода ниже частоты заболеваний других групп и по риску заболеть стоит на предпоследнем месте. Лидировали по риску заболеть скарлатиной организованные дети 3–6 лет.

Риск заболеть в других группах детей изменялся в течение всего периода. Так, до 1999 г. по риску заболеть скарлатиной на втором месте находились организованные дети 0–2 лет, на третьем — дети 7–14 лет, а на четвертом — неорганизованные дети 3–6 лет. В последующие годы произошло перераспределение занимаемых мест, причиной чего стала разная скорость тенденции снижения заболеваемости в указанных группах населения. Это хорошо видно по разному наклону мысленно проведенных линий тенденции. В итоге к 2007 г. группой наибольшего риска остались организованные дети 3–6 лет, на второе место вышли неорганизованные дети до 3–6 лет (группа,

¹ Заболеваемость взрослых колеблется с $0,8^0/0000$ в 2005 г. до $2,7^0/0000$ в 2000 г.

в которой тенденция заболеваемости практически отсутствовала с 2002 г.) и группа детей 7–14 лет, в которой с 2003 г. наметилась тенденция к росту заболеваемости. Среди организованных детей 0–2 лет заболеваемость скарлатиной в г. Москве не регистрировалась с 2006 г.

2. *Оценка степени риска заболеть по среднемноголетним и прогностическим групповым показателям заболеваемости.* Такой способ сравнительной оценки групповой заболеваемости следует использовать, когда тенденции отсутствуют или однонаправлены и совпадают. В других случаях, особенно при оценке группы риска на перспективу и при планировании мероприятий, использование среднемноголетних показателей заболеваемости чаще всего приводит к ошибочным описательным выводам и, как следствие, ошибочным заключениям об активности (наборе) факторов риска и даже к принятию ошибочных управленческих решений. Чтобы избежать подобных ошибок, нужно дополнительно описывать тенденцию или использовать прогностические показатели, так как они определяются тенденциями заболеваемости каждой группы населения.

При сравнении прогностических групповых показателей, как правило, достаточно применять средние значения прогностических групповых показателей. Более точный результат получают с учетом доверительных границ этих показателей. Расчет среднего прогностического группового показателя и доверительных границ проводят точно так же, как и расчет аналогичного показателя для всего населения.

Разница рисков заболеть по среднеарифметическим и прогностическим показателям наглядно представлена на рис. 3.16.

Результаты оценки степени риска заболеть в качестве примера описаны по среднемноголетним показателям заболеваемости социально-возрастных групп населения Москвы скарлатиной за периоды с 1997 по 2003 г. и с 2003 по 2007 г. (рис. 3.17).

Пример описания

Результаты оценки риска заболеть скарлатиной в Москве убедительно показывают большую частоту заболеваемости во всех представленных группах населения в период с 1997 по 2003 г. по сравнению с периодом 2003–2007 гг. Исключение составляет группа неорганизованных детей 0–2 лет, в которой риск заболеть не изменяется. И в первом, и во втором периоде наибольший риск сохраняется в группе организованных детей 3–6 лет.

Группа организованных детей 0–2 лет, занимавшая второе место в первом периоде, перемещается на третье место в периоде 2003–2007 гг., разделяя его с детьми 7–14 лет. Данную особенность можно объяснить

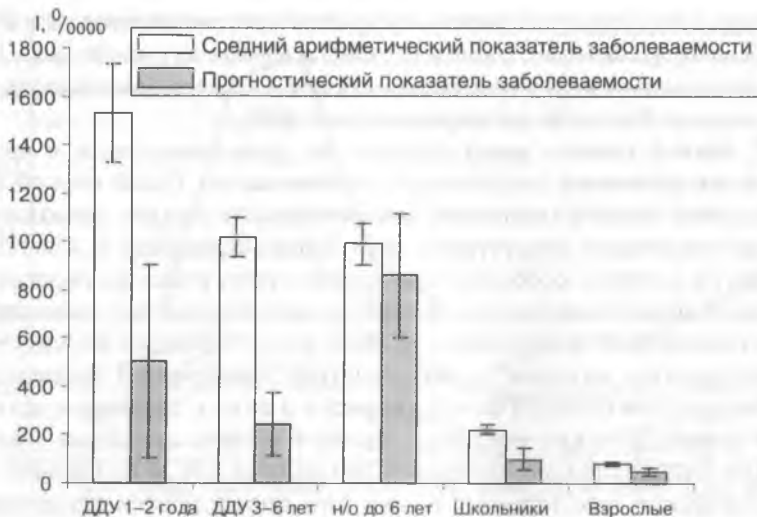


Рис. 3.16. Среднеарифметические и прогностические показатели заболеваемости различных контингентов населения города Н дизентерией в 1989–1999 гг. (н/о — неорганизованные)

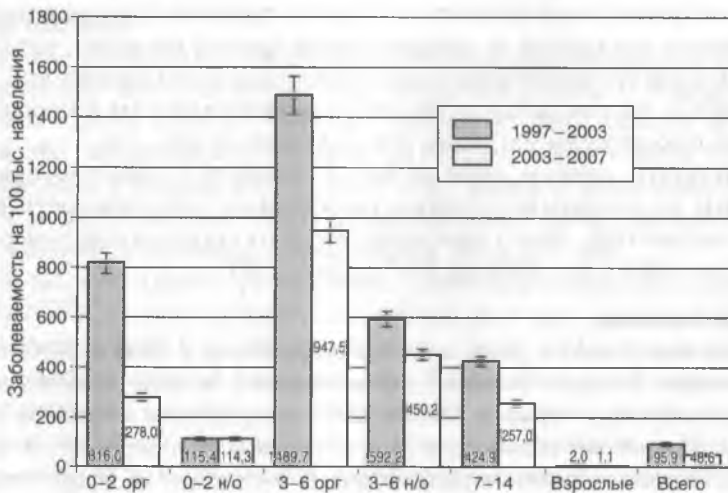


Рис. 3.17. Среднегодулетние показатели заболеваемости социально-возрастных групп населения г. Москвы скарлатиной за периоды с 1997 по 2003 г. и с 2003 по 2007 г.

более выраженным снижением заболеваемости (в 3 раза) в младшей возрастной группе, по сравнению со старшей (в 1,5 раза) группой. Как с 1997 по 2003 г., так и с 2003 по 2007 г. самый низкий уровень заболеваемости отмечался среди взрослых, во втором периоде он уменьшался почти в два раза. Представленные результаты достоверны ($p < 0,05$).

3. Оценка степени риска заболеть с помощью присвоения группам определенных рангов. Для проведения ранжирования необходимо:

1. Расставить ранги: 1, 2, 3, 4, 5 и т.д. по количеству групп, присваивая 1 наибольшему показателю, т.е. группе с наибольшим риском заболеть.
2. Если показатели достоверно отличаются друг от друга, то присвоенные им ранги сохраняют. Если есть показатели, которые достоверно друг от друга не отличаются, то в этом случае:
 - ранговые величины этих показателей необходимо сложить и разделить на число показателей, составивших эту сумму, т.е. определить среднюю величину;
 - полученный ранг присваивают всем показателям, взятым в расчет;
 - последующим показателям будут присваивать ранги, соответствующие следующему за последним, взятым в расчет. Например, показатели получили ранги 1, 2, 3, 4 и 5, достоверно между собой не отличаются показатели с рангами 1, 2, 3. Рассчитываем среднее значение ранга $(1+2+3):3=2$. Меняем ранги 1, 2, 3 на ранг 2 для всех трех показателей. Следующие показатели сохраняют свои ранги 4 и 5.

Рассчитанные данные могут быть представлены в таблице или на графике.

III. Распределение групп по удельному весу заболевших (структура заболевших)

Анализ групповой структуры заболевших можно проводить по годовым, среднесноголетним и прогностическим показателям, а также в динамике за ряд лет. Оценка структуры заболевших дает представление о вкладе каждой группы в общий показатель заболеваемости в динамике, в среднем за многолетний период или на перспективу.

Результаты могут быть представлены в таблицах или графически в виде столбиковых или круговых диаграмм.

По данным табл. 3.1 и рис. 3.18 видно, что по прогнозу первые два места по вкладу групп в общее число заболевших дизентерией в городе Н в 2000 г. будут занимать взрослые и неорганизованные дети

до 6 лет. Показатели сравниваемых групп не отличаются, поэтому ранг каждой из этих групп равен 1,5. Третье и четвертое места разделят школьники и организованные дети 3–6 лет, следовательно, доля заболевших каждой из этих групп будет выражаться рангом 3,5. Пятое место единолично принадлежит организованным детям 1–2 лет, поэтому их прогностический вклад в общее число больных дизентерией в городе Н. оценивают рангом 5.

Таблица 3.1. Прогностическая структура заболевших дизентерией в городе Н за 2000 г. в абсолютных и относительных величинах

Контингент	Прогностические величины			
	Абсолютное число заболевших	Групповой экстенсивный показатель (Р, %)	Ошибка показателя (m)	Ранг по Р
ДДУ 1–2 года	6	4,4	1,8	5
ДДУ 3–6 лет	14	10,2	2,6	3,5
Н/о до 6 лет	44	32,1	4,0	1,5
Школьники	21	15,3	3,1	3,5
Взрослые	52	38	4,1	1,5
Все население	137	100	—	—

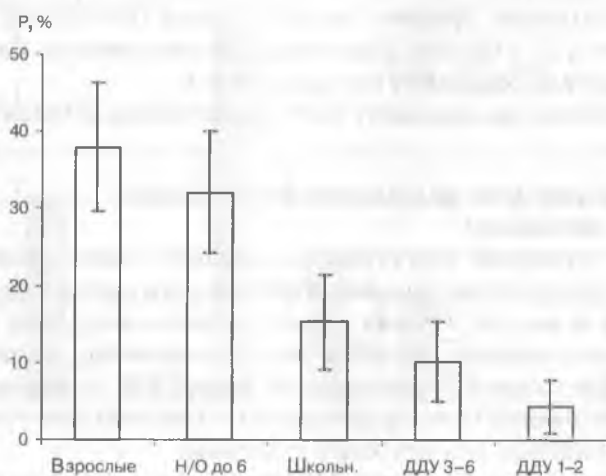


Рис. 3.18. Экстенсивные прогностические показатели заболеваемости различных групп населения города Н дизентерией в 2000 г. ($P [\%] \pm 2m$)

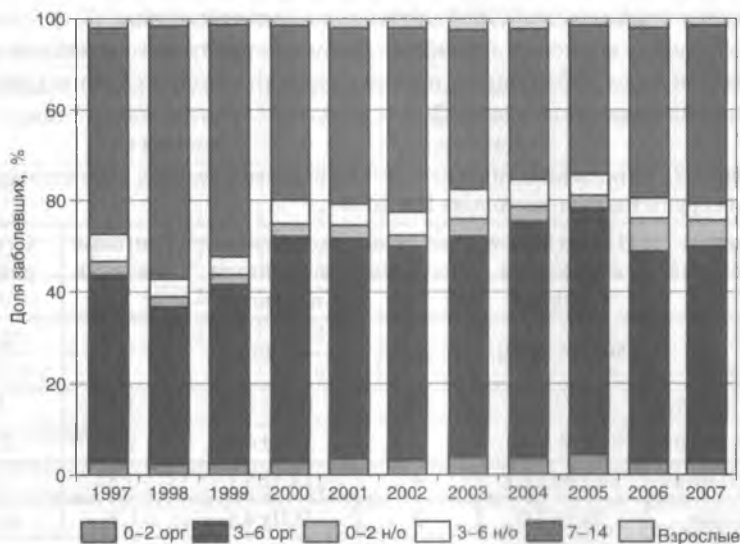


Рис. 3.19. Структура заболевших скарлатиной среди населения Москвы с 1997 по 2007 г.

Приблизительная оценка структуры заболевших может быть проведена без дополнительных расчетов (визуально) по графикам (рис. 3.19).

Пример описания

За период одиннадцатилетнего наблюдения в структуре заболевших скарлатиной в Москве преобладают организованные дети 3–6 лет, за исключением 1998 и 1999 г., когда доля заболевших детей 7–14 лет составила 55% и 51% соответственно. Вклад организованных детей 3–6 лет в общее число заболевших составлял от 35% в 1998 г. до 54% в 2005 г. На втором месте дети 7–14 лет, доля которых в общей структуре заболевших колебалась от 33% (2004, 2005) до 55% (1998). В последние два года структура заболевших изменилась. Среди организованных детей 0–2 лет случаев заболевания скарлатиной не регистрировалось, а доля неорганизованных детей 3–6 лет уменьшилась в два раза. В то же время увеличился удельный вес детей 7–14 лет (до 38%) и неорганизованных детей 0–2 лет в два раза (с 3 до 6%), доля взрослых осталась неизменной. Наибольший вклад в общее число заболевших, несмотря на уменьшение доли, остается по-прежнему за группой организованных детей 3–6 лет.

IV. Оценка эпидемиологической значимости групп населения

Достоверную оценку проводят по сумме ранговых значений риска заболеть и доли заболевших с учетом доверительных границ показателей заболеваемости (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Эпидемиологическая значимость заболевших дизентерией различных групп населения города Н в 2000 г.

Группы населения	Интенсивные показатели в группах	Ранговые значения	Экстенсивные показатели в группах	Ранговые значения	Сумма рангов
ДДУ 1–2 года	502,4±200,0	2,5	4,4 ±1,8	5	7,5
ДДУ 3–6 лет	242,7±65,1	2,5	10,2±2,6	3,5	6
Н/о до 6 лет	859,7±129,1	1	32,1±4,0	1,5	2,5
Школьники	100,0±22,1	4	15,3±3,1	3,5	7,5
Взрослые	50,2±7,0	5	38,0±4,1	1,5	6,5

Наибольшая эпидемиологическая значимость у группы неорганизованных детей до 6 лет, второе место — дети 3–6 лет, посещающие детские дошкольные учреждения, за ними следуют взрослые — третье место, на четвертом месте группы школьников и организованных детей в возрасте 1–2 лет с одинаковой эпидемиологической значимостью.

Предварительная оценка может быть проведена без учета доверительных границ показателей. Пример описания проведем по данным таблиц 3.3 и 3.4.

Таблица 3.3. Эпидемиологическая значимость заболевших различных групп населения Москвы скарлатиной в 1997–2003 гг.

Группы населения	Интенсивные показатели в группах	Ранговые значения	Экстенсивные показатели в группах	Ранговые значения	Сумма рангов
0–2 орг.	816,2	2	2,7	4	6
0–2 н/о	115,4	5	2,5	5	10
3–6 орг.	1489,7	1	43,3	2	3
3–6 н/о	592,2	3	4,8	3	6
7–14 лет	424,9	4	45	1	5
Взрослые	2,0	6	1,8	6	12

Таблица 3.4. Эпидемиологическая значимость заболевших различных групп населения Москвы скарлатиной в 2003–2007 гг.

Группы населения	Интенсивные показатели в группах	Ранговые значения	Экстенсивные показатели в группах	Ранговые значения	Сумма рангов
0–2 орг.	278,0	3	2,0	5	8
0–2 н/о	114,3	5	4,9	3	8
3–6 орг.	947,5	1	50,4	1	2
3–6 н/о	450,2	2	4,8	4	6
7–14 лет	257,0	4	36	2	6
Взрослые	21,1	6	1,9	6	12

Пример описания

Проведена оценка эпидемиологической значимости заболевших социально-возрастных групп населения Москвы скарлатиной за два периода с 1997 по 2003 г. и с 2003 по 2007 г. Наибольшая эпидемиологическая значимость и в первом и втором периоде сохраняется за группой организованных детей 3–6 лет, а наименьшая — в группе взрослых. Группа неорганизованных детей 3–6 лет поднялась во втором периоде с третьего на второе место, разделив его с группой 7–14 лет. Увеличилась эпидемиологическая значимость и в группе неорганизованных детей 0–2 лет, поднявшись на третье с пятого места и разделив его с организованными детьми того же возраста.

Описание заболеваемости в группах населения, выделенных по территориальному признаку

В научной и практической работе этот раздел анализа чаще называют «анализом заболеваемости по территории». Признаки места весьма многочисленны, ими могут быть любые признаки, позволяющие определить территориальную привязанность отдельного случая. Сравнение уровней заболеваемости населения разных территорий позволяет распределить их по степени риска заболеть. Так же как и при группировке по признакам времени, наибольшей эпидемиологической информативностью обладают данные, полученные при территориальной группировке, учитывающей место действия факторов риска.

Содержание и методы изучения заболеваемости групп, выделенных по территориальному признаку, не отличаются от содержания и методов анализа заболеваемости групп, выделенных по индивидуальным признакам. При необходимости выявляют и сравнивают

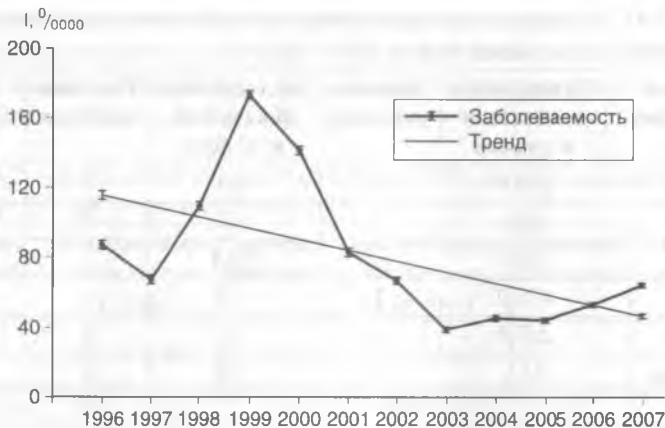


Рис. 3.20. Заболеваемость населения Москвы скарлатиной в 1996–2007 гг.

различные особенности распределений годовых и месячных показателей заболеваемости как всего населения изучаемых территорий, так и разных групп на тех же территориях. Различия состоят в применении дополнительной статистической обработки (метод стандартизации) показателей заболеваемости населения сравниваемых территорий, связанной с их различной демографической структурой населения. Используют дополнительные способы графического отображения данных: построение картограмм и картодиаграмм.

Объем описания и характер достоверности будут определяться целью исследования и проведенной статистической обработкой. В качестве примера приводим описание проявлений заболеваемости скарлатиной возрастных групп и совокупного населения на территории Москвы и Российской Федерации.

Пример описания

При визуальной оценке фактической заболеваемости скарлатиной населения Москвы за период 1996–2007 гг. (рис. 3.20) отмечался почти трехкратный подъем заболеваемости с 1997 по 1999 г. с 67,0 до 173,4 на 100 000 населения с последующим еще более интенсивным снижением показателя к 2003 г. до 38,3 на 100 000 населения.

Тенденция изменения частоты заболеваемости скарлатиной в Москве (I теор.) отражала снижение заболеваемости на 70,0 на 100 000 населения, или на 60%, что составило в 2007 г. в показателях тенденции 46,1 на 100 000 населения.

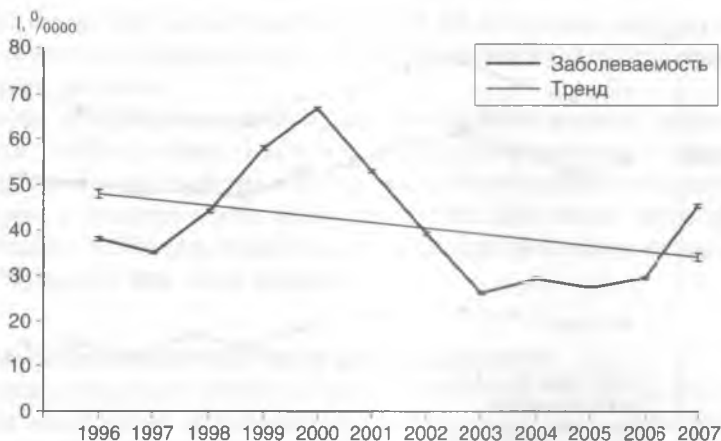


Рис. 3.21. Заболеваемость населения РФ скарлатиной в 1996–2007 гг.

В абсолютных теоретических показателях это проявлялось снижением уровня заболеваемости к 2007 г. на 5151 случай по сравнению с 1996 г.

Динамика заболеваемости населения РФ скарлатиной в тот же период (рис. 3.21) характеризовалась достоверной тенденцией к снижению с аналогичным, но менее выраженным темпом прироста СТП = –3%.

В целом динамика заболеваемости скарлатиной в Москве и РФ визуально совпадала, но в РФ процесс распространения скарлатины протекал менее интенсивно и выражено, чем в Москве. Среднегодовое значение заболеваемости скарлатиной в РФ — 41,1 на 100 000 населения.

При анализе заболеваемости скарлатиной по возрастным группам в Москве за 12 изучаемых лет (рис. 3.22) наблюдалось достоверное снижение показателя в обеих группах с СТП = –6% в группе детей и –7% в группе взрослых. Среднегодовые величины составляли 461,7 и 1,75 на 100 000 населения соответственно.

При визуальной оценке графика (рис. 3.22) выявлялась полная синхронность колебаний годовых показателей заболеваемости скарлатиной различных групп населения. Показатели заболеваемости в группе детей существенно выше чем в группе взрослых.

При анализе заболеваемости скарлатиной по возрастным группам в РФ за период 1996–2007 гг. (рис. 3.23) достоверного изменения показателя в группе детей не наблюдалось (СТП = 0%). В группе взрослых выявлена тенденция к снижению заболеваемости с СТП = –1% ежегодно. Среднегодовые величины составляли 224,9 в группе детей и 2,0 в группе взрослых на 100 000 населения.

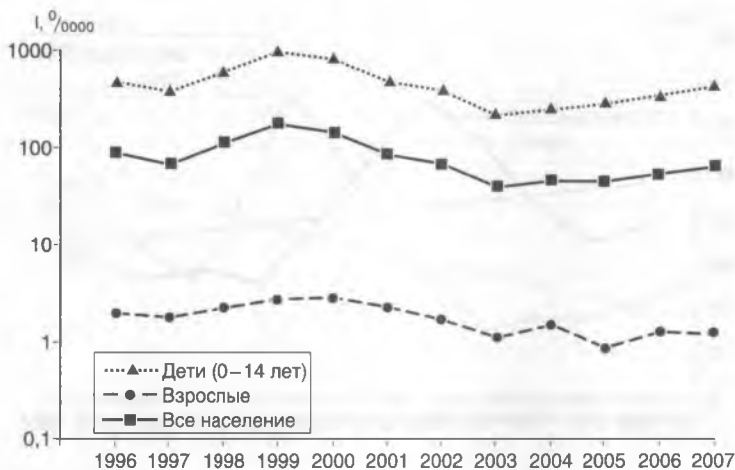


Рис. 3.22. Заболеваемость различных возрастных групп населения Москвы скарлатиной в 1996–2007 гг.

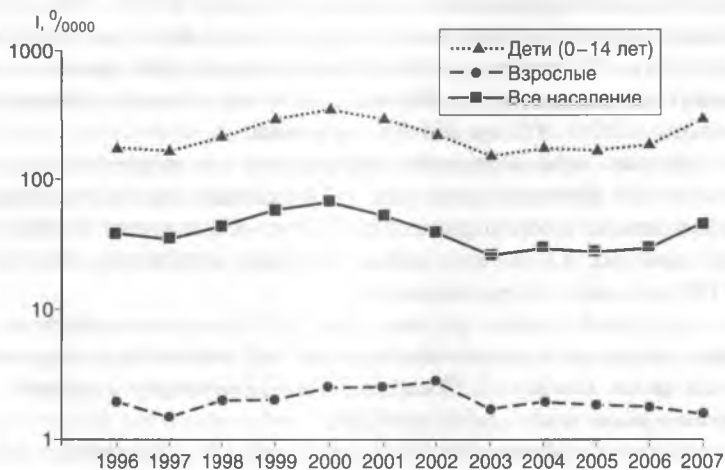


Рис. 3.23. Заболеваемость различных возрастных групп населения РФ скарлатиной в 1996–2007 гг.

При визуальной оценке графика (рис. 3.23) выявлялась полная синхронность колебаний годовых показателей заболеваемости scarлатиной различных групп населения.

Таким образом, при схожей динамике заболеваемости scarлатиной в Москве и РФ в среднем за 12 лет ежегодная заболеваемость scarлатиной в городе была выше примерно в 2 раза, чем в РФ заболеваемости совокупного населения и заболеваемости детей (0–14 лет). При этом заболеваемость и в Москве, и РФ характеризовалась достоверной тенденцией снижения, но в РФ процесс был менее выражен.

Формулирование гипотез о факторах риска

Формулирование гипотезы о факторах риска, обеспечивших выявленное конкретное распределение заболеваемости, — конечная цель дескриптивной эпидемиологии, касающаяся конкретных элементов социальных и природных условий. Характер гипотез определяется уровнем знаний о нозологической форме болезни и интеллектуальным климатом времени. Гипотезы строятся на основании знаний о конкретном заболевании с использованием методов формальной логики. К методам формальной логики относят:

- *метод дифференцирования* — выявление достоверных различий в частоте заболеваний по двум группам (периодам времени, сходным территориям), связанным с отсутствием в одной из них определенного фактора или при наличии фактора с разной активностью его действия; надежность гипотезы мала;
- *метод «сходства–различия»* — заболеваемость в двух группах (периодах времени, сходных территориях) связывают с общим для этих групп фактором; надежность гипотезы достаточная, зависит от степени изученности эпидемиологии болезней;
- *метод сопутствующих изменений* — анализ фактора, частота и сила которого меняется параллельно с заболеваемостью; надежность гипотезы мала, может быть повышена при сочетании с другими методами;
- *метод согласования* состоит в сопоставлении результатов различных типов исследований; обеспечивает надежное подтверждение гипотез, построенных другими методами;
- *метод аналогии* — применение ранее установленных эпидемиологических принципов и положений к сходным по природе и проявлениям ситуациям; надежность гипотезы достаточная, требует согласования.

Первичными в построении эпидемиологических гипотез могут быть как факты, так и научные представления, при этом их можно менять местами:

- гипотезы формулируют на основе конкретных проявлений заболеваемости и сверяют с научными данными;
- гипотезы формулируют на основе научных данных и сверяют с конкретными проявлениями заболеваемости.

В дальнейших аналитических исследованиях проводят проверку гипотез. Не всегда возможно четко разграничить этапы формулирования и проверки гипотез.

Ошибки в описательных исследованиях

Ошибки в описательных исследованиях можно разделить на три группы.

1. Графические ошибки:

- неправильный выбор графического изображения, например достаточно часто заболеваемость какой-либо болезнью в различных группах населения в определенном году представляется линейной диаграммой, а не столбиковой, как это необходимо в данном случае;
- нарушение правила «золотого сечения» при построении графика (см. гл. 2);
- неправильный выбор типа графика при представлении данных с большим разбросом (более чем в 100 раз);
- механические ошибки при нанесении данных.

2. Статистические ошибки:

- выбор статистических методов для оценки эпидемиологических данных без учета особенностей распределения заболеваемости, например расчет тенденции за 2–3 года при заболеваниях с неравномерным упорядоченным или беспорядочным распределением;
- сравнение показателей заболеваемости на разных территориях без предварительного ознакомления с качеством выявления, учета и регистрации заболеваемости, определением случая болезни на этих территориях;
- арифметические ошибки при расчетах.

3. Логические ошибки:

- окончательный вывод о различиях в уровне заболеваемости делают без оценки достоверности различий показателей заболеваемости;

- интерпретация среднемноголетних показателей для разных групп без учета тенденций;
- интерпретация экстенсивных показателей, например оценка риска заболеть в группах населения по доле заболевших в этих группах;
- ошибки в оценке объективных и субъективных причин, обеспечивающих данное распределение заболеваемости, например инвалидность детей значительно выросла в течение короткого времени лишь за счет расширения перечня состояний, дающих право на получение инвалидности и т.д.

Эталоны ответов к задачам на самоподготовку

Задача 1. Для представления данных анализа заболеваемости клещевым энцефалитом в РФ за 12 лет линейная диаграмма правильно выбрана и использована арифметическая шкала, так как показатели заболеваемости отличаются между собой незначительно: менее чем в 10 раз. Однако график построен неверно: нарушено правило «золотого сечения», согласно которому длина графика (площади его построения) по оси Y должна относиться к длине графика по оси X как $1:\sqrt{2}$ или как $\approx 1:1,5$. В нашем примере это соотношение составляет $\approx 1:3,5$. Так как графическое изображение характера распределения заболеваемости представлено некорректно, описание проявлений следует провести после исправления.

Задачи 2–4. Выбранные студентами графики необходимо оценивать, используя информационный материал главы 2 и данной главы. Студенты должны оценить корректность графика для отображения результатов исследования, правильность его построения и описания. При выявлении ошибок обосновать их, дать рекомендации по устранению.

РАБОТА НА ЗАНЯТИИ

Вопросы для отработки на практическом занятии

1. Описание многолетней динамики заболеваемости совокупного населения на примере инфекционных и неинфекционных болезней (задачи 1–3, 6, 8, 9).
2. Описание внутригодичной динамики заболеваемости на примере инфекционных болезней (задача 2).

3. Описание заболеваемости и структуры заболевших в группах населения на примере инфекционных и неинфекционных болезней (задачи 6, 8).
4. Ошибки, допускаемые в описательных эпидемиологических исследованиях (задача 5).
5. Описание смертности и временной нетрудоспособности на примере инфекционных и неинфекционных болезней (задачи 4, 8).
6. Оценка эпидемиологической значимости различных групп населения (задачи 6, 7).
7. Формулирование гипотез о факторах риска на основании представленных данных (задачи 1–9).

Указанные вопросы отрабатываются при решении следующих ситуационных задач.

Ситуационные задачи

Задача 1.

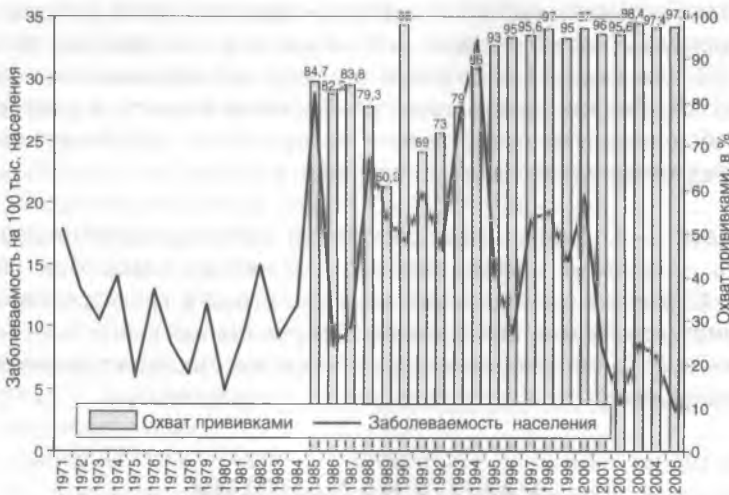


Рис. 3.24. Заболеваемость коклюшем и охват профилактическими прививками населения РФ с 1971 по 2005 г.

Задание

1. Дайте характеристику описательному эпидемиологическому исследованию (рис. 3.24).
2. Опишите распределение заболеваемости населения России коклюшем с 1971 по 2005 г.

3. Оцените качество вакцинопрофилактики против коклюша.
4. Выскажите гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данный характер распределения заболеваемости населения России коклюшем за указанный период времени.
5. Укажите возможные направления использования результатов проведенного эпидемиологического исследования.

Задача 2.

Задание

1. Дайте характеристику эпидемиологическому исследованию.
2. Назовите представленное направление анализа заболеваемости и оцените целесообразность выбора графического изображения данных рис. 3.25–3.27.
2. Опишите особенности распределения многолетней динамики заболеваемости шигеллезами Зонне и Флекснера и выскажите гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данное распределение заболеваемости.
3. Опишите особенности распределения внутригодовой динамики заболеваемости шигеллезами Зонне и Флекснера и выскажите гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данное распределение заболеваемости.
4. Какие направления анализа необходимо провести, чтобы завершить полноценное (всестороннее) описательное исследование.

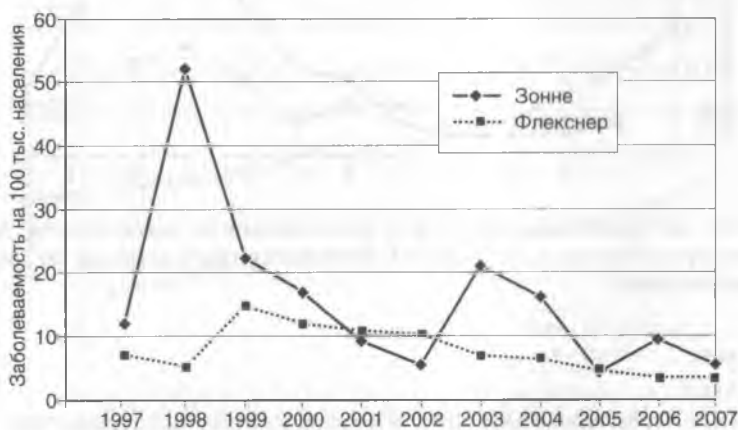


Рис. 3.25. Заболеваемость населения Москвы шигеллезами Зонне и Флекснера с 1997 по 2007 г.

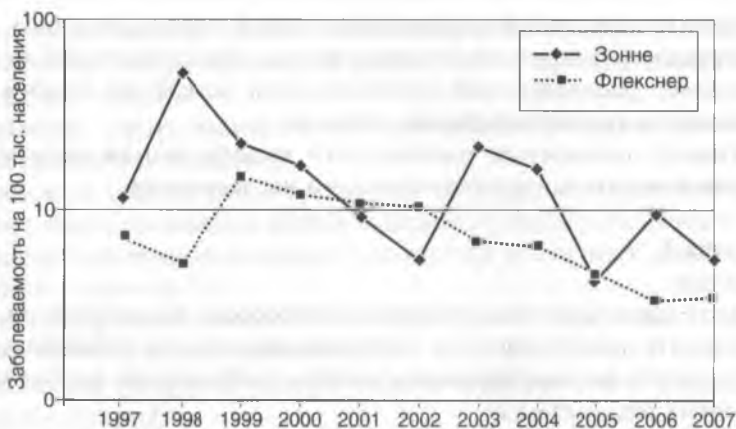


Рис. 3.26. Заболеваемость населения Москвы шигеллезом Зонне и Флекнера с 1997 по 2007 г.

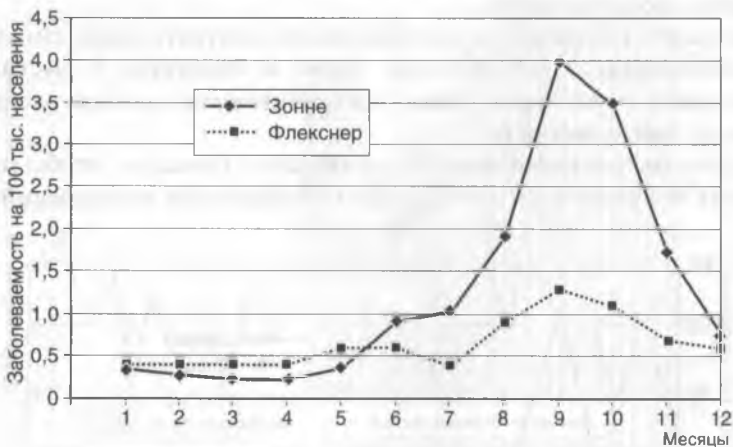


Рис. 3.27. Внутригодовая динамика заболеваемости шигеллезом Зонне и Флекнера в Москве за 1997–2007 гг. (типичная кривая построена по средней арифметической)

Задача 3.

Задание

1. Дайте характеристику эпидемиологическому исследованию.
2. Опишите особенности распределения заболеваемости диабетом населения РФ с 1965 по 2007 г. (рис. 3.28).

3. Дайте характеристику распространенности диабета среди населения РФ с 1965 по 2007 г. (рис. 3.29).
4. Назовите причины различия в уровнях заболеваемости и распространенности и выскажите гипотезы о факторах риска, обус-

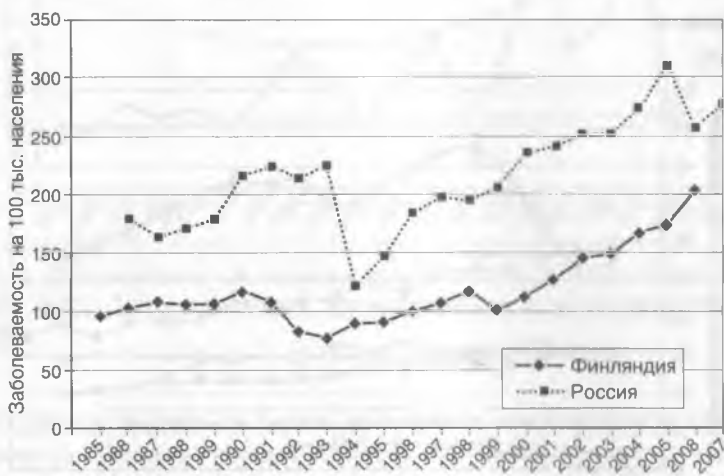


Рис. 3.28. Заболеваемость диабетом в РФ с 1965 по 2007 г.

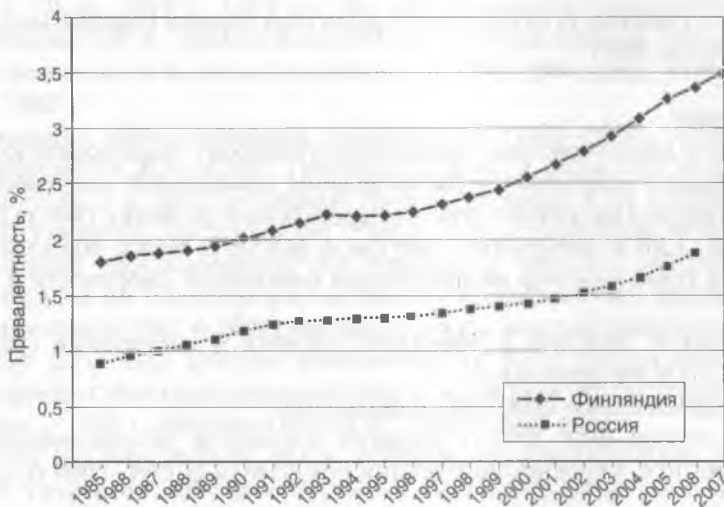


Рис. 3.29. Распространенность (превалентность) диабета среди населения РФ в 1965–2007 гг.

печивающих такой характер распределения показателей заболеваемости.

- Укажите возможные направления использования результатов проведенного эпидемиологического исследования.

Задача 4.

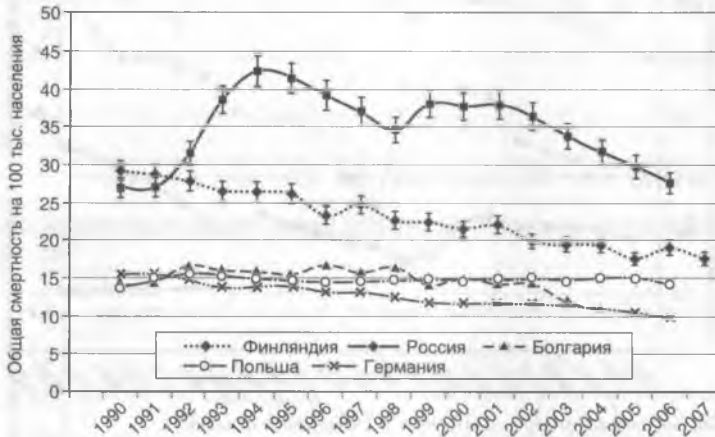


Рис. 3.30. Смертность от суицидов в различных странах Европейского региона с 1990 по 2007 г.

Задание

- Дайте характеристику эпидемиологическому исследованию.
- Опишите особенности распределения показателей смертности от суицидов в различных странах Европейского региона с 1990 по 2007 г. (рис. 3.30) и выскажите гипотезы о факторах риска, обеспечивающих такой характер распределения показателей смертности в РФ.

Задача 5. Найдите и обоснуйте ошибки в построении графика (рис. 3.31) и его описании¹.

Представленное описание (сокращено):

«За период 1982–1990 гг. средний показатель заболеваемости КЭ составил 10,4, а среднееголетний показатель за 1991–2000 гг. — 19,8

¹ По материалам статьи, представленной в журнале «Эпидемиология и инфекционные болезни», № 6, 2005.



Рис. 3.31. Заболеваемость клещевым энцефалитом (КЭ) на юге Тюменской области (1982–2002) с расчетом прямолинейной и криволинейной тенденций

на 100 000 населения (в 4 раза превышает среднереспубликанский показатель). Эпидемический процесс КЭ характеризуется циклическостью с тенденцией к периодичности в три года. Так, подъемы заболеваемости были зарегистрированы в 1989 г. (19,4), 1993 г. (22,4), 1996 г. (35,6), 1999 г. (35,9 на 100 000 населения соответственно). По отношению к среднемноголетнему уровню низкие показатели заболеваемости КЭ регистрировались в 1983, 1987, 1991, 1994, 1995, 2000, 2003 гг.

Изучение прямолинейной многолетней (1982–2002) тенденции заболеваемости КЭ на юге Тюменской области позволяет констатировать ее рост со среднегодовым темпом прироста 4,5% и оценивать ее как умеренно выраженную. Расчет прямолинейной тенденции показателей заболеваемости КЭ проводили методом наименьших квадратов, и по полученным значениям теоретических показателей для двух точек (1982 и 2002) выявили линию многолетней тенденции (см. рис. 3.31). При анализе заболеваемости КЭ с учетом длительно действующих факторов, формирующих криволинейную тенденцию, начиная с 1988 г. прослеживается ее отчетливый рост.

Далее мы определили, какое значение на формирование многолетней тенденции заболеваемости КЭ оказывают различные группы населения. При изучении интенсивности эпидемического процесса среди детей и взрослых на юге Тюменской области было установле-

но, что нет существенных различий показателей среднемноголетней заболеваемости КЭ у детей до 14 лет, взрослых и совокупного населения ($t < 2$, $p < 0,05$). Темп прироста за 10 лет (1993–2002) у взрослых составил 3,2%, у детей он был в 1,7 раза ниже — 1,8%. В том и другом случае заболеваемость за последнее десятилетие имела умеренную тенденцию к снижению».

Задание

1. Назовите вид проведенного исследования, его составные части.
2. Оцените правильность построения графиков.
2. Оцените сделанные выводы.

Задача 6.

Задание

1. Дайте характеристику эпидемиологическому исследованию (рис. 3.32–3.35).
2. Опишите особенности распределения показателей заболеваемости острыми и хроническими гепатитами В в возрастных группах детского населения РФ в 1998–2003 гг.

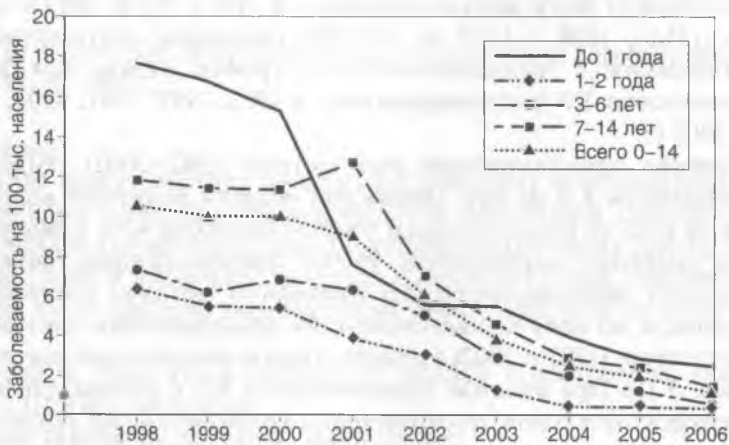


Рис. 3.32. Заболеваемость детского населения России острым вирусным гепатитом В с 1998 по 2006 г. (до 1998 г. включительно в отчетных формах не предусматривалось деление на острые и хронические формы)

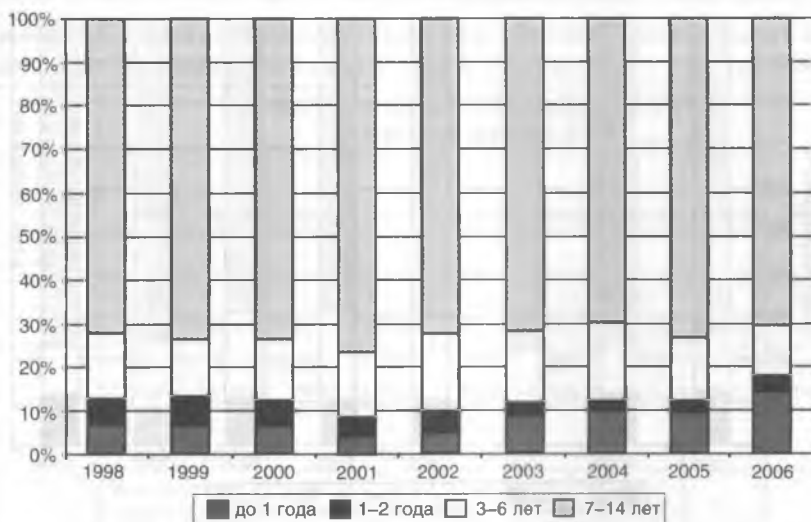


Рис. 3.33. Доля заболевших острым вирусным гепатитом В в возрастных группах детского населения России с 1998 по 2006 г.

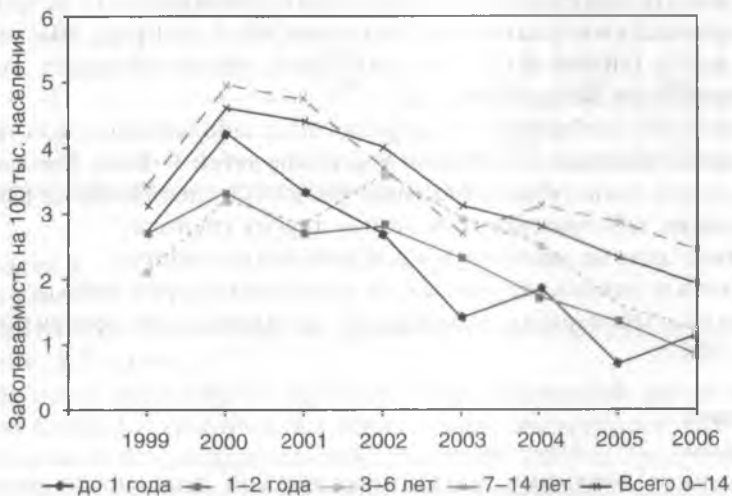


Рис. 3.34. Заболеваемость детского населения России хроническим вирусным гепатитом В с 1998 по 2006 г.

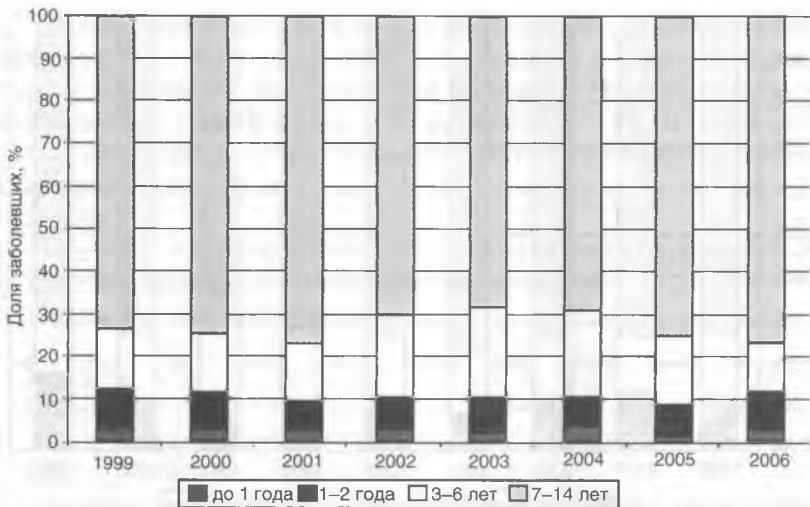


Рис. 3.35. Доля заболевших хроническим вирусным гепатитом В в возрастных группах детского населения России с 1999 по 2006 г.

- Сравните особенности распределения заболеваемости острыми и хроническими гепатитами В в группе детей до 1 года. Выскажите гипотезу (гипотезы) о факторах риска, обеспечивающих данные проявления заболеваемости.
- Сравните особенности распределения заболеваемости острыми и хроническими гепатитами В в группе детей 3–6 лет. Выскажите гипотезу (гипотезы) о факторах риска, обеспечивающих распределение заболеваемости в этой и других группах.
- Какие данные необходимы для уточнения гипотез.
- Оцените эпидемиологическую значимость групп детского населения, заболевших острыми и хроническими гепатитами В в 2006 г.

Задача 7.

Задание

- Оцените динамику эпидемиологической значимости возрастных групп населения, болевших корью в РФ в период с 1998 по 2006 г. (табл. 3.5).
- Выскажите гипотезы, обеспечивающие данное распределение.

Таблица 3.5. Динамика изменения эпидемиологической значимости возрастных групп населения, болевших корью в РФ в период с 1998 по 2006 г.

Ранг эпидемиологической значимости групп*	Динамика эпидемиологической значимости возрастных групп за 9 лет								
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
1	7–14 лет	7–14 лет	3–6 лет	7–14 лет	7–14 лет	7–14 лет	До 1 года	До 1 года	До 1 года
2	До 1 года	До 1 года	Взрослые	До 1 года	До 1 года	До 1 года	7–14 лет	Взрослые	Взрослые
	1–2 года	1–2 года		1–2 года	1–2 года				
	Взрослые	Взрослые			3–6 лет				
3	3–6 лет	3–6 лет	До 1 года	3–6 лет	Взрослые	Взрослые	1–2 года	1–2 года	1–2 года
			1–2 года				Взрослые		
			7–14 лет						
4				Взрослые		3–6 лет	3–6 лет	3–6 лет	7–14 лет
5						1–2 года		7–14 лет	3–6 лет

Примечание. * Значимость уменьшается в ряду от 1 до 5.

Задача 8.

Задание

1. Дайте характеристику эпидемиологическому исследованию (рис. 3.36–3.40).
2. Сравните особенности распределения показателей заболеваемости острым и хроническим ревматизмом совокупного населения Москвы и его распространенности в 1989–2007 гг. (рис. 3.36).
2. Опишите особенности распределения показателей заболеваемости острым и хроническим ревматизмом различных возрастных групп населения Москвы и его распространенности в 1996–2007 гг. (рис. 3.37, 3.38).

3. Определите группы риска и выскажите гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данные проявления заболеваемости и распространенности.

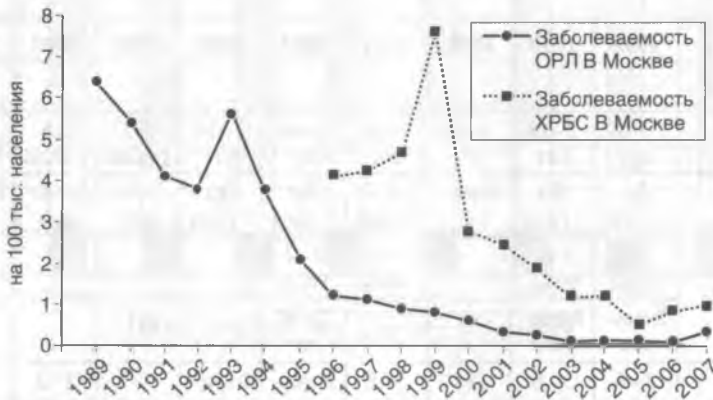


Рис. 3.36. Заболеваемость населения Москвы ревматизмом с 1989 по 2007 г. (ОРЛ — острая ревматическая лихорадка, ХРБС — хронические ревматические болезни сердца)

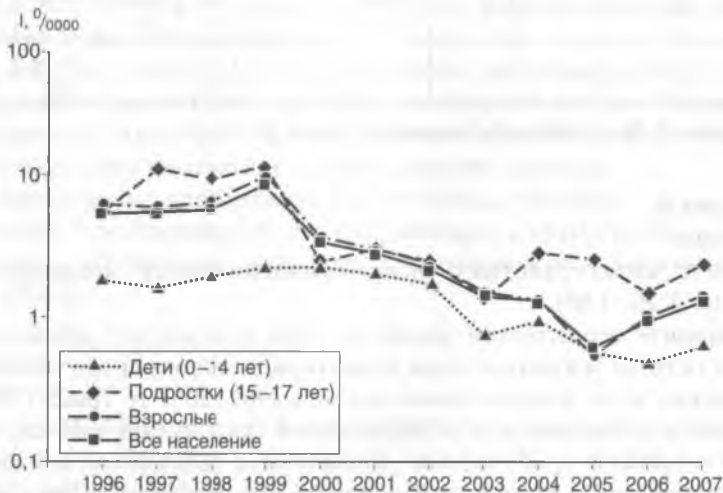


Рис. 3.37. Заболеваемость ревматизмом различных возрастных групп населения Москвы в 1996–2007 гг.

4. Опишите особенности распределения случаев временной нетрудоспособности и смертности населения Москвы, обусловленной ревматическим поражением сердца за представленный период (рис. 3.39, 3.40)

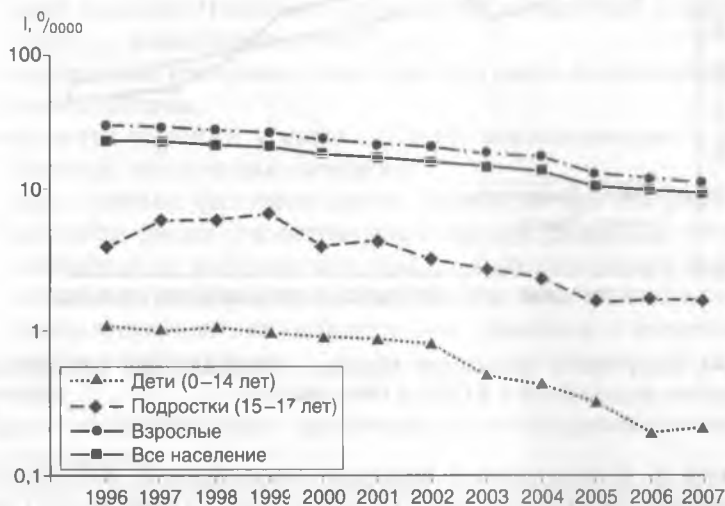


Рис. 3.38. Распространенность ревматизма среди различных возрастных групп населения Москвы в 1996–2007 гг.



Рис. 3.39. Число случаев временной нетрудоспособности, вызванной ревматизмом, среди работоспособного населения Москвы и РФ в 1996–2007 гг.

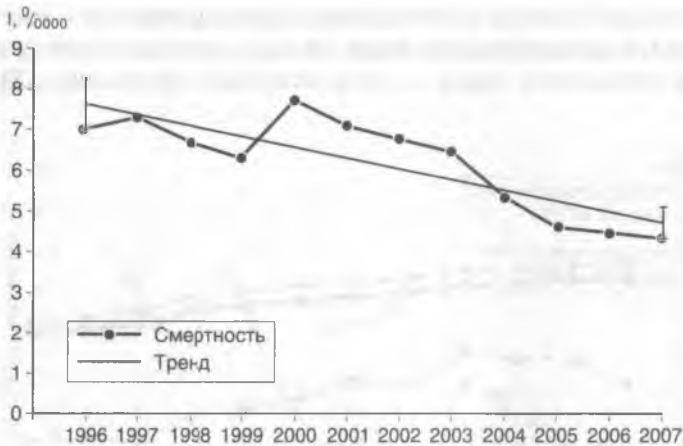


Рис. 3.40. Смертность населения Москвы, обусловленная ревматическим поражением сердца (ОРЛ + ХРБС) в 1996–2007 гг.

Задача 9. Сотрудниками кафедры неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета совместно с Российским научно-методическим центром рассеянного склероза Минздрава РФ проведены эпидемиологические исследования. Цель исследования — изучение эпидемиологических характеристик, внешних факторов, обусловивших риск развития рассеянного склероза в Нижегородской области. Были использованы все доступные источники информации о больных рассеянным склерозом (медицинская документация стационаров, поликлиник, медсанчастей, бюро медико-санитарной экспертизы), а также данные областного комитета государственной статистики.

Анализ заболеваемости населения Нижегородской области проведен с 1990 по 2000 г. Распространенность болезни и смертность больных рассеянным склерозом изучены среди населения двух районов (Сормовского и Московского) Нижнего Новгорода. Период наблюдения составил 3 года (2000–2002). Влияние внешних факторов на риск развития рассеянного склероза оценено по результатам унифицированного вопросника в методе «случай–контроль». Опытная и контрольная группа составляли по 100 человек. Контроль подбирался парным методом. Достоверность результатов принималась при $p < 0,05$.

На основании проведенного исследования выявлено:

- характер распределения заболеваемости рассеянным склерозом населения Нижегородской области (рис. 3.41);
- распространенность рассеянного склероза среди населения двух районов Нижнего Новгорода на конец 2002 г. составила $37,9^0/0000$, а смертность — $0,6^0/0000$;
- территория отнесена к зоне среднего риска по распространенности болезни;
- отмечен высокий уровень стойкой инвалидизации в группе больных рассеянным склерозом;
- дана оценка факторов риска: выявлена достоверная зависимость риска развития рассеянного склероза от факта рождения в многодетной семье, инфекционного фактора, в частности вируса герпеса и хронического очага инфекции, токсического влияния (контакта с красками и органическими растворителями).

Задание

1. Дайте характеристику представленного эпидемиологического исследования.
2. Опишите проявления заболеваемости населения Нижегородской области рассеянным склерозом с 1990 по 2000 г.
3. Укажите возможные направления использования результатов проведенного эпидемиологического исследования.

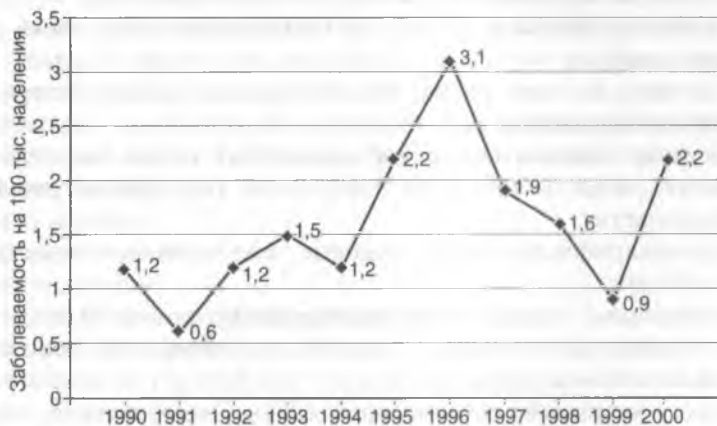


Рис. 3.41. Заболеваемость населения Новгородской области рассеянным склерозом с 1990 по 2000 г.

Итоговый контроль знаний1. *Установите соответствие.*

Термины	Значения
1. Наблюдение	а) Внимательно следить
2. Описание	б) Изобразить, рассказать в устной или письменной форме
	в) Изучать, исследовать
	г) Осуществлять надзор
	д) Изложить сведения, охарактеризовать

Выберите один или несколько правильных ответов.

- Описательное эпидемиологическое исследование может быть:
 - сплошным;
 - рутинным;
 - научным;
 - перспективным;
 - динамическим.
- Описать заболеваемость — значит:
 - выявить распространенность болезни и дать характеристику эпидемиологической ситуации;
 - выявить время наибольшего риска заболевания и время проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий;
 - выявить территории и степень риска заболевания;
 - выявить группы и/или коллективы наибольшего риска заболевания;
 - выявить факторы риска, обеспечивающие данное распределение заболеваемости.
- Для ранжирования социально-возрастных групп населения по степени риска заболеть на следующий год предпочтительнее использовать:
 - среднеарифметические годовые интенсивные показатели за 10 лет;
 - медианные годовые интенсивные показатели за 10 лет;
 - среднеарифметические годовые экстенсивные показатели за 10 лет;
 - прогностические годовые интенсивные показатели;
 - интенсивные показатели заболеваемости за последний год.

5. Определите дизайн описательных эпидемиологических исследований:
 - а) выборочное;
 - б) научное;
 - в) ретроспективное;
 - г) клиническое;
 - д) наблюдательное.
6. Цели описательных эпидемиологических исследований:
 - а) выявить особенности распределения заболеваемости во времени, в социально-возрастных группах населения и по территории;
 - б) выявить структуру заболеваемости (заболевших);
 - в) выявить распространенность болезни или группы болезней;
 - г) сформулировать гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данные проявления заболеваемости;
 - д) оценить гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данные проявления заболеваемости.
7. При выдвижении гипотез о причине отличий в уровнях показателей заболеваемости населения разных территорий необходимо:
 - а) выяснить демографическую структуру населения на этих территориях;
 - б) выяснить особенности выявления, учета и регистрации больных;
 - в) оценить достоверность различий показателей заболеваемости;
 - г) при статистически достоверных различиях показателей заболеваемости независимо от других данных можно сделать вывод о различной активности факторов риска на этих территориях.
8. Описание многолетней динамики заболеваемости совокупного населения города У болезнью Д за десятилетний период предполагает выявление:
 - а) сезонности;
 - б) цикличности;
 - в) тенденции;
 - г) этиологических факторов риска;
 - д) прогноза на следующий год
9. Описание внутригодовой динамики заболеваемости болезнью А населения города С в 2005 г. предполагает выявление:
 - а) сезонного подъема заболеваемости;

- б) внутригодового подъема заболеваемости;
 - в) сроков начала и окончания сезонного подъема заболеваемости;
 - г) предельного уровня фоновой заболеваемости;
 - д) сроков начала и окончания внутригодового подъема заболеваемости.
10. Описание распределения годовых показателей заболеваемости детей и взрослых болезнью Г города В за последние 10 лет предполагает выявление:
- а) направленности тенденций заболеваемости в группах детей и взрослых и их участие в формировании общей тенденции;
 - б) характера распределения годовых показателей заболеваемости в группах детей и взрослых;
 - в) определение среднесезонных показателей заболеваемости в обеих группах;
 - г) корреляционной связи между теоретическими показателями заболеваемости и фактором риска в эпидемиологически значимой группе.
11. В описательных исследованиях гипотеза о факторах риска:
- а) не формулируется;
 - б) формулируется;
 - в) проверяется;
 - г) доказывается.
12. Результаты описательных эпидемиологических исследований представляют в виде:
- а) таблиц;
 - б) графиков;
 - в) текста;
 - г) только текста;
 - д) в любом виде по желанию автора.
13. Выбор статистических методов в описательной эпидемиологии определяется:
- а) личным предпочтением исследователя;
 - б) случайным выбором;
 - в) характером распределения заболеваемости;
 - г) по совету коллег;
 - д) частотой их использования.

Ответьте на следующие вопросы.

1. Дайте определение дескриптивным эпидемиологическим исследованиям, назовите синонимы.
2. Сформулируйте цели описательно-оценочных эпидемиологических исследований.
3. Назовите методы специально организованных эпидемиологических исследований, применяемых для описания распространенности болезней.
4. Оцените преимущества и недостатки методов оценки заболеваемости по данным официальной статистики и специально организованных эпидемиологических исследований.
5. Дайте характеристику методов формальной логики, используемых при формулировании гипотез.
6. Назовите возможные ошибки описательных эпидемиологических исследований.

Глава 4

Аналитические эпидемиологические исследования. Выявление и оценка факторов риска возникновения и распространения болезней

Цель занятия: изучение отдельных способов выявления и оценки причин (факторов риска) возникновения и распространения болезней человека; ознакомиться с основными принципами организации и проведения наблюдательных аналитических исследований.

Изучив тему, студенты должны знать:

- место наблюдательных аналитических исследований в общей структуре эпидемиологических исследований, их виды и особенности;
- предназначение и особенности организации исследований случай–контроль и когортного исследования;
- этапы проведения когортного исследования и исследования случай–контроль;
- достоинства и недостатки исследований случай–контроль, когортных, поперечных (одномоментных) исследований;
- особенности экологических исследований;
- случайные и систематические ошибки в аналитических исследованиях.

Изучив тему, студенты должны уметь:

- давать эпидемиологическую интерпретацию результатов аналитических исследований;
- оценивать правильность организации когортных, поперечных исследований и исследований случай–контроль;
- проводить оценку статистической достоверности результатов аналитических исследований;
- выявлять систематические ошибки в организации и результатах аналитических исследований.

Изучив тему, студенты должны владеть:

- алгоритмом выявления и оценки факторов риска возникновения и распространения болезней.

САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЮ

В процессе подготовки к занятию студенты самостоятельно изучают рекомендованную литературу и приведенный в главе информационный материал.

Вопросы для самоподготовки

1. Классификация эпидемиологических исследований.
2. Особенности аналитических исследований.
3. Классификация аналитических исследований.
4. Организация когортных исследований.
5. Источники случайных и систематических ошибок в когортных исследованиях.
6. Эпидемиологический смысл относительного риска, атрибутивного риска, этиологической доли, добавочного популяционного риска и доли добавочного популяционного риска. Оценка доверительных интервалов данных показателей.
7. Достоинства и недостатки когортных исследований.
8. Организация исследований случай—контроль.
9. Эпидемиологический смысл показателей вероятности, шансов, показателя отношения шансов и оценка их доверительных интервалов данных показателей.
10. Источники случайных и систематических ошибок в исследованиях случай—контроль.
11. Достоинства и недостатки исследований случай—контроль.
12. Цель поперечных (одномоментных) исследований.
13. Достоинства и недостатки поперечно-проведенных (одномоментных) исследований.
14. Особенности экологического (корреляционного) исследования.
15. Способы контроля случайных систематических ошибок в аналитических исследованиях.

Контроль самоподготовки

Выполните тестовые задания из «Сборника тестовых заданий». Приложение к учебнику «Инфекционные болезни и эпидемиология», М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004, раздел «Эпидемиологические исследования», с. 145–162, тесты № 4–12, 34–40.

Выполните предложенные задачи.

Задача 1. По данным табл. 4.1 дайте сравнительную характеристику трех представленных исследований. При соответствии признака

исследованию в ячейке предлагается поставить знак «+», в противном случае знак «-».

Таблица 4.1. Соответствие ряда признаков аналитическим исследованиям

Признак	Когортное исследование	Исследование случай-контроль	Поперечное исследование
1	2	3	4
Возможность изучать:			
• редко встречающиеся причины			
• несколько факторов риска одного заболевания			
• причины редко встречающихся заболеваний			
• несколько факторов риска нескольких заболеваний			
• кратковременно протекающие заболевания			
Рассчитывают и оценивают:			
• показатель инцидентности			
• показатель превалентности			
• показатель отношения шансов			
• атрибутивный риск			
• относительный риск			
• этиологическую долю			
• достоверность различий показателей			
Исследование может быть:			
• ретроспективным			
• проспективным			
• продольным			
• неконтролируемым			
• выборочным			
Продолжительность исследования:			
• длительная			
• кратковременная			

Окончание табл. 4.1

1	2	3	4
Возможность проследить причинно-следственные связи во времени:			
• от следствия к причине			
• от причины к следствию			
• отсутствует			
Стоимость исследования:			
• высокая			
• относительно низкая			
Факт воздействия причины устанавливают:			
• по воспоминаниям испытуемого			
• по фиксируемым испытуемым или испытателем данным			
Часто встречаемые ошибки:			
• систематическая ошибка, связанная с искажениями воспоминания у пациентов			
• специалист, оценивающий наличие болезни, зная о принадлежности участника к основной или контрольной группе, может поставить ошибочный диагноз			
• систематическая ошибка из-за выхода участников исследования из-под наблюдения			
• вероятность ошибочного суждения о наличии причинно-следственной связи из-за присутствия вмешивающегося фактора (конфаундинга)			
• вероятность ошибочного суждения о последовательности событий во времени (что есть причина, а что следствие)			

Задача 2. Заполните табл. 4.2 на основе данных, приведенных в табл. 3.3, сделайте соответствующие выводы.

Таблица 4.2. Показатели, рассчитанные на основе данных когортного исследования

	Показатель	95% доверительные интервалы
Инцидентность в группе F ⁺		
Инцидентность в группе F ⁻		
Атрибутивный риск		
Относительный риск		
Этиологическая доля		
Отношение шансов		

Таблица 4.3. Число новых случаев артериальной гипертонии в городе М среди женщин 20–69 лет при наличии или отсутствии у них гиперхолестеринемии в 2000–2007 гг.

Группы	Новые случаи артериальной гипертонии		Всего
	есть	нет	
Основная группа: гиперхолестеринемия присутствует	64	79	143
Контрольная группа: гиперхолестеринемия отсутствует	219	815	1034
Всего	283	894	1177

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

В медицине наблюдательные аналитические исследования необходимы для выявления количественной оценки действия причин, влияющих на возникновение и распространение болезней. Результаты данных исследований используют при разработке профилактических мероприятий, направленных на устранение или уменьшение степени воздействия факторов, приводящих к болезни или другим неблагоприятным исходам.

Аналитические исследования внесли весомый вклад в развитие современной медицинской науки и практики, определив ведущие факторы риска развития многих заболеваний. Например, были установлены связь между раком легких и курением табака, выраженная

связь между краснухой беременных и врожденными уродствами у детей, комплексные связи между артериальной гипертензией, курением, повышенным содержанием холестерина в крови и ишемической болезнью сердца.

Согласно принятой классификации, аналитические исследования выделяют в группе наблюдательных (рис. 4.1), главное условие проведения которых — невмешательство в естественное течение процессов возникновения и распространения заболеваний, в отличие от экспериментальных исследований. Наблюдательные аналитические и экспериментальные исследования роднит наличие группы сравнения, когда анализ изучаемого явления, например механизмов развития болезни, проводят разделением его на части — основную и контрольную группы.

На этапе организации любого научного исследования формируется рабочая гипотеза, что подразумевает предвосхищение результата, ради которого исследование организовано.

В аналитических исследованиях рабочая гипотеза предполагает отличие опытной группы от контрольной: изучаемый фактор имеет причинно-следственную связь с изучаемым исходом воздействия, например



Рис. 4.1. Наблюдательные аналитические исследования



Рис. 4.2. Гипотеза наличия причинно-следственной связи между причиной и следствием

болезнью. Существует альтернатива рабочей гипотезе — нулевая гипотеза, которую в ходе исследования специалисты опровергают. Согласно нулевой гипотезе изучаемые группы людей не отличаются или отличия между ними статистически недостоверны, а предполагаемый фактор риска или этиологический фактор таковым не является.

Уильям Фарр (1807–1883) — английский ученый, один из основателей медицинской статистики, выделил признаки лица, места и времени, согласно которым проводят систематизацию и анализ данных, полученных в исследованиях. Таким образом, аналитические исследования призваны ответить на ряд вопросов:

- Почему кто-то болеет чаще, а кто-то реже?
- Почему где-то болеют чаще, а где-то реже?
- Почему когда-то болеют чаще, а когда-то реже?

Вопрос «почему?..» подразумевает поиск причины при известном следствии или определение следствия от известной причины: в любом случае ставят задачу установить причинно-следственную связь между причиной (П) и следствием (С) (рис. 4.2).

Окончательный результат аналитического исследования — определение причины или вероятности существования данной причины при известном следствии.

Наблюдательные аналитические эпидемиологические исследования

Главное достоинство таких исследований — простота проведения, поскольку в них обычно используют официальные данные регистрации заболеваний, их исходов и официальную информацию о вероятных факторах риска. Например, данные о состоянии внешней среды, экономическом состоянии различных групп населения, их индивидуальных особенностях.

Для наблюдательных исследований характерно общее правило: любые аналитические исследования начинают 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.

По особенностям организации выделяют три основных варианта наблюдательных аналитических исследований:

- когортные исследования;
- исследования случай—контроль;
- поперечные (одномоментные) исследования;
- экологические (корреляционные) исследования.

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.

Когортные исследования

Цель когортных исследований — определение причин возникновения и распространения болезней. Это наиболее прямой путь к выявлению этиологии болезней и количественной оценке риска воздействия причинных факторов. Название исследования произошло от слова «когорта» (группа людей). В разных областях деятельности человека понятие «когорта» имеет свои особенности:

- войсковое подразделение, десятая часть легиона в Древнем Риме численностью 360—600 человек (одна когорта, как правило, включала 3 манипулы);
- в переносном смысле — сплоченная группа людей, соратников;
- в медицине — выборка людей, объединенных общими признаками состояния здоровья, в которой ожидается возникновение случаев болезни.

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 (рис. 4.3).



Рис. 4.3. Направление поиска причинно-следственных связей в когортных исследованиях

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;
- *проспективные* данные, которые предполагается получать в ходе исследования. Эти когортные исследования называют проспективными (параллельными) когортными исследованиями;
- смешанные проспективные и ретроспективные данные — *комбинированные* когортные исследования.

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. 4.4).

На первом этапе определяют популяцию людей, в отношении которых планируют проводить исследование, — выделяют так называемую генеральную совокупность. Это действие осуществляют с учетом признаков включения и исключения из исследования. Например, нужно установить взаимосвязь между беременностью и гипертонической болезнью у рожавших женщин Москвы. В данной ситуации генеральная совокупность будет представлена всеми жительницами Москвы детородного возраста.

Но здесь идет речь только о признаках включения. Следует учитывать персональные характеристики потенциальных участниц, кото-



Рис. 4.4. Алгоритм когортного исследования с одним фактором риска и одной болезнью

рые могут помешать правильно провести исследование (признаки исключения). Возвращаясь к нашему примеру, следует указать, что генеральная совокупность — это не все женщины фертильного возраста, проживающие в Москве, а только те, которые в данный момент еще не страдают гипертонической болезнью, у кого не отягощен следственный анамнез. Таким образом, определяют часть популяции, среди которой набирают участников для данного когортного исследования. Самое весомое условие на данном этапе — включение в исследование только здоровых участников (отсутствие болезни, которая предположительно будет появляться в ходе исследования).

Когортные исследования чаще всего выборочные, поэтому следующий 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.

Количественной репрезентативности выборки достигают путем отбора необходимого числа участников. Возникает справедливый вопрос: «Сколько необходимо единиц наблюдения, чтобы выборка была количественно репрезентативна?»

Предположим, существует необходимость рассчитать вероятность выпадения «орла» и «решки» при подкидывании монеты. Простота состоит в том, что уже известен результат: 50% на 50%, который

поможет оценить правильность проведения исследования. В случае когортных исследований вероятности можно предположить на основе исходной гипотезы и результатов предшествующих описательных исследований. Если количество бросков монеты (количество наблюдений) будет десять, соотношение двух вариантов может отличаться от предполагаемого нами результата. Однако с увеличением количества наблюдений появляется ожидаемый эффект — соотношение «орла» и «решки» становится примерно одинаковым. В последующих наблюдениях результат не изменится. Значит, существует определенное число наблюдений, после которых устойчиво проявляется искомая закономерность или, как в случае с монеткой, известное соотношение 50 на 50. Такое положение дел описывает закон больших чисел. Таким образом, размер выборки должен быть достаточным, чтобы с высокой вероятностью проявить предполагаемую закономерность.

Репрезентативность выборки необходима для экстраполяции полученных в исследовании данных на генеральную совокупность. Иными словами, результаты выборочного исследования должны быть актуальны не только для самой выборки, но и для всех людей, имеющих схожие характеристики.

Следующий 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^-). В нашем примере основную группу составили рожавшие женщины, контрольную — нерожавшие.

В дальнейшем проводят наблюдение за обеими группами. Период наблюдения определяют заранее. Чаще всего он определяется средней продолжительностью периода экспозиции или инкубационного периода. В течение данного отрезка времени участники исследования с установленной периодичностью посещают лечебное учреждение, где проходят медицинское обследование на предмет возникновения ожидаемого исхода (болезни). Последний этап исследования — логическая и статистическая обработка данных.

Следующий 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.

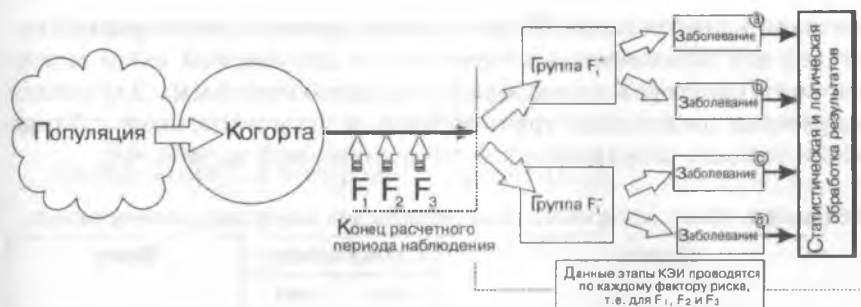


Рис. 4.5. Алгоритм когортного исследования с тремя факторами риска и одной болезнью

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). Подобное исследование проводили на когорте английских врачей, часть из которых курили, у других такой вредной привычки не было.

Третий вид алгоритма когортного исследования подразумевает выявление нескольких факторов риска одной изучаемой болезни (рис. 4.5).

В подобном исследовании, 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: для каждого фактора риска своя пара групп сравнения. Главное условие такого исследования — независимое действие изучаемых факторов на организм человека. В противном случае специфического действия конкретного фактора риска выявить нельзя.

Четвертый алгоритм — самый универсальный, поскольку такое когортное исследование направлено на выявление нескольких факторов риска при нескольких нозологиях. Пример: Фраменгемское исследование, начатое в США в городе Фраменгеме в 1949 г. с целью выявить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Статистическая обработка данных, полученных в когортных исследованиях

В результате когортных исследований специалист располагает данными по количеству заболевших в двух сравниваемых группах —

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 («2×2», таблица сопряженности), представленной на табл. 4.4.

Таблица 4.4. 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
Всего	a + c	b + d	a + b + c + d = N

Примечание. Группа a — заболевшие, на которых воздействовал фактор риска; группа b — здоровые, на которых фактор риска также действовал; группа c — заболевшие из контрольной группы; группа d — здоровые люди, на которых фактор риска действие не оказывал.

Следует помнить, что такую таблицу заполняют только абсолютными величинами. По существующим правилам заполнения таблиц в строках указывают подлежащие (то, что подлежит сравнению). В данном случае это две группы участников эпидемиологического исследования. В столбцах таблицы указывают признаки, по которым в результате исследования проводят сравнение: наличие или отсутствие болезни, если речь идет о таблице «2×2» для когортных исследований. Заполнение таблицы завершают подсчетом сумм в столбцах и строках. Затем проводят расчет ряда показателей.

Инцидентность

Инцидентность в группах наблюдения (I , риск развития болезни при наличии или отсутствии фактора риска, *incidence, risk factor group incidence* — I_{F+} и I_{F-}). Данный показатель указывает на частоту возникновения новых случаев болезни в основной и контрольной группах. Следует помнить, что все случаи в когортном исследовании являются новыми независимо от характера используемой информации (ретроспективные или проспективные), ведь изначально в исследовании участвуют относительно здоровые люди. Расчет проводят по следующим формулам.

Инцидентность в основной группе (I_{F+}):

$$I_{F+} = \frac{a}{a+b} \times 10^n.$$

Инцидентность в контрольной группе (I_{F-}):

$$I_{F-} = \frac{c}{c+d} \times 10^n,$$

(в этих и других формулах: 10^n — размерность показателя).

В большинстве современных научных публикаций авторы приводят показатели инцидентности (и другие показатели) с доверительными интервалами (ДИ, *confidential intervals*, CI). Доверительные интервалы отражают достоверность оценки гипотезы в конкретном исследовании.

В общем виде формулу для расчета доверительного интервала можно представить следующим образом:

Показатель \pm критическое значение \times стандартное отклонение.

При этом стандартное отклонение (*standard deviation*, SD) — величина, характеризующая среднее отклонение отдельных наблюдений от среднего значения. В качестве критического наиболее часто используют значение 1,96, которое позволяет рассчитать 95% доверительные интервалы. Однако могут быть использованы и другие критические значения; например, критическое значение 1,64 позволяет рассчитать 90% интервалы, а значение 2,58 — 99,9% интервалы.

Для показателя инцидентности 95% доверительный интервал рассчитывается по формуле:

$$95\% \text{ CI } (I_F) = I_F \pm 1,96 \times \text{SD},$$

где SD — стандартное отклонение (*standard deviation*), которое рассчитывается по формуле:

$$\text{SD}_{I_F} = \sqrt{\frac{(I_F \times (10^n - I_F))}{N_F} \times 10^n},$$

где N_F — число лиц в группе, выделенной по наличию или отсутствию фактора риска (в таблице «2×2» для группы I_{F+} : $N_F = a + b$, а для группы I_{F-} : $N_F = c + d$).

Если доверительные интервалы показателей групп, выделенных по фактору риска, перекрываются, используют термин «трансгрессия». Это свидетельствует, что между группами нет достоверных различий и должна быть принята нулевая гипотеза. Однако, кроме доверительных интервалов, оценку достоверности различий между группами проводят с применением критерия Пирсона (хи-квадрат, χ^2), критерия Менделя-Хензела, хи-квадрат с поправкой Йетса, точного критерия Фишера.

Показатель инцидентности человек–время

Показатель инцидентности человек–время (*person-time incidence rate*, *PtR*, показатель плотности инцидентности, *incidence density*). Показатель человек–время наиболее точно измеряет частоту (риск) возникновения новых случаев в группе риска. В проспективных когортных исследованиях отдельные участники могут выбывать из исследования или заболеть ожидаемой болезнью до окончания периода наблюдения. В связи с этим риск возникновения новых случаев возрастает, поскольку численный состав групп становится меньше. Таким образом, для отдельных лиц из группы риска, время, в течение которого они подвергались риску заболеть, оказывается разным. Показатель инцидентности не учитывает этого факта, и поэтому недостаточно точно измеряет средний риск каждого лица, входящего в группу риска, заболеть. Для расчета показателя инцидентности человек–время используют следующую формулу, представленную в общем виде:

$$PtR = \frac{a}{\Sigma T} \times R,$$

где a — выявленные случаи болезни в группе наблюдения; T — время пребывания участника в исследовании (чаще всего измеряется в годах), для каждого участника время пребывания будет индивидуальным; R — размерность (10^n).

Относительный риск

Относительный риск (*relative risk* — *RR*). Значение относительного риска используют для оценки наличия связи между фактором риска и возникновением болезни.

Расчет относительного риска проводят по формулам:

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

или

$$RR = \frac{I_{F+}}{I_{F-}}.$$

При относительном риске, равном единице ($RR = 1$), связь между фактором и болезнью отсутствует.

Ситуация, при которой относительный риск больше единицы ($RR > 1$), указывает, что инцидентность в основной группе больше, чем в контрольной, и риск заболеть при наличии изучаемого фактора больше, чем при его отсутствии. Данные результаты дают основание считать изучаемый фактор вредным, который приводит к болезни, т.е. фактором риска. Если величина относительного риска меньше единицы ($RR < 1$), 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). Для оценки точности и достоверности показателя относительного риска в современных научных работах приводят его доверительные интервалы. Если доверительный интервал относительного риска включает единицу, это говорит, что в данном исследовании оценка относительного риска не достоверна и может быть подвержена влиянию случайности.

Для расчета формул доверительных интервалов используют натуральный логарифм показателя относительного риска ($\ln(RR)$), стандартное отклонение (SD) к которому рассчитывается по формуле:

$$SD(\ln(RR)) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{(a + b)} + \frac{1}{c} - \frac{1}{(c + d)}}$$

Доверительный интервал для натурального логарифма RR составляет:

$$95\% CI_{\ln(RR)} = \ln(RR) \pm 1,96 \times SD(\ln(RR)).$$

После этого необходимо провести операцию, обратную нахождению натурального логарифма, — потенцирование, т.е. возвести число e (число Эйлера) в соответствующую степень.

Окончательный вид формулы доверительных интервалов для RR:

$$95\% \text{ CI}_{RR} = e^{[\ln(RR) \pm 1.96 \times SD(\ln(RR))]}$$

где $e = 2,718282$.

Несмотря на некоторую громоздкость этой формулы, а также и других формул, приведенных ниже, расчеты доверительных интервалов, требующих использования логарифмирования и потенцирования могут быть проведены с использованием калькулятора с функциями «ln» и «ху». Сегодня калькуляторы многих моделей сотовых телефонов снабжены этими функциями. Также существует большое количество статистических программ, выполняющих эти расчеты.

Атрибутивный риск

Синонимичные понятия — разница рисков, абсолютная разность рисков, добавочный риск (*attributable risk*).

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

Данный показатель основан на исключении случаев болезни, не связанных с изучаемым фактором. Предположим, что изучаемая причина болезни дополнительная и не единственная. В свою очередь, этиологический фактор и другие неизвестные исследователям дополнительные причины присутствуют и в основной, и в контрольной группах. Чтобы определить в основной группе количество случаев болезни, 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 ней связаны с другими факторами риска (рис. 4.6).

Можно предположить, что эти же факторы с такой же частотой вызывают заболевания и в основной группе, поскольку их пагубное воздействие никто не исключал. Это происходит из-за их неизвестности или неправильной организации исследования. Разница между инцидентностью в опытной и контрольной группах определяет число больных при воздействии изучаемого фактора риска.

Именно разница абсолютных рисков разных групп населения составляет атрибутивный (добавочный, избыточный) риск, т.е. допол-

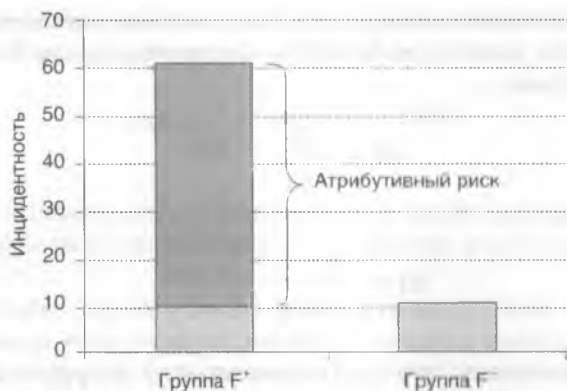


Рис. 4.6. Атрибутивный риск в основной группе

нительный риск, порожденный действием предполагаемой причины и выраженный в той же частоте заболеваний, что и сравниваемые показатели:

$$AR = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d},$$

или

$$AR = IF^+ - IF^-.$$

Стандартное отклонение атрибутивного риска определяют по формуле:

$$SD_{AR} = \sqrt{\frac{IF^+ \times (1 - IF^+)}{(a+b)} + \frac{IF^- \times (1 - IF^-)}{(c+d)}}.$$

При этом 95% доверительный для атрибутивного риска интервал рассчитывается как:

$$AR \pm 1,96 \times SD_{AR}.$$

Этиологическая доля

Этиологическая доля (доля добавочного риска, *attributable fraction*, *etiological fraction* — AF, EF). Данный показатель содержит ту же информацию, что и атрибутивный риск. Этиологическая доля ука-

зывает на удельный вес случаев заболевания от изучаемого фактора риска в общем количестве больных основной группы. Расчет проводят по формулам:

$$EF = \frac{AR}{I_{F+}} \times 100\%,$$

или

$$EF = \frac{RR - 1}{RR} \times 100\%.$$

Следует отметить, что I_{F+} (инцидентность в группе с наличием фактора риска) должна быть в одной размерности с AR .

Доверительные интервалы для этиологической доли могут быть получены из доверительных интервалов атрибутивного риска. В формулу для расчета этиологической доли подставляются верхние и нижние значения интервалов.

Добавочный риск для популяции и процент добавочного риска для популяции

Особую значимость для здравоохранения имеют показатель, именуемый атрибутивным (добавочным) риском для популяции, или популяционным атрибутивным (добавочным) риском (*population attributable risk* – ARP , *population attributable risk* – PAR):

$$PAR = I_P - I_{F-},$$

где I_P — инцидентность в популяции в одной размерности с I_{F-} ; I_{F-} — это инцидентность в группе, где фактор отсутствует.

Также большое значение имеет показатель добавочного риска для популяции, выраженный в процентах от общего риска ($PAR\%$). Этот показатель — аналог этиологической доли, рассчитанный не для выборки (когорты), а для генеральной совокупности. Добавочный популяционный риск необходим для оценки риска возникновения предполагаемого исхода (болезни) при воздействии изучаемого фактора на популяцию. Атрибутивный риск для популяции отражает избыточную, возможно предотвратимую заболеваемость, которую связывают с действием определенного фактора. Именно поэтому знание ARP помогает органам здравоохранения определить приори-

тетные направления профилактики болезней и наиболее эффективно использовать имеющиеся ресурсы. Формула расчета:

$$PAR\% = \frac{(I_P - I_{F-})}{I_P} \times 100\%,$$

где I_P — инцидентность в популяции в одной размерности с I_{F-} (I_{F-} — это инцидентность в группе, где фактор отсутствует).

Зная процент атрибутивного риска для популяции и показатель заболеваемости в популяции, можно с помощью пропорции рассчитать, сколько случаев болезни может быть предотвращено в популяции, если удастся полностью исключить влияние данного фактора.

Вероятность и шансы

Вероятность, используемая для выражения различных показателей, соответствует доле лиц, обладающих некоторой характеристикой в определенной группе, например возникновением болезни. Показатель инцидентности также можно рассматривать как разновидность вероятности. При этом вероятность отсутствия той же самой характеристики может быть рассчитана путем вычитания предыдущей вероятности из единицы (вероятность отсутствия события = $1 -$ вероятность события). В свою очередь, шансы — это отношение этих двух вероятностей (отношение вероятности, что событие произойдет к вероятности того, что оно не произойдет).

Шансы и вероятность отражают одну и ту же информацию, но поразному ее выражают. Одно может быть легко преобразовано в другое с помощью двух простых формул:

$$\begin{aligned} \text{Шансы события} &= (\text{Вероятность события}) / (1 - \text{Вероятность события}); \\ \text{Вероятность события} &= (\text{Шансы события}) / (1 + \text{Шансы события}). \end{aligned}$$

Доверительные интервалы к шансам события рассчитывают с помощью натуральных логарифмов (\ln):

$$\ln(\text{шансов}) = \ln\left(\frac{a}{b}\right),$$

где a — вероятность события; b — ($1 -$ вероятность события); 95% доверительный интервал рассчитывают по формуле:

$$95\% \text{ CI } \ln(\text{шансов}) = \ln(\text{шансов}) \pm 1,96 \times \text{SD} [\ln(\text{шансов})].$$

При этом стандартное отклонение (SD) оценивается по формуле:

$$\text{SD} (\ln(\text{шансов})) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b}}.$$

Если провести потенцирование для возврата от натурального логарифма шансов к просто шансам, то формула для расчета доверительных интервалов к шансам будет иметь следующий вид:

$$95\% \text{ CI шансов} = e^{[\ln(\text{шансов}) \pm 1,96 \times \text{SD} (\ln(\text{шансов}))]},$$

где $e \approx 2,718282$.

Расчет доверительных интервалов для вероятности, например для инцидентности, также может быть сделан с использованием натуральных логарифмов:

$$\ln(\text{вероятности}) = \ln\left(\frac{a}{a+b}\right),$$

где a — вероятность события; b — $(1 - \text{вероятность события})$.

Стандартное отклонение для \ln (вероятности) оценивается по формуле:

$$\text{SD} (\ln(\text{вероятности})) = \sqrt{\frac{1}{a}}.$$

95% доверительный интервал для \ln (вероятности) определяется, как:

$$95\% \text{ CI } \ln (\text{вероятности}) = \ln(\text{вероятности}) \pm 1,96 \times \text{SD} (\ln(\text{вероятности})).$$

Проведя потенцирование значений доверительного 95% интервала натурального логарифма вероятности, получим формулу расчета 95% доверительного интервала к вероятности:

$$95\% \text{ CI вероятности} = e^{[\ln(\text{вероятности}) \pm 1,96 \times \text{SD} (\ln(\text{вероятности}))]},$$

где $e \approx 2,718282$.

Отношение шансов

Отношение шансов (*odds ratio* — OR). Данный показатель указывает, во сколько раз шанс заболеть в основной группе больше, чем в контрольной.

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»:

$$\text{OR} = \frac{(a + b)}{(b + c)}$$

Приблизительные 95% доверительные интервалы к отношению шансов можно рассчитать по формуле:

$$95\% \text{ CI}_{\text{OR}} = e^{[\ln(\text{OR}) \pm 1,96 \text{ SD}(\ln(\text{OR}))]}$$

где $e \approx 2,718282$.

При этом SD (ln(OR)) — стандартное отклонение для натурального логарифма OR. Для значений из таблицы «2×2» стандартное отклонение рассчитывается, как:

$$\text{SD}(\ln(\text{OR})) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Отношение шансов оценивают так же, как и относительный риск.

Величина отношения шансов, равная единице (OR = 1), указывает на отсутствие причинно-следственной связи изучаемого фактора и болезни. Если отношение шансов меньше единицы (OR < 1), возможно предположение о защитных свойствах изучаемого фактора. Величина OR > 1 указывает на возможную связь между болезнью и вредным действием изучаемого фактора.

В когортных исследованиях показатель отношения шансов — альтернатива относительному риску, поэтому допустимо их равноценное использование. Отношение шансов можно рассматривать как аппроксимацию относительного риска. Количественно отношение шансов всегда показывает большие различия между группами, по сравнению с показателем относительного риска. Однако при редко встречающихся болезнях (с низкой инцидентностью), когда значения

а и с из таблицы «2×2» представлены единичными случаями, но при этом значения b и d — большие группы, например, если в каждой группе наблюдалось по 10 000 человек, тогда $b \approx a + b$ и $d \approx c + d$, следовательно, $OR \approx RR$.

Анализ выживаемости

В проспективных когортных исследованиях, как мы уже упомянули, нередко возникают ситуации, когда лица, включенные в когорту, выбывают из-под наблюдения.

Типичный пример исследований такого рода — изучение выживаемости в клинических когортных исследованиях, когда больных наблюдают от начала болезни до смерти. Обычно больных включают в исследование на всем его протяжении, поэтому оно нередко заканчивается до смерти последнего больного. Истинная продолжительность болезни выживших к концу исследования остается неизвестной. Кроме того, исследователь может потерять больного из вида до завершения исследования, если тот, к примеру, переехал в другой город. Наконец, больной может умереть по причине, не связанной с изучаемым заболеванием, например погибнуть в результате несчастного случая. Во всех этих случаях длительность заболевания остается неизвестной, мы знаем только, что она превышает некоторый срок.

Кривая выживаемости задает вероятность пережить любой из моментов времени после некоторого начального события. Эту вероятность обычно называют просто выживаемостью. В примере, который мы сейчас разбираем, кривая выживаемости применяется для изучения продолжительности жизни. Однако кривыми такого рода можно описать продолжительность самых разнообразных процессов. Тогда в качестве исхода будет выступать не смерть, а другое интересующее нас событие, не всегда нежелательное. Например, можно изучать длительность инкубационного периода, если известно время контакта с этиологическим фактором, длительность лечения какого-либо заболевания до наступления ремиссии, эффективность лечения бесплодия или эффективность контрацепции (исход в обоих случаях — наступление беременности) и т.д.

Рассмотрим кривую выживаемости, рассчитанную исходя из начального числа лиц в когорте.

Выживаемость $S(t)$ — это вероятность прожить более t с момента начала наблюдения.

Выражается формулой:

$$S(t) = \frac{\text{Число лиц, переживших момент } t}{\text{Начальное число лиц в когорте}}$$

В качестве кривых выживаемости можно рассмотреть результаты наблюдения в исследовании, организованном Ричардом Доллом и Бредфордом Хиллом, по изучению влияния курения на здоровье человека (когорта британских врачей) (рис. 4.7). В исходной точке, соответствующей начальному моменту, например моменту рождения, выживаемость равна 1 (или 100%, если выживаемость выражена в процентах). Затем кривая постепенно понижается и, начиная с некоторой точки, становится равной 0. Возраст, до кото-

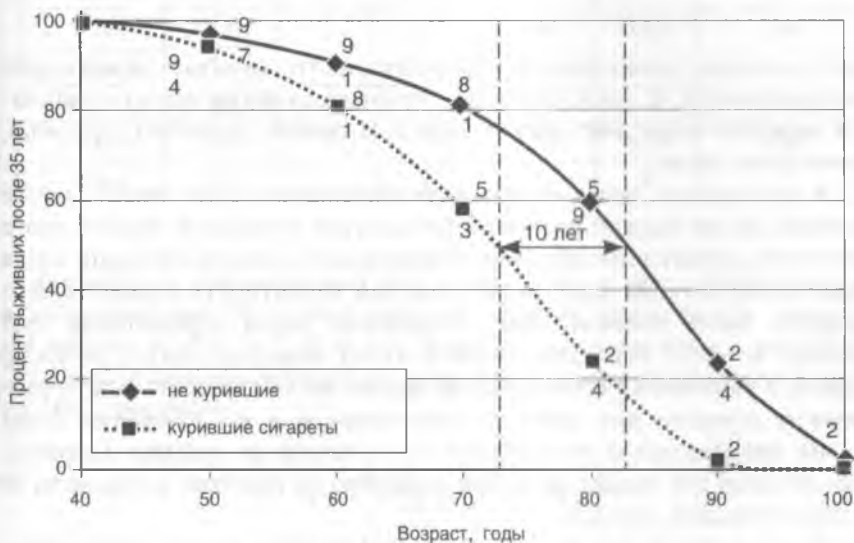


Рис 4.7. Выживаемость продолжавших курить сигареты после 35 лет и не куривших в течение всей жизни среди британских врачей мужчин, родившихся в период с 1900 по 1930 г., в процентах живых в течение каждых следующих 10 лет жизни

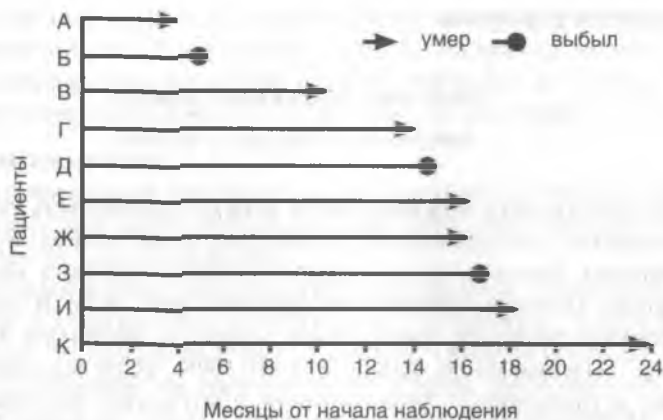


Рис. 4.8. Результаты наблюдения за гипотетической когортой пациентов

рого доживает ровно половина совокупности, называется медианой выживаемости. В представленном примере разница между медианами выживаемости некурящих врачей и врачей, курящих сигареты, составляет 10 лет.

В тех случаях, когда имеет место выбывание (а это бывает почти всегда), мы не сможем воспользоваться этой формулой. Вместо этого поступим следующим образом. Для каждого момента времени, когда произошла хотя бы одна смерть, оценим вероятность пережить этот момент. Такой оценкой будет отношение числа переживших этот момент к числу наблюдавшихся к этому моменту. Тогда, согласно правилу умножения вероятностей, вероятность пережить некоторый момент времени для каждого вступившего в исследование будет равна произведению этих оценок от нулевого до данного момента. Рассмотрим эту процедуру более подробно на примере когорты из 10 гипотетических случаев.

Будем считать, что все члены данной когорты начали наблюдаться в момент времени $t = 0$, и от него будем отсчитывать все сроки (рис. 4.8). Расположим членов когорты по возрастанию длительности наблюдения (табл. 4.5) и укажем эту длительность в третьей колонке таблицы. В отношении каждого из выбывших нам известно, что они прожили больше такого-то срока, а насколько — неизвестно.

Таблица 4.5. Расчет кривой выживаемости по методу Каплана-Мэйера для гипотетической когорты из 10 человек

(1) Код наблюдаемого	(2) Событие в определенный момент времени (умер или выбыл из-под наблюдения)	(3) t — момент времени от начала исследования (в месяцах)	(4) n_t — число живых на определенный момент времени	(5) df — число умерших в определенный момент времени	(6) Доля умерших в определенный момент времени (число умерших/живых на момент времени)	(7) f — доля выживших на тот же момент (1 — доля умерших)	(8) S — кумулятивная доля выживших на определенный момент времени (произведение всех f_k данному моменту)
А	Умер	4	10	1	0,10	0,90	0,90
Б	Выбыл	Более 4	—	—	—	—	—
В	Умер	10	8	1	0,13	0,88	0,79
Г	Умер	14	7	1	0,14	0,86	0,68
Д	Выбыл	Более 14	—	—	—	—	—
Е	Умер	16	5	2	0,40	0,60	0,41
Ж	Умер	16					
З	Выбыл	Более 16	—	—	—	—	—
И	Умер	18	2	1	0,50	0,50	0,20
К	Умер	24	1	1	1	0	0

Первый из наблюдаемых (А) умер через 4 мес. Наблюдались в это время все 10 членов когорты. Значит, вероятность умереть в 4 месяца — $d_4/n_4 = 1/10 = 0,1$. Заносим это значение в колонку 6. Соответственно вероятность не умереть в 4 месяца для тех, кто дожил до этого времени:

$$f_4 = 1 - \frac{1}{10} = \frac{9}{10} = 0,90.$$

При этом и кумулятивная вероятность выживания (S) в этот момент составляет $S(4) = 0,9$.

После этого один из членов когорты — Б выбыл из-под наблюдения. Через 10 мес снова умер один из членов когорты — В. Наблюдались к этому времени уже только 8 человек (1 умер в 4 месяца, 1 выбыл).

Для доживших до 10 месяца наблюдения вероятность умереть в 10 ч: $d_{10}/n_{10} = 1/8 = 0,125$, а вероятность не умереть в этот период:

$$f_{10} = 1 - \frac{1}{8} = \frac{7}{8} = 0,875.$$

Теперь оценим кумулятивную вероятность, что пациент проживет более 10 ч, т.е. $S(10)$. Прожить более 10 мес — значит не умереть в 4 месяца и не умереть в 10 месяцев (по правилу умножения вероятностей):

$$S(10) = f_4 \times f_{10} = 0,900 \times 0,875 = 0,788.$$

Следует отметить, что если бы мы рассчитали «долю выживших» способом, представленным выше, с учетом начального числа пациентов в общей группе, мы бы получили для $S(10)$ оценку 0,8, тогда как при использовании данного метода значение получилось меньшее — 0,79. При дальнейших расчетах чем больше будет выбывших, тем больше будет и расхождение.

На 14 месяце умирает еще один наблюдавшийся — Г, вероятность умереть на этом сроке составляет: $d_{14}/n_{14} = 1/7 = 0,14$. При этом:

$$f_{14} = 1 - \frac{1}{7} = \frac{6}{7} = 0,857,$$

$$S(14) = f_4 \times f_{10} \times f_{14} = 0,900 \times 0,875 \times 0,857 = 0,675.$$

На 16 месяце от начала исследования умерли сразу двое из наблюдавшихся — Е и Ж, а до этого срока из-под наблюдения выбыл Д. Таким образом, в 16 месяцев на момент смерти двух пациентов (Е и Ж) под наблюдением находились только 5 человек из прежних 10 (трое умерли и двое выбыли). Вероятность умереть в 16 месяцев равна: $d_{16}/n_{16} = 2/5 = 0,400$. Моментная выживаемость и кумулятивная выживаемость в 16 месяцев составляют:

$$f_{16} = 1 - \frac{2}{5} = \frac{3}{5} = 0,600,$$

$$S(16) = f_4 \times f_{10} \times f_{14} \times f_{16} = 0,900 \times 0,875 \times 0,857 \times 0,600 = 0,405.$$

Описанная процедура называется расчетом выживаемости, моментным методом, или методом Каплана-Мэйера.

Математическое выражение моментного метода:

$$S(t) = S(t) = \prod \left(1 - \frac{d_i}{n_i} \right),$$

где d_i — число умерших в момент t ; n_i — число наблюдавшихся к моменту t ; Π (большая греческая буква «пи») — символ произведения (так же как Σ — символ суммы). В данной формуле Π означает, что надо перемножить значения $(1 - d_i/n_i)$ для всех моментов времени наблюдения, когда произошла хотя бы одна смерть.

В таблице 4.5 расчет выживаемости моментным методом для представленной когорты приведен полностью. Теперь мы можем представить результаты исследования выживаемости пациентов в виде графика (рис. 4.9). Кумулятивная вероятность выживания представлена в процентах. Точки на графике соответствуют моментам, когда умер хотя бы один из наблюдавшихся. Эти точки обычно соединяют ступенчатой линией. В момент времени 0 выживаемость составляет 100%, затем постепенно снижается. В нашем примере кривая опускается до

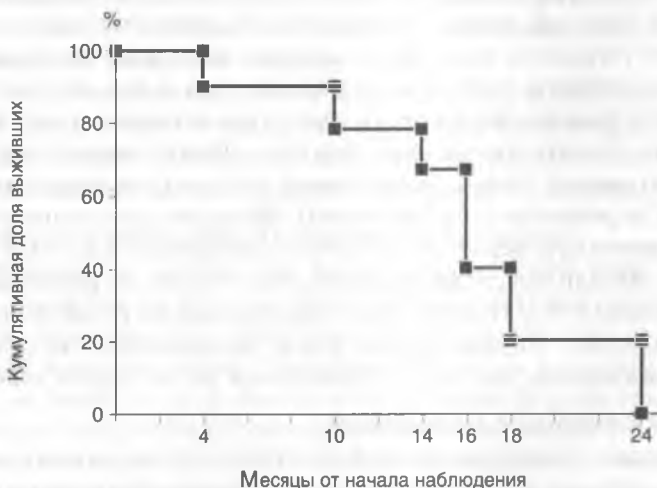


Рис. 4.9. Кривая выживаемости гипотетической когорты, построенная по методу Каплана-Мэйера по данным табл. 4.5. Кривая представляет собой ступенчатую линию, каждой ступеньке соответствует момент смерти одного или нескольких пациентов из когорты

нуля, поскольку все наблюдавшиеся пациенты умерли. Однако если в изучаемой когорте остаются живые, то кривая остается выше нуля.

Медиана выживаемости для кривых, построенных методом Каплана-Мэйера

Наиболее полная характеристика выживаемости — это кривая выживаемости, которую мы построили. В качестве обобщенного показателя, характеризующего выживаемость в виде одного числа, лучше всего подходит медиана, поскольку распределение по продолжительности жизни, как правило, асимметрично. Определение медианы выживаемости, рассчитанной исходя из начального числа лиц, включенных в когорту, было дано выше. Для выживаемости, рассчитанной с помощью моментного метода, медиана определяется как наименьшее время, за которое выживаемость достигает величины менее 0,5 (менее 50%).

Чтобы определить медиану выживаемости, нужно построить кривую выживаемости и посмотреть, где она впервые опускается ниже 50%. Например, на рис. 4.9 медиана выживаемости составляет 16 мес. Если число умерших меньше половины числа наблюдаемых, то определить медиану будет невозможно.

В когортных исследованиях анализ выживаемости предполагает сравнение кривых выживаемости в группах, различающихся по действию фактора риска. Использование статистических методов позволяет устранить влияние отдельных факторов, например различий по возрасту, полу, индексу массы тела с тем, чтобы в итоге различия в выживаемости (если они будут выявлены) можно было приписать только изучаемому фактору. Такую возможность предоставляет метод Кокса, называемый методом пропорциональных рисков (*Cox proportional hazards model*). Функция риска представляет собой мгновенную вероятность смерти для живых в данный момент времени. Модель Кокса предполагает, что отношение рисков для двух сравниваемых субъектов остается постоянным во времени или пропорциональным. Относительный риск, вычисленный на основании оценок выживания, называют отношением риска (*hazard ratio*).

Недостатки когортных исследований

Когортные исследования, как и любые другие, имеют сильные и слабые стороны, определяющие область применения данных исследований. Известны ситуации, при которых когортные исследования не могут быть использованы. Например, при изучении редко встречающихся болезней проводить когортные исследования затруднительно.

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

Другие существенные недостатки когортных исследований — их высокая стоимость и зачастую большая продолжительность, например Фраменгемское исследование длилось 46 лет.

Достоинства когортных исследований

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

Часто возникающие ошибки в когортных исследованиях

Информационная ошибка при оценке исходов. Если врач, который решает, развилась ли болезнь у конкретного участника исследования, знает, подвергался ли он тому или иному воздействию, и при этом 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, 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 из-под наблюдения (миграции) или при отсутствии ответа на разосланные анкеты. Особую проблему эта ситуация будет представлять в случае, если вероятность ухода из-под наблюдения или потеря возможности получать информацию от участников, включенных в исследование, будет неодинаковой среди лиц, различающихся по значимым характеристикам. Например, 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 внести ошибочные суждения в интерпретацию этих результатов.

Исследования случай–контроль

Цель исследования случай–контроль — определение причин возникновения и распространения болезней. В исследованиях случай–контроль вероятность существования причинно-следственной связи обосновывается не разной частотой заболеваемости, а различной распространенностью (встречаемостью) предполагаемого фактора риска в основной и контрольной группах.

В исследовании случай–контроль поиск причинно-следственных связей идет в направлении от следствия к предполагаемой причине (рис. 4.10).



Рис. 4.10. Направление поиска причинно-следственных связей в исследованиях случай–контроль

Исследование случай–контроль может быть только ретроспективным, так как проводится на основе архивных данных. Чаще всего источником информации в исследованиях случай–контроль выступают истории болезни, находящиеся в архивах медицинских учреждений, воспоминания пациентов или их родственников в рамках интервью или по результатам анкетирования.

Такой вид исследования можно проводить как предварительное изучение причинно-следственных связей между предполагаемым фактором риска и конкретным заболеванием. В дальнейшем эта проблематика может быть изучена в когортных исследованиях.

Этапы проведения исследования случай–контроль

Исследование случай–контроль (рис. 4.11), как и когортное, начинают с определения генеральной совокупности — той части популяции, в отношении которой проводят исследование. Учитываются критерии включения и исключения, утвержденные на подготовительном этапе исследования. Здесь можно принимать во внимание такие индивидуальные характеристики потенциальных участников, как пол, возраст, принадлежность к расе, место работы, вредные привычки и т.д. Немаловажны территория проживания изучаемой группы населения и время экспозиции негативных факторов.

Затем проводят формирование выборки. В исследованиях случай–контроль набирают участников, имеющих определенное патологическое состояние. Данные лица будут представлены в основной группе. В контрольную группу входят условно здоровые участники, у которых нет изучаемой болезни. В итоге выборка в когортных исследованиях наполовину состоит из больных, а другая половина представлена условно здоровыми участниками.



Рис. 4.11. Алгоритм выборочного исследования случай–контроль

Один из способов формирования основной и контрольной групп — метод подбора соответствующих пар (*matching*, подбор метчирированных пар). Содержание данного подхода заключается в индивидуальном подборе каждому участнику основной группы участника контрольной группы с учетом ряда антропометрических, половых, социальных, этнических и других отличительных признаков. В итоге исследователи получают примерно одинаковые группы сравнения с единственным отличием: наличием или отсутствием изучаемой болезни.

Следующий этап исследования — определение в основной и контрольной группах лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию предполагаемых факторов риска.

Затем данные о наличии или отсутствии изучаемого фактора риска в основной и контрольной группах сводят в таблицу сопряженности (табл. 4.6). Этап деления основной и контрольной группы на подгруппы можно повторять столько раз, сколько факторов риска было выявлено в результате изучения архивных данных.

По правилу построения таблиц (хотя не все авторы его придерживаются) в ее строках указывают подлежащее (группы): основная — лица с изучаемой болезнью, контрольная — относительно здоровые люди. В столбцы заносят критерии (сказуемое), по которым проводят сравнение групп участников (наличие или отсутствие воздействия фактора риска).

Завершающий этап исследования — статистический и логический анализ полученных данных и формулирование выводов.

Таблица 4.6. Макет четырехпольной таблицы для исследований случай—контроль

Группы	Фактор риска в анамнезе		Всего
	есть	нет	
Больные, страдающие изучаемой болезнью	a	b	a + b
Здоровые или больные, но имеющие другую болезнь	c	d	c + d
Всего	a + c	b + d	a + b + c + d = N

Статистическая обработка данных в исследованиях случай—контроль

Поскольку в исследованиях случай—контроль невозможно рассчитать показатели инцидентности и относительного риска, выраженность причинной ассоциации определяют различиями часто-

ты воздействия (частоты встречаемости) факторов риска в группах сравнения, а не различиями в частоте заболеваний в сравниваемых группах.

Частоту воздействия (встречаемости) факторов риска в этих группах рассчитывают по той же формуле, что и абсолютный риск в когортных исследованиях: $a/(a + b)$ — для основной группы (случай), и $c/(c + d)$ — для контрольной. Рассчитанная частота воздействия отражает значение вероятности воздействия изучаемого фактора в сравниваемых группах. Дальнейшие расчеты отношения шансов, рассмотренных на примере когортных исследований, проводят по алгоритмам. Однако существует разница между показателем отношения шансов, полученным в когортных исследованиях и исследованиях случай—контроль. В когортных исследованиях рассчитывают отношение шансов заболеть при наличии или отсутствии фактора риска, а в исследованиях случай—контроль оценивают отношение шансов встретить у больных и здоровых участников предполагаемые факторы риска.

В исследованиях случай—контроль возможен расчет показателя этиологической доли по формуле:

$$EF = \frac{OR - 1}{OR} \times 100\%,$$

где OR — отношение шансов (*odds ratio*).

В этой ситуации показатель указывает на удельный вес числа случаев воздействия искомого фактора риска, приводящего к изучаемой болезни.

Исследование случай—контроль по типу выложенной (гнездной) выборки (nested case-control study)

Этот тип организации исследования случая был предложен с целью снизить затраты при проведении когортных исследований. Случаи и контроли в этом исследовании подбираются из определенной когорты, для которой уже собрана часть информации по набору и активности факторов риска (рис. 4.12). Также собирается и анализируется дополнительная информация относительно случаев и контроля, отобранных для данного исследования. Этот тип исследования ценен, особенно когда измерение воздействия стоит дорого.

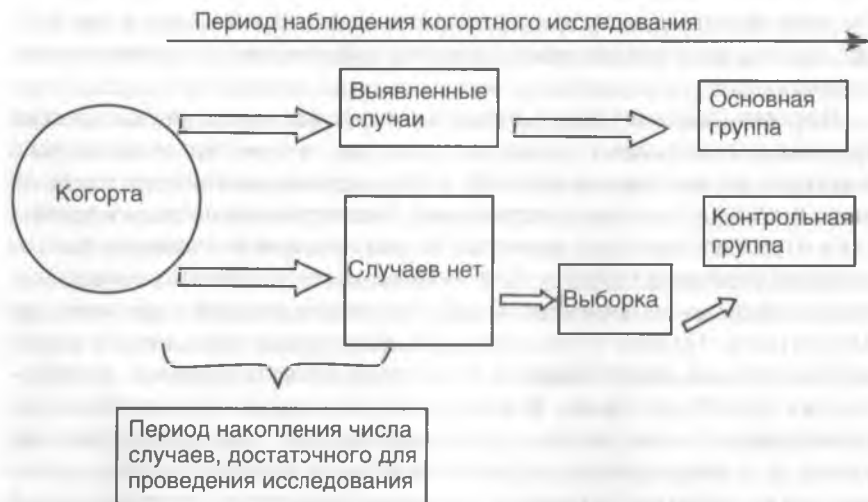


Рис. 4.12. Схема организации исследования случай–контроль по типу вложенной выборки

При данном дизайне, например, потребуется проверить только часть лабораторных образцов, полученных от участников исследования в начале исследования.

Оценку достоверности различий результатов исследования случай–контроль в сравниваемых группах проводят с помощью критериев, используемых в когортных исследованиях: используют критерий Пирсона (хи-квадрат) или точный критерий Фишера.

Ошибки и проблемы 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 группами 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 по-другому: могут ли представители данной контрольной группы иметь к изучаемому фактору необычно высокий или низкий уровень подверженности, существенно отличающийся от всего населения, в отношении которого проводится исследование. В случае положи-

тельного 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.

Возможно еще более важная проблема — концептуальная: как только мы подобрали пару случай—контроль по определенной характеристике (фактору), мы уже не сможем изучить влияние этой характеристики на изучаемую взаимосвязь, поскольку при подборе пар мы уже искусственно установили одинаковую встречаемость данного фактора в обеих группах. Поэтому необходимо заранее исключить из критериев подбора пар те характеристики, которые мы собираемся 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 мы изучаем возможные связи врожденных уродств с перинатальными инфекциями и проводим исследование случай—контроль, собирая информацию с помощью интервью у матерей детей с врожденными уродствами (случаи) и у матерей детей, родившихся без уродств (контроль). 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 непра-

вильно. Такая мать может вспомнить даже о случае легкой простуды, который мать ребенка здорового ребенка скорее всего не вспомнит.

Достоинства и недостатки исследований случай–контроль

Положительные аспекты исследования случай–контроль — возможность его проведения независимо от распространенности изучаемой болезни. Сравнительно небольшие затраты времени, сил и средств необходимы для создания основной группы больных (даже с редко встречающимися заболеваниями), подобрать к ним контрольную группу, опросить и сделать хотя бы ориентировочные выводы. При изучении таких болезней в когортном исследовании пришлось бы подобрать когорту из сотен тысяч людей, наблюдать их длительное время. Это повлекло бы за собой значительные временные, материальные и моральные затраты.

Исследования случай–контроль имеют относительно короткую продолжительность. Длительность исследования напрямую зависит от производительности персонала, участвующего в исследовании. Для получения выводов не нужно, как в когортном исследовании, проводить наблюдение в течение периода, превышающего латентный период развития болезни.

Существует возможность одновременно выявлять несколько факторов риска одного заболевания.

Для исследования случай–контроль характерны сравнительно небольшие экономические затраты. Это делает их привлекательными в том случае, когда исследователь ограничен в финансировании. Однако не следует забывать о том, что каждое исследование обладает своими показаниями и ограничениями.

В исследовании случай–контроль практически невозможно выявить редко встречающиеся причины болезни. В таких случаях скудные данные не позволяют оценить достоверность различий частоты встречаемости фактора риска в группах сравнения и, следовательно, сделать выводы о наличии или отсутствии причинно-следственной связи.

Еще один недостаток данного исследования — невозможность количественно оценить риск возникновения болезни (смерти) от предполагаемой причины. В исследовании количественно определяют лишь показатель «отношение шансов».

В результате исследователь получает низкую достоверность выводов из-за высокой подверженности систематическим ошибкам.

Поперечные исследования (исследования распространенности, одномоментные исследования)

Цель поперечного (одномоментного) исследования — описание взаимосвязи между болезнью (или другими состояниями здоровья) и факторами, существующими в определенной популяции в конкретное время и оказывающими как благоприятное, так и отрицательное воздействие на людей. Одномоментные исследования часто составляют основу для решения вопросов оперативного управления в здравоохранении. Это обусловлено возможностью постоянного обновления данных о состоянии здоровья отдельных контингентов путем исследования небольших групп населения.

Такое исследование выполняют в определенный момент, однако собранные факты могут касаться и событий в прошлом, например изучение амбулаторных карт пациентов с целью установления частоты измерения артериального давления за последние 6 лет. В рамках поперечного исследования оценивают распространенность (превалентность) случаев болезни и распространенность факторов риска, а также оценивают их сочетание.

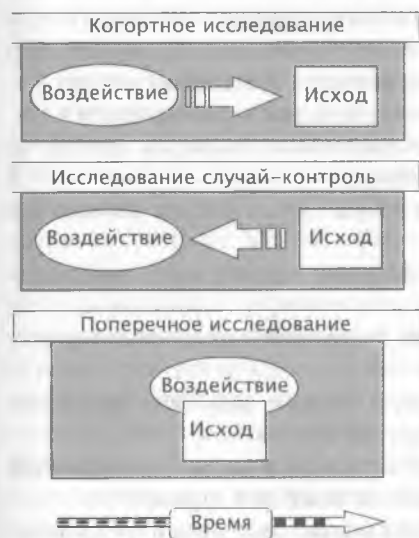


Рис. 4.13. Сравнительная характеристика трех аналитических исследований: когортного, случай-контроль и поперечного

На рисунке 4.13 представлена сравнительная характеристика исследования случай-контроль, когортного и поперечного исследований. В отличие от когортного исследования и исследования случай-контроль (продольных), поперечное исследование относительно оси времени, где факторы риска и болезни изучают одновременно.

Этапы проведения поперечного исследования

- Формирование выборки (когорты) из генеральной совокупности с учетом признаков включения и исключения (рис. 4.14). Выборка должна быть качественно и количественно репрезентативной.
- Сбор информации о распространенности фактора риска и



Рис. 4.14. Алгоритм поперечно проведенных исследований

болезни. Каждый участник исследования проходит медицинское обследование: физикальный осмотр, лабораторные тесты и необходимые методы функциональной диагностики. О воздействии факторов риска специалисты чаще всего узнают от самих пациентов, полагаясь на их память и осведомленность. Проводят сбор производственного анамнеза, информацию о социально-экономическом и бытовом статусе участников, наследственности и т.д.

- В результате одномоментного обследования выборки (когорты) формируют четыре группы участников:
 - 1) группу больных людей, на которых воздействует изучаемый фактор;
 - 2) группу больных людей, на которых не действует предполагаемый фактор риска;
 - 3) группу здоровых участников, у которых определено воздействие изучаемого фактора;
 - 4) группу здоровых участников, у которых действие предполагаемого фактора риска не подтверждено.
- Описание клинической картины болезни, а также установление случаев воздействия предполагаемых факторов риска.
- Формирование гипотез о факторах риска, болезнях и их взаимосвязи.
- Расчет показателей. В одномоментных исследованиях, как уже упоминалось, рассчитывают показатель превалентности (распространенности). В зависимости от количества наблюдений за

когортой возможен расчет показателя превалентности периода (PR) и моментной превалентности (PRM):

$$P = \frac{A}{N} \times R,$$

где A — число всех больных участников исследования, при однократном выявлении это показатель PRM, при многократном — PR; N — численность выборки; R — размерность.

- Оценка достоверности различий.

Достоинства исследования

- Описывает клиническую картину заболеваемости с одновременной регистрацией факта воздействия изучаемой причины.
- Простой алгоритм проведения.
- Информативность.
- Низкие экономические затраты.

Недостатки исследования

- Отсутствие группы сравнения.
- Невозможно однозначно установить причинно-следственные связи, поскольку при поперечных исследованиях не получают непосредственных данных о последовательности событий.

Пример. В результате поперечного исследования было обнаружено, что избыточный вес более распространен среди женщин, у которых диагностирован артрит, и соответственно менее распространен у тех, у кого артрит отсутствует. Мог ли избыточный вес оказать чрезмерную нагрузку на суставы, в результате чего развился артрит, или, напротив, проявляли ли женщины с артритом низкую физическую активность, из-за чего у них накопилась избыточная масса тела? На эти вопросы получить ответы в поперечно проведенных исследованиях невозможно, поскольку они непригодны для анализа прогноза. В исследованиях на распространенность невозможно выявить частоту возникновения новых случаев болезни (как в когортных исследованиях), а значит, показатель не может быть использован для расчета вероятности, что у лиц с аналогичными характеристиками такое же событие произойдет в будущем.

Экологические исследования

Экологические (корреляционные) исследования — вид эпидемиологических исследований, при которых изучают показатели воздей-

ствия неблагоприятных факторов и их последствия. Название этого типа исследований отражает, что в них широко изучалось влияние факторов окружающей среды.

В когортных исследованиях и исследованиях случай–контроль объектом наблюдения выступает популяция (совокупность единиц наблюдения), здесь на каждого человека составляют регистрационный документ, содержащий различные учетные признаки, в том числе и факториальные. В экологическом исследовании объект наблюдения также составляет население (популяцию), но специальные учетные формы для каждого человека из этой популяции не применяют. Для выделения изучаемой части населения, особенно на первом этапе анализа, используют территориальный признак — общность территории проживания. В дальнейшей сводке и группировке данных, хотя и применяют более детальные признаки времени, территории и лица, но чаще всего они лишь косвенно связаны с воздействием фактора риска.

В экологических исследованиях нет четкого деления изучаемой популяции на основную и контрольную группы. Однако даже в пределах одной территории различные выделенные группы населения с разной заболеваемостью и разными показателями активности факторов риска можно рассматривать по отношению друг к другу как основные и контрольные. Заболеваемость всего населения данной территории в данное время (экспонированные) также сравнивают с заболеваемостью того же населения в другое время (контроль).

Примером может служить исследование связи уровня дохода с показателями смертности от рака или сердечно-сосудистых заболеваний. При таких исследованиях присутствует опасность возникновения ошибки в выводах, когда случайные сочетания показателей распространенности какого-либо фактора и связанного с ним явления принимают за наличие причинно-следственной связи между ними. Подобные ошибки называют экологическими артефактами. Это те ситуации, при которых корреляция между показателями, выявленная на основе исследований групп населения, не обязательно прослеживается при исследованиях на индивидуальном уровне. Например, выявленная при исследованиях четкая корреляция между качеством питьевой воды и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний не может быть расценена как доказательство причинно-следственной связи между этими явлениями. Вывод о том, что питьевая вода определенной степени жесткости обязательно приводит к повышению вероятности развития у конкретного человека

ишемической болезни сердца и в результате этого летального исхода, совершенно не обоснован.

И достоинства, и недостатки экологического исследования связаны (кроме объекта наблюдения) еще и с тем, что в нем используют официальную информацию о заболеваемости, различных воздействиях, экономических и других факторах.

С одной стороны, сбор и описательный анализ таких данных несложны. Это дает возможность поиска факторов риска путем сравнения их набора и активности на территориях с различной частотой заболеваний, равно как и на одной территории, но в разное время и в группах, выделенных по различным индивидуальным признакам. С другой стороны, официальные данные о заболеваемости и воздействии факторов риска недостаточно надежны, могут отсутствовать или быть недоступны. Но даже при достаточно полной информации во многих случаях бывает трудно объяснить выявленные проявления заболеваемости, так как для этого необходима другая организация аналитического исследования. В связи с этим выводы о причинах заболеваемости населения, полученные в ходе экологических исследований, во многих случаях рассматривают как ориентировочные. Они лишь стимулируют проведение когортных исследований и исследований случай—контроль, позволяющих получить более надежные данные о факторах риска.

Экологические исследования имеют особое значение для формулирования новых гипотез, определяющих направления дальнейших исследований и противоэпидемических мероприятий. Например, сравнение показателя смертности для определенных групп заболеваний с общими показателями смертности помогает выявить регионы с высокой смертностью от конкретных заболеваний. В 1941 г. в Австралии Норманном Греггом было проведено исследование катаракты у новорожденных. Его открытие показало, что данное заболевание и другие врожденные пороки развития соотносятся с заболеваемостью краснухой в период беременности. Это привело к определению врожденного синдрома краснухи и обоснованию необходимости эрадикации данного заболевания. Результат экологических исследований — определение новых гипотез и выявление зон повышенного внимания.

Ошибки в аналитических исследованиях и способы их контроля

Классификация ошибок в аналитических исследованиях представлена на рис. 4.15.

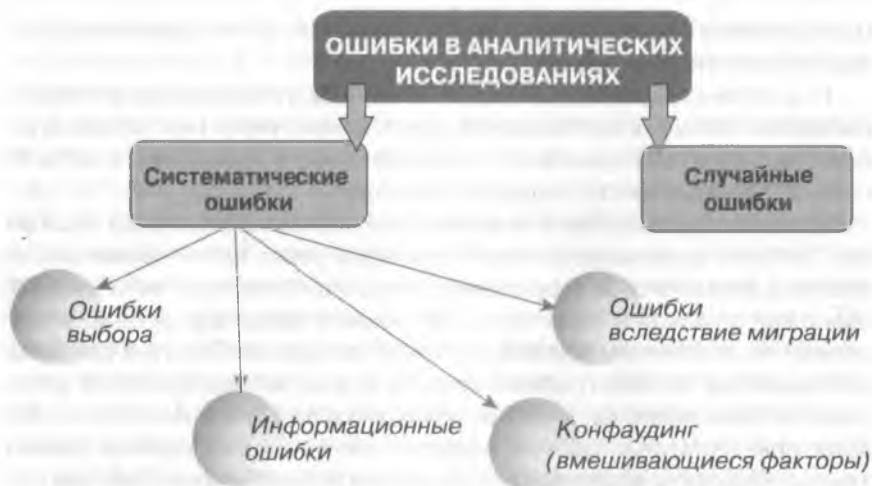


Рис. 4.15. Классификация ошибок в аналитических исследованиях

Случайные ошибки. Ошибка исследования — исключительно случайное расхождение между результатами измерения какого-либо явления в конкретном выборочном исследовании и истинной величиной этого явления. Случайная ошибка в отдельном исследовании может отклонить результат от истины с одинаковой вероятностью в сторону заниженной или завышенной оценки.

Источник случайных ошибок — непреднамеренные незначительные неточности в определении популяции, формировании репрезентативной выборки, оформлении учетных документов, составлении основных и контрольных групп, измерении явлений в группах и фиксации результатов.

Если бы существовали только случайные ошибки, то, несмотря на возможное расхождение результатов, полученных на небольших выборках, среднее значение серии исследований достаточно надежно соответствовало бы истинному значению измеряемого явления.

Способ уменьшения случайной ошибки — составление репрезентативной выборки, как по объему, так и по признакам популяции. Полностью исключить случайную ошибку невозможно, но следует ее минимизировать, тщательно продумывая всю организацию и протокол предстоящего исследования и затем выполняя его в соответствии с протоколом.

Систематические ошибки. Систематическая ошибка (смещение) — непреднамеренное, но регулярное, неслучайное, однонаправленное отклонение результатов измерения от истинного значения. Систематические ошибки могут создать видимость различий, когда в действительности их нет, или, наоборот, скрыть различия, которые на самом деле существуют.

Ошибки выбора (отбора). Данный вид систематической ошибки возникает в результате отбора участников исследования в выборку и при делении их на группы сравнения. На этапе формирования выборки возможны ошибки, связанные с нечетким формулированием критериев включения и исключения. В связи с этим в исследование включаются те участники, которые по своим индивидуальным характеристикам не подходят к целям эпидемиологического исследования. Например, если цель исследования — выявить частоту встречаемости избыточной массы тела у больных ишемической болезнью сердца, то здесь не могут участвовать лица без ИБС.

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

Также при формировании выборки возможны следующие смещения:

- центростремительное смещение (концентрация хронических и серьезных больных и максимальные возможности диагностики и лечения в специализированных центрах);
- смещение популярности (присутствие нетипичных больных);
- смещение фильтрации (движение пациентов от звена первичной медицинской помощи до специализированных центров приводит к их частичному отсеиванию по разным причинам: особенностям течения заболевания, социальным причинам, географическим, финансовым, особенностям раннее примененного лечения);
- смещение доступности диагностики (вариант смещения фильтрации).

Для контроля этой ошибки, связанной с отбором, необходимо четкое определение критериев включения исключения, оценка качественных и количественных характеристик репрезентативности выборки и отдельных групп.

Миграция (выход участников исследования из-под наблюдения) — еще один источник систематических ошибок, связанный с потерей

участников в ходе исследования. Причины, по которым участники выбывают из исследования, могут быть разными: потеря интереса к исследованиям, смена места жительства, смерть, появление обстоятельств, при которых участники приобретают признаки исключения из конкретного исследования.

Для контроля ошибки, связанной с потерей участников в ходе исследования, прибегают к организационным приемам и методам статистического анализа, например рассчитывают показатель человек–время, проводят анализ возникновения исходов по методу Каплана–Мэйера с учетом неполных данных и др.

Информационные ошибки. Этот тип ошибок связан с систематическим отклонением в методах сбора данных (информации) о факторе и исходе, которые собираются из сравниваемых групп. Ошибки раскрытия информации связаны с нежеланием со стороны участников предоставлять исследователям информацию, которая касается его личной жизни или состояния здоровья.

Источник ошибки интервьюера — представитель исследовательской группы, проводящий сбор информации. Если интервьюер или врач, осуществляющий осмотр, знают о принадлежности конкретного пациента к основной или контрольной группе, он может с разной заинтересованностью собирать информацию. Например, если пациент — член основной группы, высока вероятность, что к нему будет проявлено повышенное внимание со стороны исследователя, и, наоборот, участник из контрольной группы может остаться без надлежащего обследования.

Ошибка памяти по своему источнику схожа с ошибкой раскрытия информации — источником (участником исследования). Однако в данном случае пациент не помнит о некоторых фактах, представляющих интерес для исследователя.

Ошибка классификации возникает в случае неправильного отношения пациента к той или иной подгруппе. Неправильное измерение давления из-за неисправности тонометра приведет к распределению человека с высоким давлением в группу нормотоников и наоборот. Если сбор информации (осмотр или анкетирование) осуществляет неквалифицированный специалист, это может привести к неправильной постановке диагноза и соответственно к ошибке классификации.

Для контроля информационной ошибки тщательно подбирают методы сбора информации, опрашивают не только самого пациента, но и его родственников, подготавливают квалифицированный пер-

сонал для проведения лабораторных диагностических исследований, тщательно контролируют достоверность и воспроизводимость применяемых диагностических тестов, а также используют корректирующие коэффициенты при проведении статистической обработки.

Эффекты влияния третьих переменных

Вмешивающийся фактор. Влияние вмешивающегося фактора (конфаундинг-фактор; от лат. *confundere* — смешивать вместе) — одна из основных трудностей в оценке результатов наблюдательных эпидемиологических исследований. Эффектом влияния вмешивающегося фактора называют ситуацию, когда выявлена ассоциация, где предполагаемая причина (возможно, таковой и не являясь) связана с другим фактором, действительно влияющим на возникновение эффекта. Этот другой фактор и называется вмешивающимся фактором (*confounding factor, confounding*), а эффект, к которому приводит наличие такого фактора, называют конфаундинг-эффектом.

Условия, при которых он возникает, представлены на рис. 4.16. Существенным здесь является то, что фактор К обязательно должен влиять на С (отсюда стрелка на диаграмме), но важно и то, что П и К должны быть связаны друг с другом. Однако связь между ними не обязательно является прямой (цепочка вместо стрелки). При этом К может быть причиной П, но при этом П никак не влияет на К. Иначе данный фактор нельзя было бы считать конфаундингом, а следовало бы его признать одним из звеньев в причинно-следственной связи между П и С.

Рассмотрим конкретный пример. На рисунке 4.17 представлен пример присутствия вмешивающегося фактора при выявлении причинно-следственной связи между употреблением кофе и неблагоприятными исходами беременности. Изначально была установлена статистическая связь между частым приемом кофе и указанными на рисунке осложнениями, однако в дальнейшем анализе были раскрыты реальные причины такой связи:

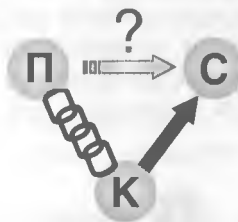


Рис. 4.16. Ситуация, при которой возникает влияние вмешивающегося фактора (К) или эффекта конфаундинга на ассоциацию между предполагаемой причиной (П) и следствием (С)



Рис. 4.17. Вмешивающийся фактор (эффект конфаундинга) при выявлении причинно-следственной связи между употреблением кофе и неблагоприятными исходами беременности

и частое потребление кофе, и выкидыши связаны с низкой концентрацией гормонов беременности в крови женщин. При этом само употребление кофе никак не влияет ни на концентрацию гормонов беременности, ни на частоту прерывания беременности или рождение детей с соматическими дефектами.

Модифицирующий эффект. МакМанон определил этот эффект как ситуацию, «когда инцидентность болезни в присутствии двух или больше факторов риска отличается от инцидентности действия, которую следовало ожидать исходя из индивидуальных эффектов». Эффект может быть больше (положительное взаимодействие, синергизм) или меньше ожидаемого (отрицательное взаимодействие, антагонизм). Одна из задач анализа в наблюдательных исследованиях, изучающих действие одного или многих факторов, состоит в том, чтобы установить ожидаемые показатели инцидентности в случае независимого действия изучаемого фактора или факторов.

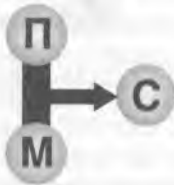


Рис. 4.18. Эффект модификации (взаимодействия причин)

Как показывает рис. 4.18, модификатор всегда связан с изучаемым следствием. В действительности его обычно можно считать причиной.

Когда мы выявляем эффект модификации, мы получаем новую информацию, которая может иметь особое теоретическое и практическое значение.

Анализ данных табл. 4.7 показывает, что заболеваемость раком ротовой полости и гортани связана с синергетическим действием и курения, и алкоголя, должен играть важную роль в профилактике этого заболевания.

Таблица 4.7. Относительные риски возникновения рака ротовой полости и гортани в соответствии с уровнями потребления алкоголя и частотой курения сигарет (по данным Rothman K., Keller A.: The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. J. Chronic Dis. 25:711–716, 1972)

Потребление алкоголя (унций/день)	Курение (сигарет/день)			
	0	<20	20–39	≥40
0	1,00	1,52	1,43	2,43
<0,4	1,40	1,67	3,18	3,25
0,4–1,5	1,60	4,36	4,46	8,21
>1,5	2,33	4,13	9,59	15,50

Значение выявления конфаундинг-эффекта зависит от того, было ли известно заранее, что определенный фактор (конфаундинг) влияет на зависимую переменную. Если о таком действии уже было известно (что обычно и имеет место), выявление действия конфаундинга ведет только к пониманию того, что выводы на основе грубых данных ошибочны и требуют проверки путем контроля этой переменной.

Переменная может быть модификатором или конфаундингом, или не быть ни тем, ни другим, или быть конфаундингом, но не быть модификатором, или быть модификатором без ощутимого конфаундинг-эффекта. Однако, если модифицирующее действие сильное, сомнительно, что конфаундинг-эффект окажется незначительным.

В наблюдательных аналитических исследованиях важно оценить наличие и влияние вмешивающихся и модифицирующих факторов на изучаемые причинно-следственные связи.

Контроль конфаундинга

Существуют методы для контроля влияния третьих переменных, и на стадии организации исследования, и в ходе анализа результатов.

Методы, используемые для исключения вмешивающегося фактора на этапе организации наблюдательных аналитических эпидемиологических исследований:

- рестрикция;
- подбор соответствующих пар (метчирование).

Рестрикция — способ исключить влияние вмешивающегося фактора (конфаундинга). Состоит в том, чтобы ограничить исследование людьми, которые имеют специфические характеристики. Например, при изучении влияния употребления кофе на возникновение коронарной сердечной болезни участие в исследовании можно ограничить некурящими, таким образом исключив потенциальный эффект вмешивающегося фактора.

Подбор соответствующих пар используется для исключения эффекта конфаундинга. Пары участников исследования подбираются таким образом, чтобы потенциальные вмешивающиеся переменные были равномерно распределены в двух сравниваемых группах. Например, в исследовании по типу случай—контроль с целью изучить влияние физических упражнений на возникновение коронарной сердечной болезни каждому пациенту с коронарной болезнью сердца можно подобрать пару из той же самой возрастной группы и того же пола, чтобы возраст и пол не играли роль вмешивающихся факторов. Подбор пар активно используют в исследованиях случай—контроль, но это может осложнять процедуру подбора пациентов для контрольной группы, особенно если выбранные критерии будут слишком строгими или слишком многочисленными, тогда говорят о чрезмерном метчировании.

Идеальным методом организации исследования, дающим гарантию, что все потенциальные переменные, обладающие вмешивающимся эффектом, будут одинаково распределены в сравниваемых группах, считают рандомизацию. Но использование этого метода возможно только в экспериментальных исследованиях.

В стадии анализа для оценки влияния эффектов конфаундинга и модификации используют следующие методы:

- стандартизацию;
- стратификацию;
- статистическое моделирование (многофакторный анализ).

Стандартизация. Существует два метода — непрямая и прямая стандартизация. При расчете непрямого стандартизации используют отношение наблюдавшегося количества случаев к ожидаемому

количеству. Этот показатель называется стандартизованным отношением заболеваемости (*standardized morbidity rate* — *SMR*). Его можно применять для данных частоты новых случаев, данных распространенности или смертности, и тогда он называется стандартизованным отношением смертности (*standardized mortality rate*, при этом также используют аббревиатуру — *SMR*).

Для расчета *SMR* (стандартизованного по возрасту) необходимы:

- распределение возраста в группе или популяции, в которой необходимо вычислить *SMR*;
- специфические для возраста показатели инцидентности в стандартной (контрольной) популяции.

SMR можно использовать также и для контроля других предполагаемых конфаундинг-эффектов (помимо возраста) или более одного конфаундинг-фактора одновременно. Для контроля возраста и этнической принадлежности, например, нужна информация о количестве людей в каждой возрастной этнической категории, а также стандартизованные показатели для этих категорий. *SMR* стандартной популяции, конечно, всегда равен 1, поскольку ожидаемое число случаев в этой популяции (пользуясь ее собственными специфическими показателями) будет таким же, что и наблюдавшееся число. Процесс расчета иногда включает еще один шаг, когда *SMR* умножают на общий (грубый) показатель стандартной популяции, чтобы получить непрямой стандартизованный показатель.

Прямые стандартизованные показатели — это гипотетические показатели, основывающиеся на допущении, что сравниваемые группы или популяции имеют одинаковый состав, какой бы конфаундинг ни рассматривался. При этом используется состав стандартной популяции, а не стандартный набор специфических показателей (как при непрямой стандартизации). Чтобы вычислить стандартизованный по возрасту показатель прямым методом, необходимы:

- специфические для возраста показатели группы, для которой надо вычислить стандартизованный показатель (знаменатель в каждой возрастной категории должен быть достаточно большим, чтобы дать надежный показатель);
- возрастное распределение стандартной (контрольной) популяции. Стандартизованный показатель — это взвешенное среднее специфических для страт (страта — слой) показателей в используемой популяции, где размеры страт в стандартной популяции используются в качестве веса.

Прямая стандартизация может быть применена для контроля и других, помимо возраста, конфаундингов или их сочетания. Для контроля одновременно возраста и пола, например, нам надо знать специфические показатели для возраста и пола в исследуемой популяции. Если две популяции обладают одним специфическим для возраста показателем, их прямые стандартизованные возрастные показатели всегда будут идентичны, какая бы стандартная популяция не использовалась (для непрямых стандартизованных показателей это нехарактерно).

Стратификация. Влияние переменной, играющей роль вмешивающегося фактора, может быть устранено при помощи стратификации, которая предусматривает измерение силы связи в четко определенных и гомогенных группах (слоях) данной переменной.

Если вмешивающийся фактор возраст, то сила связи может быть измерена, например, в возрастных группах с 10-летним интервалом. Если вмешивающиеся факторы пол или этническая принадлежность, то связи могут быть оценены отдельно среди женщин и мужчин или в различных этнических группах. Существуют методы, например Ментела-Хензела, для расчета суммарного эффекта ассоциации, выявленной в различных группах, позволяющие получить взвешенное среднее значение для показателей оценки эффекта, рассчитанных для каждого отдельного слоя (группы).

Статистическое моделирование (многофакторный анализ). Хотя стратификация концептуально проста и относительно легко выполнима, она часто ограничивается размером изучаемой выборки и не способна оценить одновременное влияние многих факторов, как это бывает необходимо. В этой ситуации применяют многофакторное статистическое моделирование, которое позволяет оценить силу связи с учетом влияния нескольких одновременно действующих вмешивающихся факторов. Существует широкий диапазон статистических методов для проведения данных исследований: множественная линейная регрессия, анализ дисперсии и ковариации, дискриминантный анализ, логарифмический (линейный) анализ, logit-анализ, множественная логистическая регрессия, регрессия Пуассона, пропорциональный регрессионный анализ рисков (регрессия Кокса) и др. Результаты многофакторного анализа часто встречаются в медицинских публикациях.

Каждый метод использует собственную математическую модель и базируется на собственном ряде допущений, которые не всегда могут быть оправданы. Базисное общее понимание основных многофактор-

ных методов приобрести нетрудно, по этому поводу существует много доступно написанной литературы. Но даже если такое понимание отсутствует, то, столкнувшись с результатами многофакторного анализа в опубликованной статье, следует обратить внимание, приводят ли исследователи описание достоверности метода, есть ли объяснения и подтверждения допущениям, тестировалась ли модель в целом, чтобы посмотреть, насколько хорошо она подходит к наблюдаемым фактам. В любом случае разумнее рассматривать результаты многофакторного анализа в качестве приблизительной оценки. Математическая модель редко полностью соответствует фактам. Связи могут быть несколько слабее или сильнее, чем кажутся, поправка на конфаундинг может быть неточной, а уровень статистической значимости — обманчивым. Явные результаты, вероятно, являются правильными, но к пограничным (слабым связям или едва заметной статистической значимости) следует относиться с осторожностью.

Эталоны ответов к заданиям для самоподготовки

Задача 1 (табл. 4.8).

Таблица 4.8. Соответствие ряда признаков определенным типам аналитических исследований

Признак	Когортное исследование	Исследование случай-контроль	Поперечное исследование
1	2	3	4
Возможность изучать:			
• редко встречающиеся причины	+	-	-
• несколько факторов риска одного заболевания	+	+	+
• причины редко встречающихся заболеваний	-	+	-
• несколько факторов риска нескольких заболеваний	+	-	-
• кратковременно протекающие заболевания	+	+	-
Рассчитывают и оценивают:			
• показатель инцидентности	+	-	-

Продолжение табл. 4.8

1	2	3	4
• показатель превалентности	—	—	+
• показатель отношения шансов	+	+	+
• атрибутивный риск	+	—	—
• относительный риск	+	—	—
• этиологическую долю	+	+	+
• достоверность различий показателей	+	+	+
Исследование может быть:			
• ретроспективным	+	+	+
• проспективным	+	—	—
• продольным	+	+	—
• неконтролируемым	—	—	—
• выборочным	+	+	+
Продолжительность исследования:			
• длительная	+	—	—
• кратковременная	—	+	+
Возможность проследить причинно-следственные связи во времени:			
• от следствия к причине	—	+	—
• от причины к следствию	+	—	—
• отсутствует	—	—	+
Стоимость исследования:			
• высокая	+	—	—
• относительно низкая	—	+	+
Факт воздействия причины устанавливают:			
• по воспоминаниям испытуемого	—	+	+
• по фиксируемому испытуемым или исследователем данным	+	+	+
Часто встречающиеся ошибки:			
• систематическая ошибка, связанная с искажениями воспоминания у пациентов	—	+	

Окончание табл. 4.8

1	2	3	4
• специалист, оценивающий наличие болезни, зная о принадлежности участника к основной или контрольной группе, может поставить ошибочный диагноз	+	-	
• систематическая ошибка из-за выхода участников исследования из-под наблюдения	+	-	
• вероятность ошибочного суждения о наличии причинно-следственной связи из-за присутствия вмешивающегося фактора (конфаундинга)	+	+	
• вероятность ошибочного суждения о последовательности событий во времени (что есть причина, а что следствие)	-	-	

Таблица 4.9. Показатели, рассчитанные на основе данных когортного исследования

Показатель	Значение	95% доверительные интервалы
А. Инцидентность в основной группе F ⁺	44,8%	36,6–52,9%
Б. Инцидентность в контрольной группе F ⁻	21,2%	18,7–23,7%
В. Атрибутивный риск	23,6%	15,1–32,1%
Г. Относительный риск	2,1	1,70–2,62
Д. Этиологическая доля	52,7%	33,6–71,7%
Е. Отношение шансов	3,01	2,10–4,33

Задача 2 (табл. 4.9).

А. Расчет инцидентности и ее доверительных интервалов в группах сравнения.

Основная группа (наличие фактора). Инцидентность в основной группе:

$$I_{F^+} = \frac{a}{a + b} \times 10^n = \frac{64}{64 + 79} \times 100 = 44,8\%.$$

Стандартное отклонение инцидентности в основной группе:

$$CD_{I_{F^+}} = \sqrt{\frac{I_{F^+} \times (10^n - I_{F^+})}{a + b}} = \sqrt{\frac{44,8 \times (100 - 44,8)}{64 + 79}} = 4,2\%.$$

Расчет доверительного интервала инцидентности в основной группе:

$$I_{F^+} = 1,96 \times SD_{F^+} = 11,8\% \pm 1,96 \times 4,2\%.$$

т.е. 95% доверительный интервал инцидентности в контрольной группе составляет 36,6–52,9%.

Б. Контрольная группа (фактор отсутствует). Инцидентность в контрольной группе:

$$I_{F^-} = \frac{c}{c + d} \times 10^n = \frac{219}{219 + 815} \times 100 = 21,2\%.$$

Стандартное отклонение инцидентности в контрольной группе:

$$SD_{I_{F^-}} = \sqrt{\frac{I_{F^-} \times (10^n - I_{F^-})}{c + d}} = \sqrt{\frac{21,2 \times (100 - 21,2)}{219 + 815}} = 1,3\%.$$

Расчет доверительных интервалов показателя инцидентности в контрольной группе:

$$I_{F^-} \pm 1,96 \times SD_{F^-} = 21,2\% \pm 1,96 \times 1,3\%,$$

т.е. 95% доверительный интервал инцидентности в контрольной группе составляет 18,7–23,7%.

В. Расчет атрибутивного риска:

$$AR = I_{F^+} - I_{F^-} = 44,8 - 21,2 = 23,60\%.$$

Стандартное отклонение для атрибутивного риска:

$$SD_{AR} = \sqrt{\frac{44,8 \times (100 - 44,8)}{(64 + 79)} + \frac{21,2 \times (100 - 21,2)}{(219 + 815)}} = 4,35\%.$$

95% доверительный интервал атрибутивного риска равен:

$$23,6 \pm 1,96 \times SD_{AR} = 23,6 \pm 8,5\% \text{ или } 15,1\text{--}32,1\%.$$

Г. Расчет относительного риска:

$$RR = \frac{I_{F^+}}{I_{F^-}} = \frac{44,8}{21,2} = 21,2.$$

Расчет доверительных интервалов к RR. Натуральный логарифм относительного риска составляет:

$$\ln(RR) = 0,748.$$

Стандартное отклонение натурального логарифма относительного риска:

$$SD(\ln(RR)) = \sqrt{\frac{1}{64} - \frac{1}{(64 + 79)} + \frac{1}{219} - \frac{1}{(219 + 815)}} = 0,110.$$

Доверительный интервал для натурального логарифма RR составляет:

$$95\% CI_{\ln(RR)} = 0,748 \pm 1,96 \times 0,110 = 0,748 \pm 0,217 = 0,531 \text{ и } 0,965.$$

Проведем потенцирование полученных значений 95% доверительного интервала для натурального логарифма RR. Потенцирование означает возведение числа e в определенную степень. В данном случае число e требуется возвести в степень 0,531, а затем в степень 0,965 ($e^{0,531}$ и $e^{0,965}$ или $2,718282^{0,531}$ и $2,718282^{0,965}$), полученные значения составляют 1,70 и 2,62.

Таким образом, 95% доверительный интервал для относительного риска ($95\%CI_{RR}$) составляет 1,70–2,62.

Д. Расчет этиологической доли:

$$EF = \frac{AR}{I_{F+}} \times 100 = \frac{23,6}{44,8} \times 100 = 52,7\%.$$

Для расчета доверительного интервала к этиологической доле используем доверительный интервал к AR:

$$EF = \frac{15,4\%}{44,8\%} \times 100 = 33,6\% \text{ и } \frac{32,1\%}{44,8\%} \times 100 = 71,7\%.$$

Таким образом, доверительный интервал этиологической доли составляет 33,6–71,7%.

Е. Расчет отношения шансов:

$$OR = \frac{(a \times d)}{(b \times c)} = \frac{(64 \times 815)}{(79 \times 219)} = 3,01.$$

Расчет доверительного интервала к OR (приблизительный метод). Натуральный логарифм OR составляет:

$$\ln(OR) = 1,104.$$

Стандартное отклонение для натурального логарифма OR составляет:

$$SD(\ln(RR)) = \sqrt{\frac{1}{64} + \frac{1}{79} + \frac{1}{219} + \frac{1}{815}} = 0,362.$$

95% доверительный интервал натурального логарифма OR составляет:

$$95\% CI_{\ln(OR)} = 1,104 \pm 1,96 \times 0,362 = 0,742 \text{ и } 1,465.$$

Выполняем потенцирование, т.е. возводим число e в степень 0,742 и в степень 1,465 ($e^{0,742}$ и $e^{1,465}$), что в результате составляет 2,10 и 4,33.

Таким образом, 95% доверительный интервал отношения шансов (95% CIOR) приблизительно составляет 2,10–4,33.

РАБОТА НА ЗАНЯТИЯХ

Вопросы для отработки на практическом занятии

1. Используя варианты разных классификационных признаков, представьте характеристику когортного исследования, исследования случай–контроль, поперечного (одномоментного) исследования (задача 1).
2. Обозначьте область применения исследования случай–контроль, когортного и поперечного исследований (задача 2).
3. Укажите возможные случайные и систематические ошибки в исследованиях случай–контроль и когортных исследованиях (задачи 3–5, 7, 8).
4. Перечислите достоинства и недостатки исследований случай–контроль, поперечных и когортных (задача 1).
5. Укажите, какие статистические показатели можно рассчитать на основе данных исследований случай–контроль, поперечных и когортных, объясните их смысл (задачи 3–7, 9, 10).

Указанные вопросы отрабатывают при решении следующих ситуационных задач.

Ситуационные задачи

Задача 1. Укажите соответствие представленных вопросов эпидемиологическим исследованиям, наиболее подходящим для их решения:

- 1) когортное исследование;

- 2) исследование случай–контроль;
- 3) поперечные (одномоментные) исследования.

Вопросы:

- а) увеличивает ли наклонное положение тела во время сна риск внезапной смерти ребенка грудного возраста;
- б) приводит ли введение вакцины против коклюша к повреждению мозговой ткани;
- в) что происходит с недоношенными детьми через несколько лет после рождения, каковы их последующие физическое развитие и успехи в учебе;
- г) какова взаимосвязь между полом, весом и физической активностью у детей в возрасте 10 лет;
- д) существует ли связь между высоковольтными линиями электропередачи и возникновением лейкозов;
- е) приводит ли прием пероральных контрацептивов к развитию рака молочной железы;
- ж) приводит ли курение к развитию рака легких;
- з) какова взаимосвязь между ценами на табачную продукцию, уровнем дохода и распространенностью курения;
- и) нормализуется ли со временем повышенное АД.

Задача 2. На основании данных табл. 4.10 выполните следующие задания.

Таблица 4.10. Встречаемость частых ангин в анамнезе больных ревматоидным артритом и здоровых лиц

Группы	Частые ангины (2 раза и более в год)		Всего
	есть	нет	
Больные ревматоидным артритом	54	30	84
Здоровые лица	1314	5904	7218
Всего	1368	5934	7302

Примечание: различие в частоте встречаемости частых ангин у больных ревматоидным артритом и здоровых лиц достоверно ($p < 0,05$).

- Укажите возможные недостатки (упущения) в названии таблицы и назовите ее тип.
- Укажите, какими терминами следует обозначить дизайн этого исследования, объясните основные его этапы.

- Определите цель данного исследования.
- Укажите, какие показатели (величины, критерии) можно рассчитать в ходе анализа результатов исследования, расшифруйте их эпидемиологический смысл.
- Объясните значение терминов «внутренняя» и «внешняя» достоверность данных эпидемиологического исследования. Можно ли результаты этого исследования экстраполировать на всех больных ревматоидным артритом?

Задача 3. В исследовании была поставлена цель — оценить действие БЦЖ, направленное на предупреждение развития менингита туберкулезной этиологии. В исследование были включены 60 человек с диагнозом туберкулезного менингита. Такое же количество участников было отобрано в контрольную группу с учетом возраста, пола и места проживания. Наличие вакцинации против туберкулеза вакциной БЦЖ исследователи определяли с помощью опроса участников. В результате установлено, что 25% участников из основной группы и 50% из контрольной сообщили о прививке вакциной БЦЖ.

1. Определите дизайн представленного исследования.
2. Укажите фактор риска и исход в данном исследовании.
3. Заполните четырехпольную таблицу и рассчитайте необходимые показатели, их доверительные интервалы.
4. Обозначьте возможные систематические ошибки в исследовании.

Задача 4. В 1929 г. профессор кафедры биостатистики в университете Джона Хопкинса из Балтимора Раймонд Пирл провел исследование, чтобы проверить гипотезу о том, что заболевание туберкулезом снижает риск развития рака (любой локализации). На основании результатов анализа 7500 посмертных вскрытий, сделанных в университетской клинике, Р. Пирл выявил 816 случаев рака. Затем он отобрал контрольную группу из 816 человек из числа оставшихся людей в той же выборке, у которых рак при вскрытии отсутствовал, и установил долю лиц среди случаев и контролей, у которых при вскрытии было выявлено наличие туберкулеза. Результаты этого исследования представлены в табл. 4.11. Из 816 пациентов с диагнозом рака на вскрытии 54 (6,6%) имели туберкулез, тогда как у 133 (16,3%) контрольных пациентов из 816 без рака присутствовал туберкулез. Обнаружив, что распространенность туберкулеза была более высокой в контрольной группе (отсутствие рака), чем в группе случая (наличие рака), Р. Пирл сделал вывод, что заболевание туберкулезом могло иметь антагонистический или защитный эффект против рака.

Таблица 4.11. Суммарные данные исследования «Рак и туберкулез» Р. Пирла, 1929 (Pearl R. Cancer and tuberculosis / Am J. Hyg 9: 97–159, 1929)

	Случаи (с диагнозом рака при вскрытии)	Контроли (рак при вскрытии отсутствовал)
Общее число вскрытых умерших	816	816
Число (процент) умерших с выявлением туберкулеза на вскрытии	54 (6,6)	133 (16,3)

1. Рассчитайте показатель отношения шансов и его доверительные интервалы.
2. Сделайте заключение по результатам этого исследования.
3. Предположите, какие систематические ошибки могли быть в данном исследовании.
4. Как можно иначе организовать данное исследование?

Задача 5. Следует решить, предупреждает ли регулярная интенсивная физическая активность риск остановки сердца у лиц без явного заболевания сердечно-сосудистой системы.

Были отобраны 163 пациента из 1250 жителей города С, которые в течение определенного времени перенесли вне стационара остановку сердца. Контрольная группа (163 участника) была сформирована по случайно выбранным телефонным номерам того же города (большинство жителей имели домашние телефоны). Обе группы, основная и контрольная, должны были удовлетворять единым критериям включения:

- возраст 25–75 лет;
- отсутствие клинически распознаваемого диагноза сердечно-сосудистой болезни;
- отсутствие предшествующего заболевания, ограничивающего физическую активность;
- наличие супруги/супруга, которые могли сообщить информацию о привычной физической нагрузке.

Участники контрольной группы соответствовали участникам основной группы по возрасту, полу, семейному положению и месту жительства. Супруги участников обеих групп опрошены о способе проведения досуга.

В результате опроса супругов и участников исследования выяснили, что регулярной физической нагрузкой занимались 59 человек из основной группы и 95 человек из контрольной группы.

1. Представьте план эпидемиологического исследования.
2. Заполните таблицу «2×2» и рассчитайте показатели (доверительные интервалы), отражающие взаимосвязь между изучаемым фактом и исходом.
3. Каковы возможные причины систематических ошибок в данном исследовании?

Задача 6. Одно из классических эпидемиологических исследований, Британское когортное исследование (Долл Р. и Хилл В., 1966), позволило оценить показатели смертности от рака легких и от сердечно-сосудистых болезней среди курящих и некурящих британских врачей. В таблице 4.12 представлены данные по смертности от рака легкого и смертности от сердечно-сосудистых болезней в когорте британских врачей.

Таблица 4.12. Результаты оценки влияния курения на смертность от рака легкого и смертности от сердечно-сосудистых болезней в когорте британских врачей (Долл Р., Хилл В., 1966)

Смертность британских врачей мужчин на 1000 человек-лет			Относительный риск	Добавочный (атрибутивный) риск на 1000 человек-лет	Этиологическая доля, %
Курящие	Некурящие	Всего			
Рак легких					
1,30	0,07	0,94	18,6	1,23	95%
Сердечно-сосудистые болезни					
9,51	7,32	8,87	1,3	2,19	23%

1. Укажите на основании данных таблицы, какая из причин смерти более всего связана с курением, обоснуйте ответ.
2. Используя данные таблицы, вычислите популяционный атрибутивный риск курения для смертности рака легкого и смертности от сердечно-сосудистых болезней. Дайте интерпретацию этим показателям.
3. Рассчитайте, сколько дополнительных случаев смерти от рака легкого на 1000 человек ежегодно (1000 человек-лет) среди всей исследованной популяции может быть приписано курению?
4. Сколько смертельных случаев сердечно-сосудистых болезней 1000 человек-лет возникает во всей популяции по причине курения?
5. Какой вывод можно сделать о влиянии отказа от курения на заболеваемость раком легких и сердечно-сосудистыми болезнями?

Задача 7. В проспективном когортном исследовании, проведенном в городе Косю (префектура Яманаси, Япония), изучали влияние образа жизни матерей в течение беременности на развитие ожирения у детей. У беременных, включенных в исследование и ответивших на специально разработанную анкету, родилось 1644 детей. Данные антропометрии в возрасте 9–10 лет удалось получить у 1302 из 1644 (79,2%). В ходе был использован регрессионный анализ (метод множественной логистической регрессии) для контроля факторов, являющихся потенциальными конфаундингами (табл. 4.13).

Таблица 4.13. Влияние образа жизни беременных на развитие ожирения у детей в возрасте 9–10 лет (по данным публикации: The Association between Maternal Smoking during Pregnancy and Childhood Obesity Persists to the Age of 9–10 Years / Kohta Suzuki et al. J. Epidemiol., 2009; 19 (3), 136–142)

Фактор риска	Число детей с ожирением	Число детей без ожирения	Грубые показатели		Скорректированные показатели*	
			OR	95% ДИ	OR	95% ДИ
Статус курения во время беременности (дали ответ 1282 женщины)						
Курившие во время беременности	10	61	4,06	(1,96–8,42)	2,56	(1,02–6,38)
Отказавшиеся/никогда не курившие	47	1164				
Продолжительность сна во время беременности (дали ответ 1302 женщины)						
Более 8 часов/день	21	530	0,76	(0,44–1,32)	1,05	(0,57–1,95)
Менее 8 часов/день	37	714				
Употребление завтрака во время беременности (дали ответ 1287 женщин)						
Иногда пропускали	18	231	1,94	(1,09–3,45)	1,99	(1,01–3,94)
Никогда не пропускали	40	998				

Примечание. * Показатели регрессионной модели, рассчитанные с учетом возраста матери, индекса массы тела матери, статуса курения во время беременности, продолжительности сна и употребления завтрака.

1. Оцените представленные данные.
2. Предположите, какие систематические ошибки могли быть в данном исследовании.
3. Какие факторы должны быть оценены как потенциальные конфаундинги и модифицирующие факторы?

4. Каким образом можно подтвердить или опровергнуть найденную авторами закономерность.

Задача 8. В Роттердамском когортном исследовании изучали взаимосвязь между полиморфизмом гена, кодирующими эстрогеновые альфа-рецепторы, и развитием инфаркта миокарда у мужчин и женщин пожилого возраста. В исследовании принимали участие 2617 мужчин и 3791 женщина в возрасте от 55 лет и старше. Когорта была сформирована в 1989–1993 гг., наблюдение продолжалось до января 2000 г. Изучали полиморфизм гаплотипов с. 454–397T_C и с. 454–351A_G — гена, кодирующего эстрогеновые альфа-рецепторы (ESR1). Результаты исследования представлены в табл. 4.14.

Таблица 4.14. Наличие гена эстрогенового альфа-рецептора I гаплотипа [ESR1 Haplotype I (T-A)] и риск развития инфаркта миокарда

	Число наблюдавшихся	Число случаев инфаркта миокарда	Инцидентность, %	Относительный риск (RR)	95% доверительный интервал к RR
Женщины					
Ген отсутствует	832	15	1,8	Референтное значение для RR	
Гетерозиготное носительство	1854	61	3,3		
Гомозиготное носительство	1105	39	3,5		
Мужчины					
Ген отсутствует	560	40	7,1	Референтное значение для RR	
Гетерозиготное носительство	1320	87	6,6		
Гомозиготное носительство	737	43	5,8		

Адаптировано из Estrogen Receptor α Gene Polymorphisms and Risk of Myocardial Infarction // Stephanie C. E. Schuit, Hok-Hay S. Oei, Jacqueline C. M. Witteman, Corine H. Geurts van Kessel, MSc Joyce B. J. van Meurs, Rogier L. Nijhuis, Johannes P. T. M. van Leeuwen, Frank H. de Jong, M. Carola Zillikens, Albert Hofman, Huibert A. P. Pols, Andrer G. Uitterlinden, JAMA, June 23/30, 2004. — Vol. 291, No. 24.

1. Оцените данные, представленные в таблице 4.15.
2. Скопируйте таблицу и рассчитайте недостающие значения: относительный риск в группах и при наличии вычислительных средств 95% доверительные интервалы для относительного риска.
3. Укажите факторы, которые должны быть оценены как потенциальные источники конфаундинга и модифицирующего эффекта в данном исследовании.
4. Каким образом можно подтвердить или опровергнуть найденную авторами закономерность.

Задача 9. В проспективном когортном исследовании «Изучение здоровья спящего сердца» (Sleep Heart Health Study) изучались негативные последствия расстройств дыхания во время сна (рис. 4.19). Участники, удовлетворявшие критериям отбора, были в возрасте не менее 40 лет, не лечились от расстройств дыхания с помощью аппаратов, создающих положительное давление, ротовых аппликаторов, ингаляций кислорода

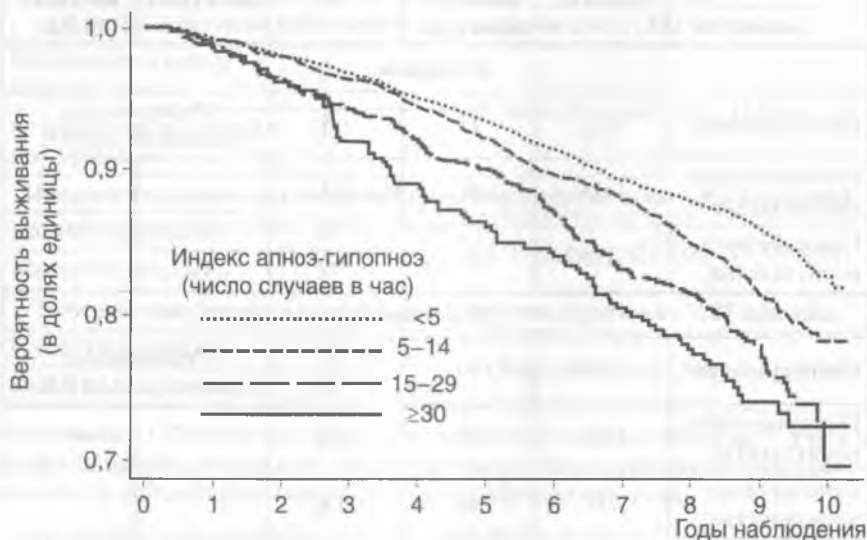


Рис. 4.19. Кривые выживаемости, построенные методом Каплана-Мэйера для групп участников «Изучение здоровья спящего сердца» исследования с различными показателями индекса апноэ-гиппноэ. Адаптировано по данным Punjabi N.M. et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study / PLoS Med.: 6 (8), 2009

или трахеостомии. Общее число лиц, включенных в когорту, составило 6441 человек. Расстройства сна оценивались с помощью полисомнографии всего времени сна, проведенной однократно на дому. Для оценки тяжести дыхательных расстройств был использован индекс апноэ-гипопноэ, который рассчитывался как число случаев апноэ или гипопноэ, приводивших к уменьшению потребления кислорода на 4% или более за час сна. В ходе статистической обработки для выявления связи между тяжестью дыхательных расстройств во время сна и смертностью использовали кривые, построенные методом Каплана-Мэйера. Для вычисления отношений рисков (hazard ratio) смертности с учетом влияния различных переменных были построены пропорциональные регрессионные модели рисков. Влияние различных переменных оценивалось как индивидуально, так и в комбинации.

1. Оцените кривые выживаемости, представленные на графике, какой вывод можно сделать на их основе о развитии инфаркта миокарда среди мужчин и женщин. Можно ли определить медиану выживаемости для различных групп на данном графике?
2. Оцените данные о смертности в различных группах участников, представленные в табл. 4.15, оцените показатели относительного риска и их доверительные интервалы. Какие выводы можно сделать на основании приведенных результатов?
3. Укажите, какие факторы должны рассматриваться в данном исследовании (потенциальные конфаундинги, модифицирующие факторы).
4. Какие дополнительные исследования необходимы, чтобы подтвердить или опровергнуть наличие причинной связи между повышенной смертностью и расстройствами дыхания во время сна.

Таблица 4.15. Результаты когортного исследования «Изучение здоровья спящего сердца». Показатели смертности и отношения рисков смерти от всех причин, ассоциированные с расстройствами дыхания во время сна и скорректированные с учетом влияния различных факторов (адаптировано по данным Punjabi N.M. et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study / PLoS Med.: 6 (8), 2009

Индекс апноэ-гипопноэ (число событий/час)	Смертность (на 1000 человек-лет наблюдения)	Модель 1 Отношение рисков и их 95% ДИ для смертности	Модель 2 Отношение рисков и их 95% ДИ для смертности
Мужчины моложе 70 лет			
Менее 5	11,1	1,00	1,00

Окончание табл. 4.15

Индекс апноэ-гиппноэ (число событий/час)	Смертность (на 1000 человек-лет наблюдения)	Модель 1 Отношение рисков и их 95% ДИ для смертности	Модель 2 Отношение рисков и их 95% ДИ для смертности
5–14	14,4	1,10 (0,81–1,48)	1,24 (0,90–1,71)
15–29	17,9	1,37 (0,96–1,95)	1,45 (0,98–2,14)
30 и более	20,7	1,67 (1,09–2,35)	2,09 (1,31–3,33)
Мужчины старше 70 лет			
Менее 5	60,8	1,00	1,00
5–14	51,0	0,86 (0,67–1,11)	0,92 (0,70–1,20)
15–29	65,1	1,18 (0,87–1,38)	1,23 (0,90–1,68)
30 и более	69,6	1,16 (0,80–1,69)	1,27 (0,86–1,86)
Женщины моложе 70 лет			
Менее 5	6,5	1,00	1,00
5–14	9,0	1,00 (0,68–1,45)	0,97 (0,64–1,48)
15–29	10,4	1,11 (0,63–1,96)	1,15 (0,63–2,11)
30 и более	14,9	1,73 (0,84–3,38)	1,76 (0,77–3,95)
Женщины старше 70 лет			
Менее 5	41,2	1,00	1,00
5–14	36,1	0,77 (0,60–1,00)	0,77 (0,38–1,00)
15–29	45,1	0,98 (0,68–1,40)	0,89 (0,61–1,31)
30 и более	53,6	1,09 (0,62–1,89)	1,14 (0,65–2,01)

Примечание. Модель 1. Показатели рассчитаны с учетом возраста и расовой принадлежности участников. Модель 2. Показатели рассчитаны с учетом переменных модели 1, индекса массы тела, статуса курения (никогда не курил, курил в прошлом, курит в настоящем), а также с учетом показателей систолического и диастолического давления, наличия выраженной гипертонии, диабета и сердечно-сосудистых болезней.

Задача 10. Найдите в медицинской литературе публикацию результатов исследования, посвященного оценке факторов риска определенного заболевания. На основании предлагаемого алгоритма оцените достоверность результатов найденного исследования.

1. *Достоверны ли результаты исследования*¹?

- Был ли одинаковым прогноз развития болезни в основной и контрольной группах в начале исследования?
- Продемонстрировали ли исследователи сходство обеих групп по всем известным факторам риска, влияющим на изучаемый исход?
- Учтены ли имеющиеся различия при анализе данных?
- Использовались ли в основной и контрольной группах одинаковые методы для оценки влияния изучаемого фактора риска?
- Был ли одинаковым прогноз развития болезни в основной и контрольной группах на протяжении всего исследования?
- Использовались ли в основной и контрольной группах одинаковые методы для оценки клинических исходов?
- Какова доля больных, наблюдавшихся до конца исследования?

2. *Каковы результаты исследования*?

- Было ли наблюдение за участниками исследования достаточно продолжительным?
- Каков риск развития неблагоприятного исхода?
- Насколько сильна связь между воздействием фактора риска и клиническим исходом?
- Насколько точно рассчитан риск развития неблагоприятного клинического исхода?

3. *Как можно применить результаты исследования на практике*?

- Следует ли предпринимать меры, направленные на прекращение неблагоприятного воздействия?

Если ответ на предыдущий вопрос положителен, то обоснованы ли эти меры по результатам исследования?

Итоговый контроль знаний

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. Укажите цели эпидемиологии, реализуемые благодаря наблюдательным аналитическим эпидемиологическим исследованиям:
- а) описание заболеваемости;
 - б) выявление причины возникновения и распространения отдельных заболеваний и групп болезней;
 - в) прогнозирование заболеваемости населения на ближайшую и отдаленную перспективу;

¹ Адаптировано из книги «Путеводитель читателя медицинской литературы» Гайятт Г., Ренни Д.М., Медиа Сфера, 2003.

- г) оценка потенциальной эффективности профилактических мероприятий.
2. Укажите возможные результаты проведенного наблюдательного аналитического эпидемиологического исследования:
- а) установление причинной связи между фактором риска и исходом;
 - б) подтверждение нулевой гипотезы;
 - в) подтверждение рабочей гипотезы;
 - г) описание заболеваемости с учетом времени, места и территории.
3. Когортное исследование имеет следующие достоинства:
- а) часто проводится в течение длительного периода;
 - б) возможность изучать редко встречающиеся заболевания;
 - в) высокая достоверность полученных данных;
 - г) возможность изучать редко встречающиеся факторы риска.
4. Укажите мероприятия, проводимые во время когортного исследования:
- а) определение популяции, из которой предполагается формировать выборку;
 - б) подбор участников с изучаемым заболеванием;
 - в) формирование контрольной группы;
 - г) логическая и статистическая обработка данных.
5. Обозначьте источники ошибок в когортных исследованиях:
- а) концентрация хронических и тяжелых больных в специализированных центрах, где возможно проведение исследования;
 - б) выбывание участников из исследования по разным причинам;
 - в) участник исследования дает недействительную информацию о действии исследуемого фактора риска ввиду трудности воспоминания;
 - г) более внимательное отношение врача к участникам исследования из основной группы.
6. Наблюдательное аналитическое эпидемиологическое исследование — это:
- а) расследование вспышки болезни неизвестной этиологии;
 - б) исследование случай—контроль, проводимое в клинике;
 - в) полевое исследование случай—контроль;
 - г) когортное исследование по изучению продолжительности жизни пациентов с раком поджелудочной железы в зависимости от получаемого ими лечения, назначенного их лечащими врачами, не осведомленными о проводимом исследовании.

7. Можно ли называть аналитическим эпидемиологическим исследованием расследование вспышки дизентерии в ДДУ:
- нет, так как это не эпидемиологическое исследование, а обследование эпидемиологического очага с множественными случаями;
 - да, в начальной стадии это вариант эпидемиологического исследования случай—контроль;
 - нет, так как это обычная рутинная работа эпидемиолога.
8. Атрибутивный риск показывает:
- частоту возникновения новых случаев заболевания в контрольной группе;
 - число новых случаев болезни в опытной группе, связанных с изучаемым фактором риска;
 - отношение заболеваемости в основной и контрольной группах;
 - достоверность различия результатов в основной и контрольной группах.
9. Какие показатели могут быть рассчитаны по итогам исследования случай—контроль:
- отношение шансов;
 - относительный риск;
 - атрибутивный риск;
 - этиологическую долю.
10. Аналитическое эпидемиологическое исследование может быть одновременно:
- ретроспективным;
 - проспективным;
 - выборочным;
 - клиническим.
11. Преимущества когортных эпидемиологических исследований по сравнению с исследованиями случай—контроль:
- высокая вероятность получения достоверных результатов;
 - возможность проведения смешанного (ретроспективно-проспективного) исследования;
 - относительно небольшие затраты;
 - относительно небольшое время исследования.
12. Исследованиям случай—контроль свойственно:
- низкая вероятность получения ошибочных результатов, так как возможно создание репрезентативной выборки опытной и контрольной групп;

- б) относительно небольшие затраты;
 в) относительно небольшое время исследования;
 г) возможность получения ориентировочных выводов по небольшой выборке.
13. Приоритетные области применения эпидемиологических исследований случай—контроль:
 а) редко встречающиеся болезни;
 б) редко встречающиеся причины болезней;
 в) разные следствия одной причины;
 г) одно следствие разных причин.
14. Частота встречаемости предполагаемых факторов риска (F) в анамнезе выборочной группы пациентов численностью 120 человек болезнью А. Выборка репрезентативна. Оцените выводы:

Частота фактора риска в анамнезе больных болезнью А	Предполагаемый фактор риска			
	F_1	F_2	F_3	F_4
%	10,0	25,0	50,0	80,0

- а) к факторам риска относятся все изучаемые факторы;
 б) к факторам риска относятся только F_3 и F_4 ;
 в) данные позволяют сделать лишь ориентировочные выводы о принадлежности F_3 и F_4 к факторам риска;
 г) данные не позволяют сделать даже ориентировочные выводы о принадлежности всех изучаемых факторов к факторам риска.
15. Результаты 5-летнего наблюдения за выборочной группой здоровых лиц, подверженных действию предполагаемого фактора риска F_1 болезни А. Выборка репрезентативна. Оцените выводы:

Контингент	Показатель инцидентности	Годы				
		1	2	3	4	5
Здоровые 1200 человек	$1, \text{‰}$	0,2	0,3	0,8	1,7	2,5

- а) доказано, что F_1 относится к факторам риска: отмечают выраженную тенденцию роста заболеваемости;
 б) не доказано, что F_1 относится к факторам риска: в исследовании отсутствовала контрольная группа;
 в) не доказано, что F_1 относится к факторам риска: отсутствует оценка достоверности различий показателей заболеваемости в 1 и 5 год наблюдения;

г) не доказано, что F_1 относится к фактором риска: длительность наблюдения недостаточна.

16. Результаты 5-летнего наблюдения за двумя выборочными группами здоровых лиц, подверженных (опыт) и неподверженных (контроль) влиянию предполагаемого фактора риска F_1 при болезни А. Оцените выводы:

Контингенты	F_1	Общее число выявленных случаев болезни А
Здоровые	Есть	120
Здоровые	Нет	48

- а) F_1 — фактор риска;
 б) данные не позволяют считать F_1 фактором риска прежде всего из-за отсутствия данных о численности обеих выборок и способах ее отбора;
 в) отсутствие данных о динамике заболеваемости по годам наблюдения не позволяет считать F_1 фактором риска;
 г) данные не позволяют считать F_1 фактором риска, потому что длительность наблюдения недостаточна.
17. Результаты 5-летнего наблюдения за двумя выборочными группами здоровых лиц, подверженных (опыт) и неподверженных (контроль) влиянию предполагаемого фактора риска F_1 при болезни А. Выборки репрезентативны. Оцените выводы:

Контингенты	F_1	Показатель инцидентности	Годы				
			1	2	3	4	5
Здоровые 2800 человек	Есть	1, ‰	0,7	1,1	2,8	5,4	7,8
Здоровые 1100 человек	Нет	1, ‰	0,9	0,9	1,8	2,7	3,6

- а) F_1 — фактор риска;
 б) F_1 не относится к факторам риска, так как в группе «без влияния F_1 » также выявлена тенденция к увеличению частоты заболеваний;
 в) окончательный вывод сделать нельзя, потому что опытная и контрольная группы различаются по численности более чем в 2 раза;
 г) окончательный вывод сделать нельзя, потому что отсутствует оценка достоверности различий полученных данных.
18. Частота встречаемости предполагаемого фактора риска F_1 в анамнезе двух выборочных групп: больных болезнью Д (опыт) и больных другими болезнями (контроль). Оцените выводы.

Группы	Численность групп	Фактор F_1	
		Частота в анамнезе, %	Достоверность различий
Больные болезнью Д	140	43,7	p < 0,05
Больные другими болезнями	120	35,5	

- а) F_1 — фактор риска болезни Д, так как частота F_1 в анамнезе больных опытной и контрольной групп достоверно различается ($p < 0,05$);
- б) представленная информация не позволяет судить о репрезентативности данных;
- в) результаты могут рассматриваться как ориентировочные, а окончательные выводы можно будет сделать, если значительно увеличить выборку;
- г) результаты можно рассматривать как ориентировочные, а окончательные выводы можно будет сделать лишь при проведении когортного исследования.

Ответьте на следующие вопросы.

1. Раскройте эпидемиологический смысл атрибутивного риска, относительного риска, этиологической доли.
2. Представить этапы проведения исследований случай—контроль.
3. Раскройте эпидемиологический смысл вероятности воздействия изучаемого фактора, шансов и показателя отношения шансов.
4. Обозначьте источники случайных и систематических ошибок в исследовании случай—контроль.
5. Укажите отличие экологического (корреляционного) исследования от исследований случай—контроль и когортного.
6. Обозначьте цель одномоментных эпидемиологических исследований.
7. Укажите достоинства и недостатки поперечно проведенных исследований.
8. Укажите особенности выборочных исследований.
9. Обозначьте условия достижения внутренней и внешней достоверности полученных в эпидемиологических исследованиях данных.
10. Укажите источники случайных ошибок.
11. Укажите источники систематических ошибок.
12. Перечислите возможные варианты ошибки формирования выборки.
13. Перечислите возможные варианты информационных ошибок.
14. Дайте определение конфаундинг-эффекта.
15. Укажите существующие возможности взаимодействия причинных факторов (эффект модификации).

Глава 5

Оценка потенциальной эффективности и безопасности профилактических и лекарственных препаратов

Цель занятия: освоение основных подходов к оценке эффективности и безопасности лекарственных и профилактических препаратов.

Изучив тему, студенты должны знать:

- определение экспериментальных аналитических эпидемиологических исследований, их предназначение;
- определение рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ);
- цели, фазы, организация РКИ;
- случайные и систематические ошибки РКИ;
- основные показатели оценки эффективности и безопасности лекарственных и профилактических препаратов;
- основные стандарты проведения РКИ.

Изучив тему, студенты должны уметь:

- оценивать правильность организации РКИ;
- проводить оценку статистической и клинической значимости результатов РКИ.

Изучив тему, студенты должны владеть:

- алгоритмом организации рандомизированных контролируемых испытаний.

САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЮ

В процессе подготовки к занятию студенты самостоятельно изучают рекомендованную литературу и приведенный в главе информационный материал.

Вопросы для самоподготовки

1. Определение РКИ.
2. Цели РКИ.
3. Фазы РКИ и их особенности.
4. Случайные и систематические ошибки.
5. Основные этапы, особенности и трудности при организации РКИ.

6. Основные показатели для оценки результатов исследования.
7. Критерии оценки клинической значимости результатов.
8. Основные показатели для оценки побочных эффектов вмешательства.
9. Международные и Российский стандарты, используемые при организации РКИ
10. Принципы качественных клинических испытаний.
11. Основные документы, необходимые для проведения РКИ.
12. Этические аспекты проведения РКИ.

Контроль самоподготовки

Выполните предложенные задачи.

Задача 1. Пациенты с тяжелым хроническим зудом участвовали в испытании лекарственных препаратов, купирующих зуд. В течение каждой из трех недель в случайной последовательности 48 пациентов получали либо ципрогептадина хлорид, либо тримепразидина тартрат, либо плацебо. Кроме того, в график приема препаратов и плацебо был введен (также в случайном порядке) однонедельный перерыв. Результаты оценивались при отсутствии сведений о принимаемом препарате и представлялись в баллах выраженности зуда: чем выше балл, тем сильнее зуд. Полученные средние значения были следующими: ципрогептадина хлорид — 28 баллов, тримепразидина тартрат — 35 баллов, плацебо — 30 баллов, отсутствие лечения — 50 баллов¹.

Задача 2. Было проведено двойное слепое рандомизированное испытание, чтобы выяснить, предотвращает ли прием пропранолола повторный инфаркт миокарда. После окончания исследования, но до раскрытия кодов, пациентов и медицинский персонал попросили отгадать, какой препарат принимал пациент. Среди пациентов 79,9% правильно отгадали пропранолол и 57,2% — плацебо. Врачи и медицинские сестры показали такой же результат².

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Медицина, особенно во второй половине XIX и в XX вв., добилась значительных успехов в выявлении причин возникновения

¹ По материалам книги: Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М., 2004.

² Там же.

и распространения болезней, что послужило основой разработки новых способов их диагностики, лечения и профилактики, многие из которых обеспечили снижение заболеваемости и прежде всего инфекционными болезнями. Все это способствовало укреплению в медицине эмпирического подхода, означавшего, что выбор методов диагностики, средств лечения и профилактики болезни должен соответствовать теоретическим знаниям о причинах возникновения и распространения данной болезни. Только такой подход, по мнению большинства ученых, в значительной степени теоретически и практически гарантировал эффективность применяемых способов диагностики, лечения и профилактики болезней. Однако следует понимать, что большинство теоретических представлений о болезни всегда будет лишь очередным приближением к истине, поскольку они не могут учесть всего многообразия и изменчивости как людей, так и условий, их окружающих. Именно поэтому способы лечения, обоснованные лишь теоретически, нередко, как показала клиническая практика, оказывались бесполезными и даже вредными. Кроме того, господствование в медицине эмпирического подхода привело к тому, что практически до середины XX в. в большинстве случаев суждение об эффективности методов диагностики и способов лечения больных основывалось на личном опыте, опыте данного коллектива и мнении авторитета.

Вместе с тем, по данным ряда авторов, уже в XV–XVI вв. некоторые ученые поняли, что потенциальная эффективность способов лечения и профилактики болезней, хотя и соответствующих эмпирическим представлениям, должна быть обязательно оценена в эксперименте.

Эксперимент (опыт) в общем случае — общенаучный метод проверки причинно-следственных гипотез с помощью вмешательства в естественное течение изучаемого явления. Чтобы оценить полученный результат вмешательства, в эксперименте обязательно участвуют группы сравнения — опытная и контрольная. Такой тип исследования называется контролируемым.

Идеальным может считаться опыт, в котором изменяется лишь один фактор, который воздействует на предмет изучения только в опытной группе. По всем остальным факторам, определяющим результат эксперимента, группы сравнения должны быть одинаковы.

К сожалению, на результат медицинских экспериментов и на надежность выводов могут существенно повлиять не только контролируемое исследователем вмешательство, но и ряд других известных

непонятных или неизвестных факторов. Чтобы минимизировать возможные ошибки, необходимо подобрать максимально однородную выборку, из которой затем будут составлены группы сравнения.

Цель эпидемиологических экспериментальных исследований — оценка потенциальной и реальной эффективности, безопасности профилактических и лекарственных средств, способов и схем, предлагаемых для лечения, диагностики и профилактики болезней, противоэпидемических мероприятий. Виды экспериментов и их предназначение представлены в табл. 5.1.

Таблица 5.1. Классификация экспериментальных эпидемиологических исследований

Эксперимент	Цель
Нерандомизированное клиническое исследование	Оценка безопасности лекарственных средств
Рандомизированное клиническое исследование	Оценка потенциальной эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов и лекарственных средств
Рандомизированное полевое исследование	Оценка потенциальной эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов
Сплошное полевое исследование	Оценка реальной эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов и лекарственных средств

До того как фармацевтический продукт попадает на полки аптек, он проходит серьезные испытания. В мире принята такая практика. Сначала эти испытания проводят в рамках доклинической стадии (preclinical phase), которая включает разработку препарата в научных центрах и лабораториях. Обычно учреждения, занимающиеся разработкой новых препаратов, называются организациями исследования и развития (Research and Development). В крупных фармацевтических компаниях существуют отделы Research and Development Departments. Однако есть много мелких компаний, разрабатывающих 3–4 новых препарата или всего один. Обычно такие компании финансируются за счет выпуска акций, под которые мобилизуются средства для проведения исследований. Далее по

завершению доклинической фазы такие Research and Development компании могут продать свою формулу крупным фармацевтическим фирмам или начать проведение клинических исследований самостоятельно. Обычно у них нет ни опыта, ни возможности вести клинические исследования, тогда они обращаются за услугами к контрактным исследовательским организациям (Contract Research Organizations).

Процесс разработки препарата включает:

1. Разработку формулы (Development of a Compound). В исследовательских лабораториях разрабатывается концепция нового продукта. Его характеристики должны быть направлены на положительное воздействие на различные патологические нежелательные состояния пациента или на замедление/предотвращение их развития.
2. Доклинические испытания (Preclinical Testing). Чтобы доказать, безопасность и эффективность препарата в заявленной области медицины, сначала проводят тщательное испытание на животных (мышях, крысах, собаках и обезьянах). Этот этап исследования называют доклиническим или преклиническим. Цель — доказать, что продукт не обладает канцерогенным, мутагенным, тератогенным действием. Также доклиническое исследование позволяет понять процесс взаимодействия продукта с организмом. Как только фармацевтическая компания доказывает, что продукт безопасен и эффективен в испытании на животных, она передает эту информацию регулирующим органам государства (Росздравнадзор), в котором компания планирует проводить дальнейшее изучение продукта. В результате этого обращения может быть дано официальное разрешение на начало клинических исследований.
3. Клиническое исследование (проводимое на людях — Clinical Trials/Studies in Humans). Клинические исследования лекарственных средств — длительный процесс. Исследование может продолжаться в течение нескольких лет. Клинические исследования ведутся в три фазы. Существует и четвертая фаза, постмаркетинговая, когда за продуктом наблюдают после его выхода на рынок лекарственных (профилактических) средств. В каждой следующей фазе вовлечено все больше испытуемых. Перед переходом к следующей фазе исследования компания-производитель обязана проанализировать результаты предыдущей, чтобы обеспечить безопасность и эффективность продукта.

Фазы испытаний иммунобиологических препаратов

Фаза I. Лабораторные испытания вакцин — исследование физических свойств, химического состава, доклиническое изучение токсичности и безопасности на лабораторных животных. Изучение иммуногенности на лабораторных животных. Определение концентрации антигена.

Фаза II. Ограниченные исследования на иммуногенность и безопасность. Исследование осуществляется только после положительного заключения этического комитета, национального органа контроля медико-биологических препаратов на добровольцах. Определение правильной концентрации антигена, количества компонентов вакцины, техники изготовления, эффекта последующих доз и основных побочных реакций. Окончательный выбор типа вакцины для проведения третьей фазы (рандомизированное клиническое исследование).

Фаза III. Широкомасштабные испытания вакцин-кандидатов на здоровых пациентах. Определение эффективности вакцины и побочных реакций. Определение длительности наблюдения (обычно 1—2 года, но не менее 6 мес). Измерение эффективности, а также частоты и типов побочных реакций (рандомизированное полевое исследование).

Фаза IV. Постлицензионный контроль качества вакцин. Продолжение исследования частоты и силы побочных реакций, реальной эффективности в полевом опыте (сплошное полевое исследование).

Фазы клинических испытаний лекарственных средств

Фаза I. В первой фазе новый продукт впервые испытывается на людях. Цели этой фазы исследования связаны с безопасностью продукта, и она проводится с привлечением здоровых волонтеров (добровольцев) в количестве несколько десятков человек, которые госпитализируются в специальный центр, приспособленный к проведению первой фазы клинических исследований. Если проведение испытания на здоровых добровольцах невозможно (лекарственные средства для лечения онкологических заболеваний, СПИДа и др.) или не имеет смысла, то может быть получено разрешение на проведение первой фазы исследования на пациентах с определенным патологическим состоянием. Обычно здоровые волонтеры получают оплату. Волонтеры — люди в возрасте 25—30 лет (мужчины или жен-

шины, за исключением беременных и кормящих), в более поздних стадиях в испытание включают детей, если препарат планируют применять в педиатрической практике (неконтролируемое клиническое испытание).

Фаза II. Оценивают эффективность и безопасность препарата у пациентов с заболеванием, для лечения которого разработан препарат. Обычно это плацебоконтролируемые исследования. Иногда II фазу клинических исследований разделяют на фазы IIa и IIb. Целями II фазы являются оценка краткосрочной безопасности лекарственного средства (IIa), а также доказательство клинической эффективности лекарственного средства и определение терапевтического уровня дозирования при испытании на группе пациентов (IIb). Количество пациентов на этом этапе составляет несколько десятков, иногда больше и зависит от величины ожидаемого эффекта. Если он значителен, достаточно небольшого количества пациентов, чтобы доказать статистическую значимость эксперимента. Если эффект выражен недостаточно, необходимо большее количество пациентов (рандомизированное или нерандомизированное клиническое исследование).

Фаза III. Лекарственное средство испытывается на больших группах пациентов (десятки-сотни) разного возраста, с различной сопутствующей патологией. Исследование проводят в многочисленных научно-исследовательских центрах различных стран. Исследования III фазы являются рандомизированными контролируемыми исследованиями. В них изучают все аспекты лечения, включая оценку показателя риск/польза. На основании результатов III фазы клинических исследований Росздравнадзор принимает решение о регистрации или отказе в регистрации лекарственного препарата (рандомизированное клиническое исследование).

Фаза IV. Проводится уже после того, как лекарственный препарат получил разрешение к применению. Эти исследования часто называют постмаркетинговыми (пострегистрационными) исследованиями. Цели данных исследований — выявление отличий нового лекарственного средства от других препаратов в данной фармгруппе, сравнение его эффективности по отношению к аналогам, уже реализуемым на рынке, и демонстрация пользы нового препарата с точки зрения экономики здравоохранения, а также выявление и определение ранее неизвестных или неправильно определенных побочных эффектов лекарственного средства, факторов риска. В результате безопасность и эффективность лекарства

могут пересматриваться в соответствии с новыми клиническими данными по его применению (сплошное/рандомизированное клиническое/полевое исследование).

Критерии включения и исключения

Критерии включения обследуемых необходимы для описания популяции (генеральной совокупности), которой соответствуют включенные в исследование пациенты. Критерии исключения необходимы для создания однородности выборки, т.е. меньшей вариабельности переменных в исходном состоянии и оценке величины эффекта вмешательства. Например, из числа участников клинического исследования исключают людей с тяжелыми сопутствующими болезнями, состоянием, угрожающим жизни пациента или мешающим выполнить условия эксперимента (например, с деменцией). Таким образом, увеличивается статистическая чувствительность эксперимента.

Согласие участников. В идеале все пациенты, подходящие под критерии включения, должны быть приняты в испытание. На практике не все пациенты дадут на это согласие. Одни могут предпочесть один из испытываемых методов лечения и не хотят оставлять его выбором случаю. Другие в принципе не хотят быть объектом исследования или избирают иной способ лечения. Таких пациентов в исследование не включают. Необходимо, чтобы отклик (от англ. response rate), т.е. доля людей, откликнувшихся на просьбу включиться в исследование, от всех, соответствующих критериям включения, был достаточно высок — не менее 80%. В зависимости от того, насколько приемлемо для пациентов исследование, они будут следовать рекомендациям. Результаты лечения у таких пациентов лучше, независимо от лечения: пациенты, активно выбирающие некоторый метод лечения, лечатся старательнее, правильнее выполняют назначения. Это свойство людей называют аккуратностью или исполнительностью пациентов, но чаще — комплайенс (комплаентность).

Планирование числа участников. Число включаемых в эксперимент пациентов (размер выборки) должно быть обосновано. При обосновании числа пациентов, включаемых в эксперимент, исходят:

- 1) из предполагаемого уровня эффективности;
- 2) структуры исследования;
- 3) установленного заранее порога статистической значимости обнаружения эффекта.
- 4) распространенности заболевания.

Исследование нужно планировать так, чтобы число пациентов было достаточным для обнаружения предполагаемого эффекта. Вычисления относительно сложны, их выполняют с помощью статистических программ.

Рандомизация — случайное распределение пациентов по группам. Проводится для того, чтобы различия между группами были как можно меньше и носили случайный, а не преднамеренный характер по всем признакам. Из принципа случайного комплектования групп исходит методология статистического анализа данных — различия групп по определению являются случайными.

Наиболее простой пример рандомизации — подбрасывание монеты. Рандомизацию проводят разными способами: применение таблиц случайных чисел или компьютерных программ. Иногда рандомизацию подменяют псевдорандомизацией. Пример псевдорандомизации — распределение в группы по первой букве имени, дате рождения, номеру медицинской карты, дню недели поступления в клинику. Псевдорандомизация может повлиять на правильность формирования выборки и соответственно на оценку результатов. Вследствие псевдорандомизации становится известна принадлежность каждого пациента к конкретной группе (основной или контрольной), а это значит, что рандомизация не может обеспечить слепого характера исследования. В исследованиях, где меры к сокрытию результатов рандомизации не принимались или сокрытие было недостаточным, оценка эффективности вмешательства завышалась примерно на 25%. Для обеспечения сокрытия принимаются надежные технические меры. Например, после регистрации в испытании давшего согласие пациента его данные заносят в базу данных организатора исследования.

Плацебо. При оценке эффективности нового препарата очень важно выяснить вопрос о его действенности, т.е. способности уменьшить вероятность развития неблагоприятных исходов по сравнению с отсутствием вмешательства. Отсутствие вмешательства в контрольной группе может быть психологически неприемлемо для пациентов и может приводить к неисполнению ими режима испытания. Больные, оставшиеся без лечения, занимаются самолечением. Поэтому пациентам контрольной группы дают вещество (проводят процедуры), которое неотличимо 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, изотонический раствор хлорида натрия. Применение плацебо не всегда возможно, а иногда и неэтично, особенно когда больных недопустимо лишать эффективного лечения. Тогда контрольной группе назначают стандартное лечение. Действенность нового лекарственного средства (ЛС) легче показать в сравнении с плацебо, чем в сравнении со стандартным даже минимально действенным лечением. При сравнении с существующим ЛС надо доказать больший или такой же эффект нового препарата.

Полагают, что применение плацебо дает положительный эффект — «эффект плацебо». Благоприятный эффект плацебо связан с психологическим действием на больного. Плацебо оказывает незначительное влияние и только на исходы, которые отражают субъективное состояние больного (качество сна, интенсивность боли). На клинически важные исходы прием плацебо не влияет (продолжительность жизни, длительность ремиссии, функциональный дефект).

Слепой метод. Главное условие правильной организации испытания так называемое ослепление участников — сокрытие принадлежности каждого из них к контрольной или основной группе. Это необходимо для предотвращения возникновения систематических ошибок. Иногда вместо термина «ослепление» применяют термин «маскирование».

Если лечение известно исследователю, но не известно пациенту, такое исследование называют слепым испытанием.

Если о принадлежности каждого пациента к конкретной группе не известно ни пациенту, ни исследователю, такое исследование называют двойным слепым испытанием.

Тройными слепыми испытаниями называют такие РКИ, в которых результат рандомизации скрыт не только от пациента и исследователя, но и от статистика, проводящего анализ данных.

В случае привлечения второго исследователя для оценки эффективности лекарственного средства у пациентов и сокрытия от него результатов рандомизации говорят о четверном испытании.

Испытания, результат рандомизации в которых не скрывают, называют открытыми РКИ.

Особенности организации и проведения экспериментальных исследований

Неконтролируемый эксперимент в виде наблюдения за результатами вмешательства — самый простой вид эксперимента. Он дает

достаточные основания для оценки вмешательства, только если размер эффекта огромен. Так, хинин при малярии и нитроглицерин при стенокардии демонстрируют замечательный эффект, который не нуждается в дальнейшей проверке. 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. Такой тип исследования называется «до-после».

Испытание в параллельных группах. Простейшим случаем КИ является сравнение результатов вмешательства в двух группах — контрольной и основной. Пациенты основной группы получают исследуемый препарат, а контрольной — плацебо. Такую методику обозначают как проспективное исследование с вмешательством и параллельным контролем.

На схеме испытаний (рис. 5.1, 5.2) видно, что каждому пациенту в одной группе соответствует парный ему пациент из другой. Парой может быть пациент, подобранный, например, по полу и равному возрасту. После подбора пары проводят рандомизацию: один пациент из пары получает изучаемое лечение, второй — плацебо.

Перекрестное испытание. Чтобы максимально устранить неизбежную межиндивидуальную вариабельность, иногда применяют перекрестную организацию. При этом между основной и контрольной группами почти нет отличий: обе группы получают изучаемый препарат и плацебо по очереди. Таким образом, обе группы являются одновременно основными и контрольными. Главное достоинство такой схемы — экономичность, статистически значимый результат можно получить при в 2 раза меньшем числе пациентов, чем при параллельном контроле (рис. 5.3).

Факторная структура эксперимента

В случае факторной структуры эксперимента (табл. 5.2) в одном эксперименте можно сравнить более чем два вмешательства на одной группе пациентов. Для этого сначала рандомизируют пациентов для препарата 1 и плацебо, а затем — для препарата 2 и плацебо. В результате будут пациенты, которые получают препарат 1 и 2, другие получают препарат 2 и плацебо, следующие получают препарат 1 и плацебо, а также те, которые получают только плацебо. Такая структура эксперимента экономически выгодна по сравнению с проведением двух самостоятельных испытаний.

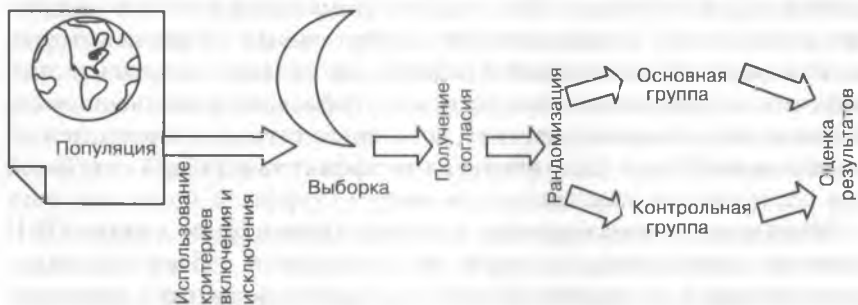


Рис. 5.1. Схема испытания в параллельных группах с независимыми выборками



Рис. 5.2. Схема испытания в параллельных группах с подбором пар

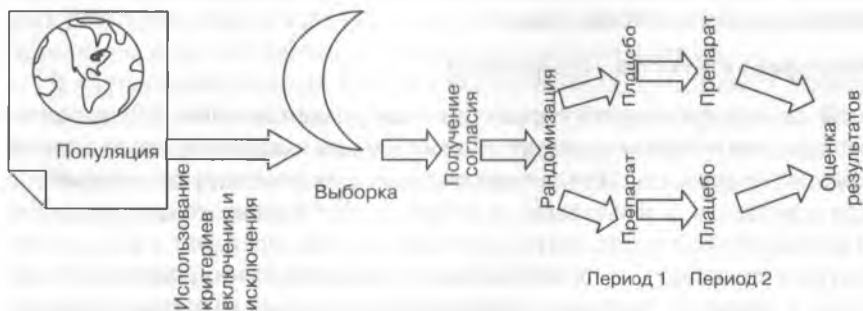


Рис. 5.3. Проведение исследования по схеме перекрестного испытания

Таблица 5.2. Пример факторной структуры эксперимента

Препарат 1	Препарат 2	
	Да	Нет (плацебо)
Да	++	+ -
Нет (плацебо)	- +	--

Трудности назначения препарата. 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 препарата по схеме введения обеспечивает поступление в организм известного количества активного вещества. Применение пероральных форм приводит к трудностям в дозировке. В зависимости от комплайенса пациенты могут не принимать суточную дозу, в случае выраженных побочных эффектов могут уменьшать дозу. Есть вмешательства, которые трудно дозировать, к ним относят оперативные вмешательства, мануальную, иглорефлексотерапию.

В ходе КИ обычно прекращают лечение, назначенное пациенту ранее. Срок, проходящий после прекращения прошлого лечения до начала КИ, устанавливают таким образом, чтобы снизилась концентрация активного вещества (период отмывки). Если пациенты основной группы принимают дополнительные препараты (коинтервенция), то это может привести к смещению результатов в сторону более высокой эффективности. Если пациенты контрольной группы принимают препараты, используемые в основной группе (контаминация, загрязнение), то результат может сместиться в сторону неэффективности препарата.

В испытании принимают меры к предотвращению контаминации и коинтервенции и повышению комплайенса пациентов и персонала в выполнении предписанных протоколом действий. Одним из способов является проведение до испытания вводного этапа. На этом этапе выявляют пациентов, не соблюдающих режим, например путем определения в моче веществ, введенных в препарат в качестве метки. Затем в испытание включают только исполнительных пациентов. Коинтервенция и контаминация почти неизбежны и должны учитываться при анализе данных.

Исходы (целевые признаки) — события, по которым проводится оценка эффективности лечения или других вмешательств. Выделяют клинически важные исходы: летальность, продолжительность жизни, частоту обострений, сохранение работоспособности.

Также выделяют промежуточные, косвенные и суррогатные исходы. Оценку таких исходов следует проводить в случае, когда клинически важные исходы нельзя оценить, или до тех пор, пока клинически важные исходы еще не изучены.

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

Для оценки качества жизни применяют сложные шкалы, итоговую оценку на которых получают в результате суммирования разных сведений: об интенсивности боли, настроении, состоянии дыхания, способности помыться самостоятельно, способности пациента обслуживать себя.

Прекращение испытания. Длительность КИ планируется исходя из числа участников и ожидаемой частоты исходов, ожидаемого различия между вмешательствами (размера эффекта) и планируемой статистической значимости результата. Проведение испытания до момента, когда его результат станет статистически значимым, неправильно, поскольку рано или поздно можно добиться статистически значимых различий. Поэтому длительность КИ устанавливают заранее.

В длительных испытаниях правила прекращения КИ устанавливают, поскольку это может быть необходимым для обеспечения безопасности участников и при получении убедительных результатов в пользу одного из изучаемых вмешательств.

Статистическая оценка результатов испытания (табл. 5.3, 5.4)

Таблица 5.3. Таблица «2x2» для расчета показателей эффективности

		Неблагоприятный исход		Итого
		Наблюдался	Отсутствовал	
Лечение	Препарат	A	B	A + B
	Плацебо	C	D	C + D

Таблица 5.4. Статистические показатели для расчета эффективности препаратов

Риск заболеть при лечении изучаемым препаратом	$P_{\text{пр}} = \frac{A}{A + B}$
Риск заболеть при лечении плацебо	$P_{\text{пл}} = \frac{C}{C + D}$
Абсолютное снижение риска	$\text{АСР} = P_{\text{пл}} - P_{\text{пр}} = \frac{C}{C + D} - \frac{A}{A + B}$
Число пациентов, подвергаемых лечению, на один предотвращенный неблагоприятный исход	$\text{ЧПЛИ} = \frac{1}{\text{АСР}}$
Относительный риск	$\text{ОР} = \frac{P_{\text{пр}}}{P_{\text{пл}}} = \frac{A}{A + B} : \frac{C}{C + D}$
Снижение относительного риска	$\text{СОР} = 1 - \text{ОР} = 1 - 0,73 = 0,27$

Изучение побочных эффектов вмешательств (табл. 5.5, 5.6)**Таблица 5.5.** Таблица «2×2» для расчета показателей оценки побочных эффектов вмешательства

		Неблагоприятный исход		Итого
		Наблюдался	Отсутствовал	
Лечение	Препарат	A	B	A + B
	Плацебо	C	D	C + D

Таблица 5.6. Статистические показатели для расчета побочных эффектов вмешательства

Абсолютное повышение риска	$\text{АПР} = P_{\text{пр}} - P_{\text{пл}} = \frac{A}{A + B} - \frac{C}{C + D}$
Число пациентов, подвергаемых лечению, на один побочный эффект	$\text{ЧПЛВ} = \frac{1}{\text{АПР}}$

Организации, отвечающие за проверку результатов клинических испытаний

В большинстве стран мира министерства здравоохранения имеют специальные отделы, отвечающие за проверку результатов клинических исследований, проводимых по новым препаратам, и выдачу разрешений на поступления медицинского продукта (препарата, аппарата) в сеть аптек.

Например, в Соединенных Штатах таким отделом является Food and Drug Administration (FDA), который действует в соответствии с 21 статьей кода федеральных законов 21 Code of Federal Regulations (21CFR). Минздрав России издал приказ № 266 «Об утверждении Правил клинической практики в РФ» от 19.07.2003 г. В других странах существуют подобные учреждения.

Международные требования

Основой проведения клинических исследований (испытаний) является документ Международной конференции по гармонизации (ICH). Этот документ называется «Guideline for Good Clinical Practice» («Описание стандарта GCP»; Good Clinical Practice часто переводят как «Надлежащая (качественная) клиническая практика»).

Кроме врачей, в области клинических исследований работают и другие специалисты по клиническим исследованиям.

Клинические исследования должны проводиться в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской декларации, стандартом GCP и действующими нормативными требованиями. До начала клинического исследования должна быть проведена оценка соотношения предвидимого риска с ожидаемой пользой для испытуемого и общества. Во главу угла ставится принцип приоритета прав, безопасности и здоровья испытуемого над интересами науки и общества. Испытуемый может быть включен в исследование только на основании добровольного информированного согласия (ИС), полученного после детального ознакомления с материалами исследования. Это согласие заверяется подписью пациента (испытуемого, волонтера).

Клиническое исследование должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в протоколе исследования. Оценка соотношения рисков и пользы, а также рассмотрение и одобрение протокола исследования и другой документации, связанной с проведением клинических исследований, входят в обязанности Экспертного совета организации / Независимого этического комитета (ЭСО/НЭК). После

получения одобрения от ЭСО/НЭК можно приступать к проведению клинического исследования.

Разработка лекарственных препаратов и их клинические испытания — очень дорогие процедуры. Некоторые фирмы, стремясь снизить стоимость проведения испытаний, проводят их вначале в странах, где требования и стоимость испытаний существенно ниже, чем в стране фирмы-разработчика. Так, многие вакцины первоначально испытывались в Индии, Китае и других странах третьего мира. В качестве второго-третьего этапа клинических испытаний использовались и благотворительные поставки вакцин в страны Африки и Юго-Восточной Азии.

В РФ отношения, возникающие в связи с обращением — разработкой, доклиническими и клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, стандартизацией, контролем качества, производством, изготовлением, хранением, перевозкой, ввозом и вывозом с территории РФ, рекламой, отпуском, реализацией, передачей, применением, уничтожением лекарственных средств, — регулирует Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 г.

Принципы качественных клинических испытаний

В Российской Федерации приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 г. № 232-ст утвержден Национальный стандарт РФ. Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP) ГОСТ Р 52379-2005. Настоящий стандарт идентичен Руководству по надлежащей клинической практике (Consolidated Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — ICH). Подготовлен Ассоциацией международных фармацевтических производителей (AIPM), Международной конфедерацией обществ потребителей (КонфОП), Российской академией медицинских наук (РАМН).

Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice — GCP) представляет собой международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований.

Соблюдение указанного стандарта служит для общества гарантией, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), а данные клинического исследования достоверны.

Цель настоящего национального стандарта — установление единых со странами Европейского Союза, Соединенными Штатами Америки и Японией правил, что должно способствовать взаимному признанию данных клинических исследований уполномоченными органами названных стран.

Настоящий стандарт идентичен ICH GCP — Руководству по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком.

Принципы качественных клинических испытаний (GCP):

- Клинические испытания должны проводиться в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской декларации, Правилами GCP и действующими нормативными требованиями.
- До начала клинического испытания должна быть проведена оценка соотношения предвидимого риска с ожидаемой пользой для испытуемого и общества. Клиническое испытание может быть начато и продолжено только в случае преобладания ожидаемой пользы над риском.
- Права, безопасность и здоровье испытуемого важнее интересов науки и общества.
- Обоснованием планируемого клинического испытания должны служить данные доклинического и клинического изучения исследуемого препарата.
- Клиническое испытание должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в протоколе исследования.
- Клиническое испытание проводится в соответствии с протоколом, заблаговременно утвержденным/одобренным Экспертным советом/Комитетом по этике.
- Ответственность за оказание медицинской помощи испытуемому может взять на себя только квалифицированный врач.
- Все лица, участвующие в проведении клинического испытания, должны иметь профессиональное образование и опыт, соответствующий поставленным задачам.

- Испытуемый может быть включен в испытание только на основании добровольного информированного согласия, полученного после детального знакомства с материалами исследования.
- Сбор, обработка и хранение информации, полученной в ходе клинического испытания, должны обеспечивать точное и правильное представление, объяснение и подтверждение данных.
- Документы, позволяющие установить личность испытуемого, должны сохраняться втайне от неуполномоченных лиц.
- Производство и хранение исследуемого препарата, а также обращение с ним осуществляется в соответствии с Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (Good Manufacturing Practice — GMP). Препарат должен использоваться в соответствии с утвержденным протоколом исследования.

Документы, необходимые для проведения РКИ

- Протокол исследования и поправки к нему.
- Форма письменного информированного согласия и ее последующие редакции.
- Материалы для привлечения испытуемых к участию в исследовании, например рекламные объявления.
- Брошюра исследователя.
- Имеющаяся информация по безопасности исследуемого препарата.
- Информация о выплатах и компенсациях испытуемым.
- Curriculum vitae исследователя на настоящий момент и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию.
- Любые другие документы, которые могут потребоваться Экспертному совету/Комитету по этике для исполнения своих обязанностей.

Экспертный совет/Комитет по этике

Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31.08.2010 г. № 774н утверждены Положения о Совете по этике, который является постоянно действующим органом, созданным Министерством здравоохранения и социального развития РФ для проведения этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения, а также состава Совета.

Основная задача Экспертного совета/Комитета по этике — защита прав и здоровья испытуемых, а также гарантия их безопасности.

Особое внимание уделяется тем исследованиям, участниками которых могут быть уязвимые испытуемые.

Экспертный совет/Комитет по этике получает на рассмотрение следующие документы:

- протокол исследования и поправки к нему;
- форму письменного информированного согласия и ее последующие редакции;
- материалы для привлечения испытуемых к участию в исследовании, например рекламные объявления;
- брошюру исследователя;
- имеющуюся информацию по безопасности исследуемого препарата;
- информацию о выплатах и компенсациях испытуемым;
- *curriculum vitae* исследователя на настоящий момент и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию;
- любые другие документы, которые могут потребоваться Экспертному совету/Комитету по этике для исполнения своих обязанностей.

Экспертный совет/Комитет по этике рассматривает вопрос о проведении клинического испытания в установленные сроки и дает письменное заключение, указывая название исследования, рассмотренные документы и дату одного из следующих возможных решений:

- разрешения/одобрения на проведение исследования;
- требования о внесении изменений в предоставленную документацию для получения разрешения/одобрения на проведение испытания;
- отказа в разрешении/одобрении на проведение исследования;
- отмены/приостановления данных ранее разрешенных/одобренных на проведение исследования.

Экспертный совет/Комитет по этике оценивает квалификацию исследователя на основании его *curriculum vitae* на настоящий момент и/или другой необходимой документации, полученной по запросу Экспертного совета/Комитета по этике.

В процессе исследования Экспертный совет/Комитет по этике периодически рассматривает документацию с частотой, зависящей от степени риска, которому подвергаются испытуемые, но не реже одного раза в год.

Если протокол указывает на невозможность получения согласия у испытуемого или его законного представителя до момента

включения испытуемого в исследование (например, терапия неотложных состояний), Экспертный совет/Комитет по этике должен убедиться в том, что в предоставленном протоколе и/или другой документации полноценно отражены этические аспекты этого исследования.

Экспертный совет/Комитет по этике рассматривает порядок и суммы выплат испытуемым, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения испытуемых.

В состав Экспертного совета/Комитета по этике должно входить достаточное число лиц, обладающих необходимыми суммарным опытом и квалификацией для экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов планируемого исследования.

Рекомендуется включение в состав Экспертного совета/Комитета по этике:

- не менее пяти членов;
- одного члена и более, не являющегося научным работником;
- одного члена и более, не являющегося сотрудником медицинского учреждения/исследовательского центра, в котором проводится испытание.

Только члены Экспертного совета/Комитета по этике, не являющиеся сотрудниками исследователя или спонсора, могут принимать участие в голосовании по вопросу разрешения/одобрения на проведение исследования. Экспертный совет/Комитет по этике оформляет список своих членов с указанием их квалификации. Экспертный совет/Комитет по этике действует в соответствии с утвержденными стандартными процедурами, ведет необходимую документацию и протоколирует заседания. Его деятельность должна соответствовать Правилам GCP и действующим нормативным требованиям. На официальных заседаниях Экспертный совет/Комитет по этике принимает решения при наличии кворума, определенного соответствующим положением. Только те члены Экспертного Совета/Комитета по этике, которые принимают непосредственное участие в рассмотрении документации по исследованию и его обсуждению, могут участвовать в голосовании и давать рекомендации по вопросу разрешения/одобрения на проведение испытания. Исследователь предоставляет информацию Экспертному совету/Комитету по этике по любым аспектам исследования, однако не принимает участия в прениях или голосовании по вопросу разрешения/одобрения на проведение испытания.

Информированное согласие

Доктрина информированного согласия состоит в следующем: прежде чем врач попросит дать пациента согласие на проведение курса лечения или отдельной процедуры, которые связаны с риском, имеют альтернативные варианты, особенно там, где шансы достичь успеха невысоки, пациенту необходимо предоставить информацию:

- в чем будет состоять предлагаемое лечение (процедура);
- охарактеризовать риски и выгоды рекомендуемых мер, специально подчеркнув степень опасности самых неблагоприятных исходов (гибели или тяжелой инвалидности);
- указать на альтернативные методы лечения (процедуры), также охарактеризовав риски, опасность неблагоприятных исходов;
- что будет, если не начинать или отложить лечение;
- охарактеризовать вероятность успешного исхода и в чем конкретно врач видит этот успех;
- разъяснить вероятные трудности и длительность периода реабилитации и возврата пациента к нормальному для него объему деятельности;
- предоставить прочие сопутствующие сведения в форме ответов на вопросы, излагая аналогичные случаи из своего опыта, опыта бригады и т.п.

Информация должна быть предоставлена в доступной форме, на понятном для пациента языке. В приведенной методологии беседы нет ничего необычного, хотя многие врачи считают излишним акцентировать проблемы рисков в деталях. Суды США настаивают, чтобы пациенту были указаны те из них, которые повышают его ответственность в выборе согласия на альтернативное лечение или в сторону полного отказа от него. Например, следует сказать о вероятности смерти 1:10 000, а о вероятности послеоперационных, неопасных для будущего осложнений можно не упоминать.

Эталоны ответов к занятию на самоподготовку

Задача 1. Различные лекарственные препараты могут обладать специфическим действием, например антимикробные; смешанным действием, например наркотические; неспецифическим действием, например противозудные. При этом лекарства с неспецифическим действием оказывают влияние за счет психологического эффекта. Также следует обратить внимание на присутствие эффекта плацебо.

1. Оба активных препарата и плацебо были примерно одинаково эффективны, в отличие от отсутствия вмешательства.
2. Причина эффективности плацебо — эффект плацебо, причина эффективности препаратов — неспецифическое действие противозудных препаратов, т.е. психологический эффект.

Задача 2.

1. Пациенты и медицинский персонал могли отгадать принадлежность испытуемого к контрольной или основной группе по урежению частоты сердечных сокращений.
2. Пациенты контрольной группы, узнав о том, что они получают плацебо, могут начать прием активного препарата, поэтому возможно смещение результата в сторону занижения эффективности испытуемого препарата.

РАБОТА НА ЗАНЯТИИ

Вопросы для отработки на практическом занятии

1. РКИ (рандомизированные клинические испытания) — золотой стандарт экспериментальных исследований по оценке потенциальной эффективности лечебных и профилактических препаратов (задачи 1–8).
2. Цели РКИ. Оценка безопасности и эффективности (действенность и собственно эффективность). Внутренняя и внешняя достоверность РКИ (задачи 1–8).
3. Фазы РКИ.
4. Случайные и систематические ошибки (задачи 1–8).
5. Организация РКИ:
 - планирование числа участников;
 - критерии включения/исключения. Согласие участников. Комплаентность;
 - формирование выборки;
 - рандомизация: цели, методы, ошибки. Псевдорандомизация (задача 1);
 - плацебо: цели применения плацебо (задача 5);
 - ослепление (маскирование) исследования: простое, двойное, тройное и четверное слепые испытания (задачи 2, 3);
 - распределение и применение вмешательств. Испытания в параллельных группах (независимые и связанные выборки), пере-

- крестное испытание, факторная структура эксперимента, исторический и внешний контроль;
 - трудности назначения препарата (задача 6);
 - исходы исследования: методы оценки. Клинически важные исходы, промежуточные, косвенные, суррогатные исходы. Качество жизни (задача 4);
 - прекращение испытания: планирование длительности.
6. Статистическая и клиническая значимость результатов. Показатели величины эффекта. Оценка клинической значимости (задачи 7, 8).
 7. Изучение побочных эффектов вмешательства.
 8. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP) ГОСТ Р 52379–2005.
 9. Принципы качественных клинических испытаний (GCP).
 10. Основные документы, необходимые для проведения РКИ.
 11. Этические аспекты проведения РКИ.

Указанные вопросы отрабатывают при решении следующих ситуационных задач.

Задача 1. При проведении клинического испытания двух лекарственных препаратов пациентов делили на группы разными способами. В первом случае по номеру карты (четные номера — основная группа, нечетные — контрольная), во втором случае по дню недели поступления в стационар (понедельник, среда, пятница, воскресенье — основная; вторник, четверг, суббота — контрольная).

Задание

1. Оцените правильность организации первого и второго исследования.
2. Дайте рекомендации по проведению рандомизации.

Задача 2. Оцените правильность организации исследований, укажите, как она могла повлиять на полученные результаты.

1. В клиническом испытании нового препарата для снижения уровня триглицеридов крови пациентов разделили на две группы. Пациенты первой получали препарат, второй — плацебо. Люди знали свою принадлежность к группе.

2. В клиническом испытании антибиотика у пациентов с пневмонией результат оценивался по изменению рентгенологической картины. Врач, проводивший испытание, знал о принадлежности пациентов к контрольной или основной группе. При этом улучшение рентгенологической картины врач выявлял раньше у пациентов экспериментальной группы.
3. Было проведено клиническое испытание нового дорогостоящего препарата класса статинов. Статистик, оценивающий результаты, знал о принадлежности пациентов к контрольной или основной группе. По совместительству статистик работал в фармацевтической компании, заказавшей это исследование.

Задача 3. В исследовании первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний было применено практически идеальное плацебо. Участники экспериментальной группы получали холестирамин, участники контрольной — плацебо в виде порошка такого же вида, вкуса и запаха. Побочные эффекты встречались чаще в экспериментальной группе. В конце первого года испытания у пациентов экспериментальной группы чаще, чем в контрольной, отмечались запор (39% против 10%), изжога (27% против 10%), отрыжка и метеоризм (27% против 16%), а также тошнота (16% против 8%).¹

Задание

Оцените, каким образом данная ситуация может повлиять на полученные результаты.

Задача 4. В крупном исследовании влияния нескольких гиполипидемических препаратов на развитие стенокардии 1103 мужчинам был назначен клофибрат, а 2789 мужчинам — плацебо. Летальность за последние 5 лет составляла в среднем 20,0% в группе принимавших клофибрат и 20,9% в группе принимавших плацебо, что указывает на неэффективность препарата.

В то же время было обнаружено, что не все пациенты принимали лекарство. Был ли клофибрат эффективен у тех, кто действительно принимал препарат? Ответ оказался утвердительным. В экспериментальной группе летальность за последние 5 лет среди пациентов, действительно принимавших клофибрат, составила 11,0% по сравнению с 26,4%

¹ По материалам книги: Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М., 2004.

у пациентов, не соблюдавших схему лечения ($p < 10-15$). Летальность среди больных, которые строго выполняли назначения и принимали плацебо, также снизилась. В данном случае летальность за последние 5 лет у пациентов, действительно принимавших препарат, составила 19,3% против 25,3% среди тех, кто не принимал его ($p < 10-15$).¹

Задание

1. Оцените полученные результаты.
2. Укажите причины, повлиявшие на результаты.
3. Сделайте предварительный вывод об эффективности препарата.

Задача 5. При проведении клинического испытания нового антибиотика была произведена выборка больных легкой формой пневмонии. Случайным образом сформированы четыре группы пациентов. В первой вмешательство не проводилось, наблюдение за состоянием пациента не было установлено, за пациентами второй группы было установлено наблюдение, в третьей — пациенты получали плацебо, в четвертой — исследуемый препарат. Через неделю была проведена оценка эффективности лечения. Критерием эффективности считалось клиническое улучшение состояния. В первой группе улучшение состояния наблюдалось у 15% пациентов, во второй — у 23%, в третьей — у 35%, в четвертой — у 85%.

Задание

1. Оцените полученные результаты.
2. Укажите причины, повлиявшие на результаты.
3. Проанализируйте рис. 5.4 и оцените вклад различных причин в суммарный лечебный эффект, дайте объяснение полученным результатам.

Задача 6.

1. Внутривенные инъекции.
2. Пероральная форма лекарственного средства.
3. Мануальная терапия.
4. Иглорефлексотерапия.
5. Оперативное вмешательство.

Задание

Определите возможные трудности стандартизации и дозиметрии указанных методов. Дайте обоснование принятому решению.

¹ По материалам книги: Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М., 2004.

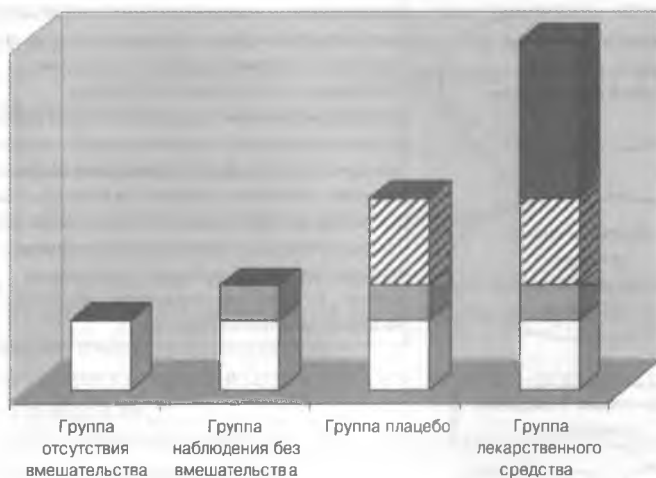


Рис. 5.4. Вклад различных причин в суммарный лечебный эффект

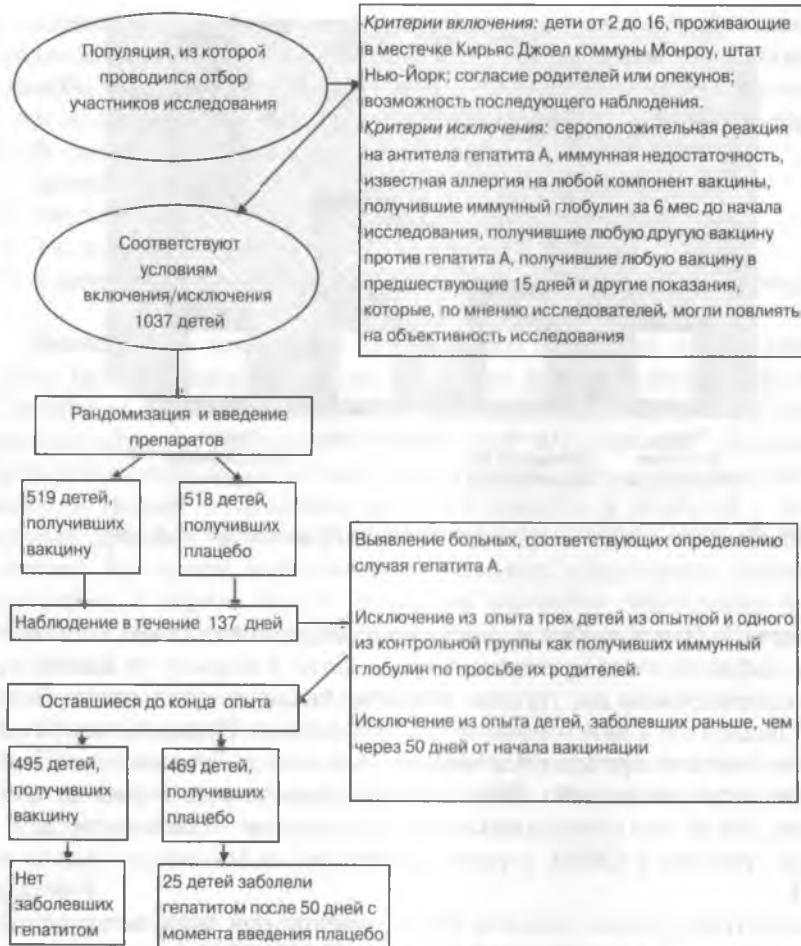
Задача 7. При проведении рандомизированного клинического испытания эффективности препарата А среди детей в возрасте от 2 до 6 лет было сформировано две группы: основная (экспериментальная) группа из 143 пациентов и контрольная — из 151 пациента. Пациенты основной группы получали препарат А в течение 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 количество осложненных гриппа и ОРВИ.

В опытной группе заболели 66 пациентов, при этом осложнения наблюдались у 7, в контрольной группе заболели 95 пациентов, осложнения были у 20.

Задание

Оцените эффективность препарата А по показателям на предотвращение развития заболеваний гриппом, ОРВИ и осложнений.

Задача 8. Проанализируйте представленную схему [составлена на основании данных, изложенных в публикации «Формалининоактивная вакцина гепатита А, приложение 1. Верзбергер А. и др. *New England Journal of Medicine*: 327 (7), 1992].



Задание

1. Изучите представленную схему и составьте ее заголовок.
2. Укажите, какими терминами следует обозначить дизайн исследования, объясните основные его этапы.
3. Определите цель исследования.
4. Укажите, какой или какие показатели (величины, коэффициенты) рассчитывают при такой организации исследования, расшифруйте их эпидемиологический смысл.

5. Объясните, что означают термины «внутренняя» и «внешняя достоверность данных эпидемиологического исследования», можно ли результаты этого исследования считать абсолютно истинными.

Итоговый контроль знаний

Выберите один или несколько правильных ответов и ответьте на представленные вопросы.

1. Рандомизированные клинические испытания предназначены:
 - а) для оценки эффективности лекарственных средств и иммунобиологических препаратов;
 - б) для оценки организации работы лечебно-профилактических учреждений;
 - в) для оценки безопасности лекарственных средств и иммунобиологических препаратов;
 - г) для оценки валидности диагностических и скрининговых тестов.
2. Дополните утверждение. Рандомизированные клинические испытания проводят в следующие фазы...
3. Первую фазу рандомизированных клинических испытаний проводят:
 - а) на здоровых добровольцах;
 - б) лабораторных животных;
 - в) больных людях (при невозможности включения здоровых);
 - г) врачах и среднем медицинском персонале.
4. Укажите основные особенности проведения II, III, IV фаз рандомизированных клинических испытаний.
5. Лекарственный препарат разрешают к применению после проведения:
 - а) I фазы;
 - б) II фазы;
 - в) III фазы;
 - г) IV фазы.
6. Перечислите случайные и систематические ошибки при проведении рандомизированных клинических испытаний.
7. Основопологающие факторы для определения числа участников испытания:
 - а) предполагаемая величина эффекта;
 - б) структура исследования;
 - в) бюджет планируемого исследования;

- г) установленный заранее порог статистической значимости обнаружения эффекта.
8. Формирование выборки основано на критериях:
- включения;
 - обоснования;
 - исключения;
 - формирования.
9. Дайте определение рандомизации.
10. Рандомизация — это:
- подбрасывание монеты;
 - выбор пациентов по четности года рождения;
 - использование таблицы случайных чисел;
 - выбор пациентов по номеру палаты.
11. Укажите основные варианты распределения вмешательств, используемые при проведении РКИ.
12. Выберите, какими свойствами должно обладать плацебо:
- ярко-красный цвет;
 - полная копия внешнего вида изучаемого лекарственного средства;
 - маркировка «плацебо»;
 - соответствие вкуса, цвета и запаха изучаемому препарату.
13. Простое слепое клиническое испытание — это:
- когда пациент не знает свою принадлежность к основной или контрольной группе;
 - определение полей зрения испытуемого;
 - когда врач не знает принадлежность пациента к основной или контрольной группе;
 - врач не знает диагноз пациента.
14. Укажите основные особенности проведения двойного, тройного и четверного клинических испытаний.
15. Перечислите основные статистические показатели для измерения эффективности лекарственного средства.
16. Выберите правильный ответ. Клинические испытания организуют на основании международного стандарта:
- FDA;
 - GMP;
 - GCP;
 - FBI.

Глава 6

Оценка эффективности диагностических и скрининговых тестов

Цель занятия: освоение основных способов оценки эффективности диагностических, скрининговых тестов и принципов их использования на практике.

Изучив тему, студенты должны знать:

- определение понятия и предназначение диагностических тестов;
- основные этапы испытания диагностического теста;
- определения понятий валидности и воспроизводимости теста, критерии этих показателей;
- ошибки, возникающие из-за использования тестов с низкой валидностью;
- определение понятия и предназначение скрининговых тестов;
- критерии отбора тестов, пригодных для скрининговых программ.

Изучив тему, студенты должны уметь:

- оценивать валидность диагностических тестов;
- рассчитывать чувствительность и специфичность диагностических тестов, ложноположительные и ложноотрицательные результаты, предтестовую вероятность (распространенность), прогностическую ценность (посттестовую вероятность) положительного результата (ПЦ+) и прогностическую ценность (посттестовую вероятность) отрицательного результата (ПЦ–) теста, отношение правдоподобия положительных и отрицательных результатов (likelihood ratio), предтестовые и посттестовые шансы;
- выбирать диагностические тесты, пригодные для использования в скрининговых программах.

Изучив тему, студенты должны владеть:

- алгоритмом оценки валидности диагностических и скрининговых тестов.

САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЮ

В процессе подготовки к занятию студенты самостоятельно изучают рекомендованную литературу и приведенный в главе информационный материал.

Вопросы для самоподготовки

1. Определение понятия «диагностический тест».
2. Определение понятия «скрининговый тест».
3. Понятия валидности и воспроизводимости теста.
4. Принципиальная схема организации экспериментального исследования информативности диагностического теста и факторы, влияющие на оценку валидности теста в эксперименте.
5. Критерии валидности диагностического теста.
6. Правила расчета показателей чувствительности и специфичности теста, ложноположительных и ложноотрицательных результатов.
7. Критерии выбора тестов, пригодных для скрининга различных заболеваний.

Контроль самоподготовки

Выполните предложенные задачи.

Задача 1. Для оценки валидности теста А, предназначенного для выявления заболевания Б, было проведено экспериментальное исследование среди пациентов стационара. В ходе исследования тест был применен у 200 человек с подозрением на заболевание Б и у 300 человек с отсутствием признаков данной патологии. Было получено 175 положительных результатов в первой группе и 15 — во второй.

1. Рассчитайте чувствительность и специфичность этого теста.
2. Укажите, какая еще информация необходима для оценки валидности диагностических тестов.

Задача 2. Для выявления заболевания Б используют два теста: тест А (чувствительность 88%, специфичность 95%) и тест В (чувствительность 99%, специфичность 89%).

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?

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Для оценки состояния здоровья людей существуют диагностические (клинические) и скрининговые тесты. *Диагностические тесты*

помогают установить клинический диагноз лицам, обратившимся к врачу. *Скрининговые тесты* предназначены для обследования лиц, считающих себя здоровыми, для объективной оценки их здоровья и выявления состояний предболезни.

Следует отметить, что под термином «тест» во всех случаях подразумевают не только отдельное лабораторное исследование, но также различные опросы и некоторые другие методы. Основная схема испытания диагностического теста может состоять из следующих этапов:

- выбора референтного теста (золотым стандартом называют наиболее точный диагностический метод из перечня существующих тестов);
- разработки критериев включения и исключения пациентов в исследование;
- формирования выборки, получения информированного согласия;
- обследования выборки с помощью испытываемого теста;
- обследования выборки с помощью референтного теста;
- использования «ослепления» на этапе статистической обработки и оценки результатов применения теста (исследователь не должен знать, каким методом получены те или иные результаты);
- оценки результатов испытываемого теста и его безопасности;
- оценки экономической выгоды теста.

Главное требование, предъявляемое к диагностическим тестам, — информативность, а для соответствия ему тест должен обладать двумя свойствами: валидностью (достоверностью) и воспроизводимостью.

Валидность диагностических тестов

Валидность (достоверность) отдельного теста означает:

- способность теста дать истинную оценку тем параметрам 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 (истинными). Такие методы называют референтными (эталонными) или золотым стандартом. Так, выделение у больного 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 здесь становятся данные, накопленные в период длительного наблюдения за конкретным пациентом.

Нередко при оценке достоверности теста результаты измерения параметра, полученные у больных, сравнивают с нормальным результатом. В таких случаях должно быть определено, что подразумевают под нормой. От выбора критериев нормы и патологии будет зависеть и выбор точки разделения диагностического теста — такого значения измеряемого параметра, при котором результат теста начинают рассматривать как положительный или отрицательный.

Валидность (достоверность) диагностических тестов оценивают по определенным критериям (табл. 6.1).

Таблица 6.1. Характеристика критериев оценки валидности диагностических и скрининговых тестов

Критерий	Другое название критерия	Эпидемиологический смысл
Чувствительность (<i>sensitivity</i>)	Истинноположительный показатель	Способность теста определять наличие данного заболевания у пациента
Специфичность (<i>specificity</i>)	Истинноотрицательный показатель	Способность теста определять отсутствие данного заболевания у пациента
ПЦ ⁺ — прогностическая ценность положительного результата	Посттестовая (апостериорная) вероятность положительного результата	Вероятность того, что при положительном результате теста пациент (с определенной вероятностью перенесший данное заболевание до применения теста) на данный момент действительно болен
ПЦ ⁻ — прогностическая ценность отрицательного результата	Посттестовая (апостериорная) вероятность отрицательного результата	Вероятность того, что при отрицательном результате теста пациент (с определенной вероятностью не имевший данного заболевания до применения теста) на данный момент действительно здоров

Окончание табл. 6.1

Критерий	Другое название критерия	Эпидемиологический смысл
Отношение правдоподобия положительного результата (ОП+)		Насколько более вероятен положительный результат у больного по сравнению с вероятностью положительного результата у здорового
Отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП-)		Насколько более вероятен отрицательный результат у больного по сравнению с вероятностью отрицательного результата у здорового

Расчет показателей валидности теста проводят с помощью специальной таблицы «2×2» (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Результаты оценки достоверности диагностического теста

Результат теста	Заболевание		Всего
	Есть	Нет	
Положительный результат	a	b	a + b
Отрицательный результат	c	d	c + d
Всего	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 теста

Чувствительность теста — его способность достоверно определять заболевание у человека, в действительности его имеющего. Тесты, обладающие высокой чувствительностью, редко классифицируют людей с данной патологией как здоровых. Другими словами, чувствительные тесты не должны пропускать больных, хотя при этом неизбежно, что иногда болезнь будет ошибочно приписана здоровым. Чувствительные тесты рекомендуют применять на ранних стадиях диагностического поиска для сужения его рамок, когда возможных вариантов много и диагностические тесты позволят исключить некоторые из них. Следует отметить, что в клинической практике особенно информативен отрицательный результат чувствительного теста.

Долю правильных диагнозов называют истинноположительными результатами. Оставшуюся нераспознанной часть заведомо больных лиц называют ложноотрицательными.

Расчет чувствительности теста проводят по формуле:

$$\text{Чувствительность} = a / (a + c) \text{ (см. табл. 6.2).}$$

Чувствительность выражают в процентах.

Специфичность теста

Специфичность теста — его способность достоверно определять отсутствие 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, так как снижает долю ложноположительных результатов, способных нанести пациенту физический, эмоциональный или финансовый вред. 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 ложноположительный результат.

Специфичность диагностического теста рассчитывают по формуле:

$$\text{Специфичность} = d / (b + d) \text{ (см. табл. 6.2).}$$

Специфичность выражают в процентах.

Прогностическая ценность теста

Вероятность наличия (отсутствия) заболевания при уже известном результате теста называют *прогностической ценностью* результата теста (см. табл. 6.1). 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: если тест не имеет 100% 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 для постановки диагноза, зная результат теста у конкретного лица, врач должен дать заключение, болен человек или нет, и принять решение о необходимости лечения. Для этого следует знать величину вероятности, 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. 6.2).

$$\text{ПЦ}^+ = a / (a + b);$$

$$\text{ПЦ}^- = d / (c + d).$$

Прогностическую ценность выражают в процентах.

Чем чувствительнее тест, тем выше ПЦ⁻ (возрастает уверенность врача в том, что отрицательные результаты теста указывают на отсутствие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше ПЦ⁺ (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 распространен-

ности 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:

$$\text{ПЦ}^+ = \frac{\text{Чувствительность} \times \text{Распространенность}}{(\text{Чувствительность} \times \text{Распространенность}) + [(100 - \text{Специфичность}) \times (100 - \text{Распространенность})]} \times 100;$$

$$\text{ПЦ}^- = \frac{\text{Специфичность} \times (100 - \text{Распространенность})}{[(100 - \text{Чувствительность}) \times \text{Распространенность}] + [\text{Специфичность} \times (100 - \text{Распространенность})]} \times 100.$$

В этих формулах чувствительность, специфичность распространенность должны быть выражены в процентах.

Рассмотрим пример.

Возьмем гипотетический тест, для которого показатели чувствительности равны 99%, специфичности — 99% (табл. 6.3). Если мы пытаемся выявить болезнь с распространенностью в 1%, подставляем данные в формулы:

$$\text{ПЦ}^+ = \frac{99 \times 1}{(99 \times 1) + [(100 - 99) \times (100 - 1)]} \times 100\% = 50\%;$$

$$\text{ПЦ}^- = \frac{99 \times (100 - 1)}{[(100 - 99) \times 1 + [99 \times (100 - 1)]} \times 100\% = 99,99\%.$$

Таблица 6.3. Расчет показателей валидности гипотетического теста

Результат теста	Заболевание		Всего	Прогностические ценности результатов теста
	Есть	Нет		
Положительный результат	99	99	198	$ПЦ^+ = 99/198 \times 100\% = 50\%$
Отрицательный результат	1	9801	9802	$ПЦ^- = 9801/9802 \times 100\% = 99,99\%$
Всего	100	9900	10 000	Истинная распространенность — 1%
	Чувствительность теста — 99%	Специфичность теста — 99%	Распространенность по результатам теста составит: $198/10\,000 \times 100\% = 1,98\%$	

Расчеты показывают, что при этой распространенности $ПЦ^+$ оказывается равным 50%, т.е. при положительном результате равновероятно, что обследуемый является как больным, так и здоровым. Это означает, что в случае положительного ответа повторный тест необходим. В то же время будет очень высокая прогностическая ценность отрицательного результата: шанс, что пациент, имеющий отрицательный результат, болен, составит лишь один из 10 000. Для наглядности мы также представляем распределение результатов тестирования в таблице «2×2». Эту таблицу также удобно использовать для расчета $ПЦ^+$, $ПЦ^-$. Заполнять ее следует с нижней строчки с учетом распространенности в определенной или гипотетической группе, затем по данным о чувствительности и специфичности теста заполнить распределение истинных и ложных результатов, а в конце рассчитать прогностические ценности результатов теста.

Попробуем оценить прогностические ценности результатов теста с этой же валидностью при распространенности в 10, 50 и 99,0%. Если распространенность болезни будет 10%, то $ПЦ^+$ составит 91,67%, а $ПЦ^-$ 99,89%. Ценность отрицательного результата остается весьма высокой, но при положительном тесте остается почва для сомнений в однозначности результата, и может быть назначено повторное тестирование.

При распространенности в 50% $ПЦ^+$ и $ПЦ^-$ равны 99,0%, прогностическая ценность как положительного так и отрицательного

результата будет высокая, хотя в редких случаях может потребоваться подтверждение результата теста. Если распространенность болезни (или состояния здоровья) очень высока (90% и более), то при использовании теста с данной валидностью отрицательный результат будет иметь низкую прогностическую ценность. Допустим, что иммуногенность некой вакцины составляет 99%, т.е. у 1 из 100 вакцинированных лиц не вырабатывается защитный иммунитет. Если мы будем выявлять этих лиц с помощью теста, определяющего наличие иммунитета с чувствительностью и специфичностью в 99%, то прогностическая ценность отрицательного результата составит 50,0%, зато теперь у положительного результата прогностическая ценность будет 99,99% (табл. 6.4, 6.5).

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 применяться для вычисления вероятности наличия (или отсутствия) заболевания на основании положительного или отрицательного результата теста.

Отношение правдоподобия (ОП)— 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 больного к вероятности положительного результата у здорового пациента. Поскольку это отношение двух вероятностей, то ОП⁺ можно также назвать шансами получения положительного результата у больного к получению такого же результата у здорового.

$$\text{ОП}^+ = \frac{\text{Чувствительность}}{1 - \text{Специфичность}} .$$

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 минимален, 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 единице (если бы она была выражена в процентах, то к 100%), тогда $ОП^+$ стремится к положительной бесконечности. В случае, когда $ОП^+$ равно 1, диагностический тест абсолютно неинформативен, поскольку в этом случае вероятность положительного результата одинакова и у больных, и у здоровых людей. Значения $ОП^+$ больше 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 $ОП^+$ меньше 1 может означать, что вероятность положительного результата выше у здорового, чем у больного.

$ОП^-$ — это отношение вероятности отрицательного результата теста у больного человека к вероятности отрицательного результата теста у здорового.

$$ОП^- = \frac{1 - \text{Чувствительность}}{\text{Специфичность}}$$

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 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 $ОП^+$ можно легко рассчитать посттестовые шансы, зная предтестовые. Например, посттестовые шансы положительного результата можно рассчитать по формуле:

$$\text{Посттестовые шансы} = ОП^+ \times \text{Предтестовые шансы положительного результата.}$$

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. Примеры расчета и посттестовых шансов для различных ОП и показателей распространенности болезни (предтестовой вероятности) даны в табл. 6.6 и 6.7.

Рассмотрим пример.

Чувствительность и специфичность посева из мазка бета-гемолитического стрептококка группы А при постановке диагноза стрептококковой ангины составляет примерно 85% (0,85 в долях единицы). Предположим, что этот метод используют для выявления ангины в пионерском лагере, где она встречается у 30% (0,3 в долях единицы) детей.

Рассчитаем ОП⁺ и ОП⁻:

$$\text{ОП}^+ = 0,85 / (1 - 0,85) = 5,67;$$

$$\text{ОП}^- = (1 - 0,85) / 0,85 = 0,18.$$

Рассчитаем предтестовые шансы, на основе известной вероятности:

$$0,3 / (1 - 0,3) = 0,43.$$

Рассчитаем посттестовые шансы с использованием ОП⁺ и ОП⁻.

Посттестовые шансы наличия болезни при положительном результате равны:

$$0,43 \times 5,67 = 2,43.$$

Посттестовые шансы наличия болезни при отрицательном результате равны:

$$0,43 \times 0,18 = 0,08.$$

Переведем их обратно в вероятности.

Посттестовая вероятность наличия болезни при положительном результате равна:

$$2,43 / (1 + 2,43) \times 100\% = 70,8\%.$$

Посттестовая вероятность наличия болезни при отрицательном результате равна:

$$0,08 / (1 + 0,08) \times 100\% = 7,0\%.$$

Таблица 6.6. Посттестовые шансы наличия болезни при положительном результате тестов с различной валидностью и в зависимости от различных уровней предтестовой вероятности (шансов) наличия болезни

Чувствительность	Специфичность	ОП ⁺	Распространенность болезни (предтестовая вероятность наличия болезни)								
			0,5%	1%	2%	5%	10%	50%	90%	99%	
			Предтестовые шансы наличия болезни								
			0,005	0,01	0,02	0,05	0,11	1	9	99	
			Посттестовые шансы наличия болезни								
50%	90%	5	0,03	0,05	0,10	0,26	0,56	5	45	495	
75%	50%	1,5	0,01	0,02	0,03	0,08	0,17	1,5	13,5	148,5	
90%	95%	18	0,09	0,18	0,37	0,95	2,00	18	162	1782	
99%	99%	99	0,50	1	2,0	5,2	11	99	891	9801	

Таблица 6.7. Посттестовые шансы наличия болезни при отрицательном результате тестов с различной валидностью и в зависимости от различных уровней предтестовой вероятности (шансов) наличия болезни

Чувствительность	Специфичность	ОП ⁻	Распространенность болезни (предтестовая вероятность наличия болезни)								
			0,5%	1%	2%	5%	10%	50%	90%	99%	
			Предтестовые шансы наличия болезни								
			0,005	0,01	0,02	0,05	0,11	1	9	99	
			Посттестовые шансы наличия болезни								
50%	90%	0,5556	0,0028	0,0056	0,0113	0,0292	0,062	0,56	5	55	
75%	50%	0,5	0,0025	0,0051	0,0102	0,0263	0,056	0,5	4,5	49,5	
90%	95%	0,1053	0,0005	0,0011	0,0021	0,0055	0,012	0,11	0,95	10,4	
99%	99%	0,0101	0,00005	0,0001	0,0002	0,0005	0,001	0,01	0,09	1	

Воспроизводимость диагностических тестов

Воспроизводимость (reliability) теста — его способность одинаково оценивать какие-либо явления, процессы, состояния в серии повторных измерений. Абсолютно одинаковые оценки каких-либо параметров здоровья при повторных обследованиях встречаются относительно редко. Причины различий (вариабельности) показателей связаны с истинной (объективной, биологической) и субъективной вариабельностью.

Истинная вариабельность результатов связана с особенностями жизнедеятельности организма обследуемого. Известно, что даже у здоровых людей многие показатели варьируют в течение небольшого промежутка времени между исследованиями.

Субъективная вариабельность объясняется погрешностями персонала или теста (техники). Как сильно могут влиять погрешности персонала на вариабельность результатов, показывает проверка умения измерять АД на специальных тренажерах, задающих определенные и постоянные параметры АД. Практически всегда лица, не прошедшие специальной подготовки, при измерении АД получали разные результаты. Даже у одного и того же врача в серии измерений получались существенно отличающиеся результаты. Еще больший разброс результатов измерения одного признака наблюдают при применении разных технических средств, например разных аппаратов для измерения АД.

Субъективная вариабельность порождает случайные и систематические ошибки измерений. Для оценки воспроизводимости теста проводят серию испытаний с изучением вариабельности полученных результатов. Чтобы свести к минимуму субъективную вариабельность, соответствующий персонал, участвующий в проведении эпидемиологического исследования, должен быть тщательно подготовлен. Подготовка персонала предусматривает обучение особенностям использования соответствующих стандартизованных методов. Его должны проводить высококвалифицированные специалисты.

Окончательная проверка и закрепление полученных навыков происходят при применении выбранного метода обследования в отношении специально подобранной группы лиц. «Специально подобранные» в данном случае означает, что по набору индивидуальных характеристик эти люди будут сходны с теми, кого предстоит обследовать в планируемом эпидемиологическом исследовании.

Кроме обучения технике метода, персонал должен получить, если это необходимо, сведения о стандартных условиях применения мето-

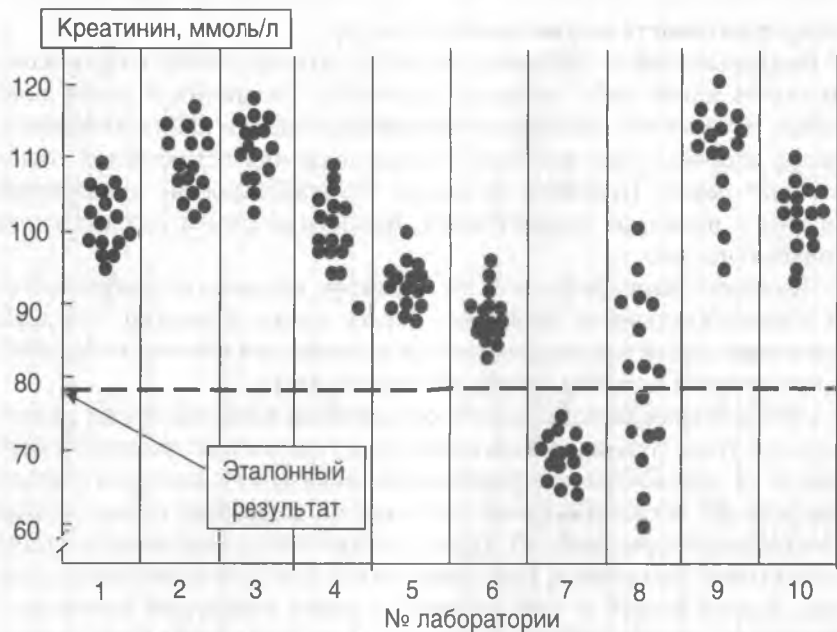


Рис. 6.1. Концентрация креатинина в одной порции крови по результатам исследований в 10 шведских лабораториях, проанализировавших одну и ту же пробу 16 раз (Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию, 1996 г.)

да, например температуре помещения, положению тела обследуемого, его физической активности и т.д. Субъективная вариабельность бывает особенно велика, когда погрешности персонала объединяются с погрешностями метода (теста).

На рисунке 6.1 продемонстрированы результаты биохимического анализа сыворотки крови на концентрацию креатинина. Как следует из представленных данных, большинство лабораторий завышают результаты по сравнению с эталоном. При этом в лабораториях 8 и 9 отмечен большой разброс полученных результатов. Результаты проведенного исследования показывают, как важно стандартизировать методики теста и условия его проведения.

Поскольку от результатов теста зависит установление диагноза, валидность тестов может существенно повлиять на результаты эпидемиологического исследования.

Скрининг

Скрининг (от англ. *screening* — просеивание) — чаще всего массовое обследование лиц, считающих себя здоровыми, с целью выявления у них не распознанного ранее заболевания. Скрининг также применяют для выявления факторов риска у здоровых лиц (в основном факторов риска хозяина), например курения, вредных пищевых привычек, пограничных результатов лабораторного обследования.

Скрининг осуществляют с помощью специальных тестов, которые, как и любые диагностические тесты, могут проходить в виде опроса, физикального исследования, например осмотра кожных покровов, пальпации отдельных органов, лабораторного исследования и других методов. Несмотря на общность цели, 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 скрининг используют как профилактическую меру, и в этом случае после выявления лиц, подозрительных на заболевание, назначают их 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 выгоды. Эффективность профилактического скрининга зависит не только от самого теста, но и возможности эффективного вмешательства, способного предотвратить наступление неблагоприятных исходов заболевания.

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

- 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 больных другой болезнью, не изучаемой в данном исследовании;
- в одномоментных исследованиях скрининг обеспечивает оценку распространенности какого-либо заболевания.

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

- массовый скрининг, например скрининг всех жителей населенного пункта или выборки большой численности;
- целенаправленный скрининг: оценка состояния здоровья отдельных контингентов, выделенных по индивидуальным признакам: полу, возрасту, расе, профессии, социальному положению и другим подобным характеристикам, или населения, отобранного 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 людей, уже имеющих известную патологию, на предмет определения другого заболевания; поскольку обследуют заведомо больных лиц, такой скрининг называют оппортунистическим.

К любым скрининговым тестам предъявляют определенные требования. Они должны быть:

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

Понятия валидности и воспроизводимости скрининговых тестов аналогичны таковым, относящимся к диагностическим тестам, уже описанным в этой главе.

При проведении скрининга необходимо учитывать низкую распространенность большинства заболеваний. При этом после выявления больных из числа обратившихся к врачу распространенность заболевания среди оставшихся, считающих себя здоровыми и не обращавшихся к врачу, становится еще меньше. Именно поэтому скрининговые тесты должны обладать высокой чувствительностью,

чтобы не пропустить оставшиеся случаи заболевания. Но эти тесты должны быть и высокоспецифичными, чтобы не получить большого числа 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 (иммуноблоттинга).

Идеальный скрининговый тест должен быть валидным, простым в исполнении и относительно недорогим, как, например, целенаправленный опрос или измерение АД.

Ошибки классификации

Диагностические тесты применяют не только для установления диагноза и выявления больных, но и оценки распространенности различных заболеваний среди населения. При этом недостаточная валидность тестов неизбежно приведет к неправильной оценке распространенности, поскольку в некоторых случаях будет дано ошибочное заключение о наличии заболевания. Низкая чувствительность теста приведет к ошибочному отнесению больных к здоровым. Это приведет к недооценке превалентности или инцидентности конкретного заболевания. Низкая специфичность означает, что некоторые здоровые будут ошибочно отнесены к больным. Это приведет к переоценке превалентности или инцидентности заболевания. В обоих случаях возникнет смешение, которое принято называть ошибкой классификации (разновидность систематической ошибки, связанной с измерением). Направление этой ошибки зависит от того, каких результатов больше — ложноположительных или ложноотрицательных. Количество ложных результатов зависит и от чувствительности и специфичности диагностического теста, и от распространенности заболевания в изучаемой группе.

Особенно важно учитывать ошибки классификации при сравнении показателей заболеваемости в двух группах и более, когда делают заключение о различной активности факторов риска в сравниваемых группах.

Если методы измерения обладают одинаковой чувствительностью и специфичностью в обеих группах, т.е. не различаются по валидности, в таком случае ошибочная классификация называется недифференцированной. При этом ошибка классификации

(ошибка деления) на больных и здоровых будет одинаковой (недифференцируемой) в сравниваемых группах. Следует отметить, что при сравнении двух групп с помощью методов с одинаковой специфичностью и чувствительностью ошибочная классификация всегда уменьшит разницу между показателями заболеваемости в этих группах.

Под дифференцированной ошибочной классификацией понимают последствия применения в сравниваемых группах диагностических тестов с разной валидностью (различающихся по чувствительности, специфичности или обоим показателям). Если чувствительность и специфичность тестов, применяемых в сравниваемых группах, различны, то смещение может быть любой направленности. Истинное различие между группами обследуемых может быть искусственно занижено, завуалировано или увеличено, или может изменяться его направление; может быть выявлено различие, которого на самом деле нет. Ошибочная классификация может также проявляться по-разному при использовании одного и того же теста, если по какой-либо причине его валидность различна в сравниваемых группах.

Эталоны ответов к заданиям для самоподготовки

Задача 1.

1. Чувствительность теста А: $175 / 200 \times 100 = 88\%$. Специфичность этого теста: $(300 - 15) / 300 \times 100 = 95\%$.

2. Следует выяснить, как формировали выборки для оценки валидности теста. Вероятность положительных результатов многих тестов в разгаре болезни выше, чем на ранних бессимптомных стадиях. Определялась ли чувствительность теста А в испытаниях с привлечением пациентов стационара? Если да, то чувствительность теста в 88% может быть свидетельством переоценки его чувствительности. В то же время, если оценку теста проводят с привлечением пациентов стационара, не имеющих исследуемого заболевания, его специфичность может быть занижена по сравнению с ситуацией, в которой оценку теста проводят с привлечением здоровых людей вне стен стационара (у пациентов, не имеющих данного заболевания, могут быть другие заболевания со сходными проявлениями). Следует также оценить доверительные интервалы для показателей чувствительности и специфичности.

Задача 2.

1. Тест В. Цель скрининга — выявить как можно больше случаев заболевания. Можно ожидать, что с помощью теста В определят 99% случаев заболевания, а с помощью теста А — только 88%. Следует учитывать низкую специфичность теста. При положительном результате обследования с помощью теста В, вероятно, необходимо провести дополнительные диагностические исследования, что будет сопряжено с дополнительными расходами, что необходимо принимать во внимание. Также следует учитывать стоимость диагностических тестов, наличие персонала и других необходимых ресурсов. Если цель скрининга не выявление как можно большего числа случаев заболевания, а просто выявление некоторых случаев, например поиск пациентов для КИ, чтобы сравнить две тактики лечения, приемлем и тест А.

2. Существуют и другие показатели, которые могут быть полезными при оценке информативности скринингового теста. Наиболее полезный в этом отношении показатель ПЦ⁺. Он отражает вероятность, что человек, получивший положительный результат, действительно болен, и позволяет оценить стоимость и ресурсы, необходимые для проведения скрининга. ПЦ⁻ — доля здоровых среди людей с отрицательным результатом теста, еще одна мера его валидности.

К дополнительным критериям ценности скринингового теста относят:

- степень целесообразности проведения теста, что включает оценку количества диагностированных случаев, влияния различных условий на валидность теста и вероятности того, что скрининг приведет к улучшению здоровья населения;
- побочные эффекты теста, включая беспокойство, вызываемое ложноположительными результатами;
- практичность, приемлемость и стоимость теста и более технологичных диагностических исследований, необходимых в случае положительного результата скринингового теста.

РАБОТА НА ЗАНЯТИИ

Вопросы для отработки на практическом занятии

1. Определение понятия и назначение диагностических тестов. Организация исследования информативности диагностического теста (задача 1).

2. Критерии валидности диагностического теста, правила расчета показателей чувствительности и специфичности диагностического теста, ложноположительных и ложноотрицательных результатов (задача 1).
3. Правила расчета $ПЦ^+$ и $ПЦ^-$ теста (задача 2).
4. Критерии целесообразности применения диагностических и скрининговых тестов в конкретных группах населения. Использование показателей прогностической значимости результата для оценки информативности теста при применении в группах с различной распространенностью заболевания (задачи 2, 3).
5. Влияние валидности теста на оценку заболеваемости в сравниваемых группах. Ошибки, возникающие из-за использования тестов с низкой валидностью (задача 4).
6. Расчет и использование показателей отношения правдоподобия результатов теста (*likelihood ratio*), предтестовых и посттестовых вероятностей и шансов для оценки информативности диагностического теста при применении в конкретной группе обследуемых (задачи 5, 6).

Указанные вопросы отрабатывают при решении ситуационных задач.

Ситуационные задачи

Задача 1. Для изучения распространенности заболевания А среди населения используют большое число диагностических тестов. Для оценки валидности теста, произвольно названного тест Б и предложенного для изучения распространенности заболевания А, было проведено экспериментальное исследование. Валидность теста Б оценивали по результатам применения у 150 больных и 850 людей, у которых эта патология отсутствовала. Было получено 125 положительных результатов в первой группе и 30 — во второй.

1. Представьте результаты оценки теста Б в виде таблицы «2×2». Рассчитайте чувствительность и специфичность, ложноположительные и ложноотрицательные результаты этого теста.

Задача 2. Результаты применения полимеразной цепной реакции (чувствительность 97%, специфичность 97%) для выявления *Chlamydia trachomatis* в группах пациентов с низкой и высокой распространенностью хламидийной инфекции представлены в табл. 6.8.

Таблица 6.8. Результаты применения полимеразной цепной реакции для выявления *Chlamydia trachomatis* в двух группах пациентов

Результат теста полимеразной цепной реакции	Пациенты кожно-венерологической клиники (распространенность 30%)			Пациенты общей практики (распространенность 3%)		
	Хламидийная инфекция			Хламидийная инфекция		
	Есть	Нет	Всего	Есть	Нет	Всего
Положительный	291	21	312	29	29	58
Отрицательный	9	679	688	1	941	942
Всего	300	700	1000	30	970	1000

1. Рассчитайте ожидаемые значения ПЦ' и ПЦ" теста при обследовании пациентов кожно-венерологической клиники и пациентов общей практики.
2. Выскажите суждение о том, как следует интерпретировать положительные и отрицательные результаты обследования пациентов кожно-венерологической клиники и пациентов общей практики.

Задача 3. Иммуноферментный анализ, используемый для выявления ВИЧ-инфекции, имеет чувствительность около 90% и специфичность около 99%.

1. Рассчитайте показатели прогностической ценности положительных и отрицательных результатов, а также ожидаемые показатели распространенности ВИЧ, которые будут получены при применении этого теста в городе с населением 7 млн человек, где распространенность составляет 1,5%, и в группе потребителей наркотиков численностью 7 тыс. человек, где распространенность составляет 50%.

Задача 4. В поселках с вымышленными названиями Ромашково и Лютиково для выявления заболевания А применяли диагностический тест с чувствительностью 82% и специфичностью 98%. Назовем его тест 1. Затем для оценки распространенности заболевания А было предложено использовать тест 2, обладающий высокой чувствительностью — 99%, но более низкой специфичностью — 92%. Этот тест стали использовать в поселке Лютиково и сравнивать получаемые результаты с результатами выявления распространенности заболева-

ния А в поселке Ромашково, где продолжали применять тест 1. По результатам теста 1, распространенность заболевания А в поселке Ромашково равна 14,8%. Однако известно, что истинная распространенность в поселке Ромашково составляет 16%, и она в 2 раза больше, чем истинная распространенность в поселке Лютиково.

1. Если тест, используемый для определения распространенности заболевания, обладает низкой чувствительностью, как это повлияет на показатель распространенности заболевания?
2. Если тест имеет низкую специфичность, как это повлияет на показатель распространенности заболевания?
3. В соответствии с истинной распространенностью заболевания А в поселках Ромашково и Лютиково отношение показателей для этих поселков равно 2. Если для расчета этого отношения будут использованы показатели распространенности, полученные в результате применения теста 1, то каким будет это отношение: таким же, ниже или выше?
4. Рассчитайте показатели распространенности заболевания А, которые получаются при применении теста 1 на территории поселков Ромашково и Лютиково (населением 10 тыс. человек в каждом), где истинная распространенность заболевания равна 16 и 8% соответственно. Рассчитайте и оцените отношение полученных показателей распространенности заболевания А.
5. Оцените ожидаемые результаты исследования распространенности заболевания А в ситуации, когда в Лютиково стали использовать тест 2, а в поселке Ромашково продолжают применять тест 1. Сделайте предположение о том, как применение этих тестов повлияет на отношение показателей распространенности заболевания А, выявляемых в этих поселках.
6. Рассчитайте показатели распространенности заболевания А, получаемые при применении теста 1 на территории поселка Ромашково и теста 2 на территории поселка Лютиково (население 10 тыс. человек в каждом). Сравните отношение полученных показателей распространенности заболевания А с истинным значением этого отношения.

Задача 5. В таблице 6.9 представлены ожидаемые результаты теста С (чувствительность 80%, специфичность 98%) при его применении для выявления заболевания А в городе Р, в котором истинная распространенность составляет 16%.

Таблица 6.9. Ожидаемые результаты теста С при его применении для выявления заболевания А в городе Р

Результат теста	Заболевание		Всего
	Есть	Нет	
Положительный	1280	150	1430
Отрицательный	320	8250	8570
Всего	1600	8400	10 000

1. Какова вероятность, что представитель группы обследуемых болен заболеванием А до проведения тестирования (предтестовая вероятность).
2. Рассчитайте шансы в пользу наличия заболевания (предтестовые шансы), используя формулы перевода вероятности в шансы и наоборот (см. гл. 4).
3. Оцените вероятность наличия заболевания А у обследуемого (посттестовую вероятность) и соответствующие шансы (посттестовые шансы), если результат теста С положительный.
4. Оцените вероятность и соответствующие шансы наличия у обследуемого заболевания А, если результат теста С отрицательный.
5. Целесообразен ли тест С для выявления заболевания А в городе Р?

Задача 6. Сведения о результатах теста С (чувствительность 80%, специфичность — 98%) представлены в табл. 6.10.

Таблица 6.10. Вероятность положительных и отрицательных результатов у больных заболеванием А и здоровых при использовании теста С

Результат теста	Заболевание		Отношение правдоподобия
	Есть	Нет	
Положительный	0,8	0,02	40
Отрицательный	0,2	0,98	0,204
Всего	1	1	—

Используя результаты теста С для выявления заболевания А в городе Р, полученные в задаче 5, выполните следующие задания:

1. Объясните представленные в табл. 6.10 данные (см. гл. 4).
2. Рассчитайте произведение предтестовых шансов наличия заболевания на отношение правдоподобия положительного результата

- (ОП⁺) и сравните результат с посттестовыми шансами, полученными в задаче 5.
3. Рассчитайте произведение предтестовых шансов наличия заболевания на отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП⁻) и сравните результат с посттестовыми шансами, полученными в задаче 5.
 4. Оцените полученные результаты.

Итоговый контроль знаний

Ответьте на следующие вопросы.

1. Дайте определение понятия «диагностический тест».
2. Дайте определение понятия «скрининговый тест».
3. Дайте определение валидности диагностических и скрининговых тестов.
4. Перечислите основные критерии валидности (достоверности) диагностических и скрининговых тестов.
5. Определите влияние критериев нормы и патологии на чувствительность и специфичность тестов.
6. Опишите стандартную схему испытания диагностического теста.
7. Укажите факторы, влияющие на результаты оценки теста в эксперименте.
8. Опишите влияние теста с низкой чувствительностью для определения распространенности заболевания на показатель распространенности определенной болезни.
9. Опишите влияние теста с низкой специфичностью для определения распространенности заболевания на показатель распространенности определенной болезни.
10. Укажите факторы, влияющие на ПЦ⁺ и ПЦ⁻ теста.
11. Как следует использовать значения ПЦ⁺ и ПЦ⁻ диагностических тестов в практической деятельности?
12. Дайте определение отношению правдоподобия. Как следует расценивать положительные результаты диагностического теста, если отношение правдоподобия этих результатов:
 - а) больше 1;
 - б) меньше 1;
 - в) равно 1?

13. К какому типу ошибок, встречающихся в эпидемиологических исследованиях, относят ошибки, связанные с низкой валидностью диагностических и скрининговых тестов?
14. В каких ситуациях в эпидемиологических исследованиях возникают дифференцированные и недифференцированные ошибки классификации?
15. В соответствии с показателями истинной распространенности на территориях А и Б отношение этих показателей равно 4. Если для выявления распространенности заболевания М будут использованы результаты применения теста с 80% чувствительностью и 95% специфичностью, то можно ли, не прибегая к расчетам, предположить, каким будет данное отношение: таким же, ниже или выше 4?
16. В соответствии с показателями истинной распространенности заболевания М на территориях А и Б отношение этих показателей равно 4. Если для выявления распространенности заболевания М в одном городе будет использован тест с 80% чувствительностью и 95% специфичностью, а в другом с 95% чувствительностью и 80% специфичностью, то можно ли, не прибегая к расчетам, предположить, каким будет данное отношение: таким же, ниже или выше 4?
17. Какие цели может преследовать проведение скрининга?
18. От чего будет зависеть эффективность скрининга как профилактического мероприятия?
19. Каким образом оценивают воспроизводимость диагностических и скрининговых тестов?
20. Как можно повысить воспроизводимость теста?

Глава 7

Управление эпидемиологической деятельностью

Цель занятия: ознакомление с основными принципами управления эпидемиологической деятельностью и организационными основами системы управления здоровьем населения.

Изучив тему, **студенты должны знать:**

- основные составляющие управления эпидемиологической деятельностью;
- основные принципы организации системы управления здоровьем населения;
- организационную структуру системы управления здоровьем населения;
- организационную структуру эпидемиологического блока ТУ Роспотребнадзора и ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии»;
- функциональные направления эпидемиологической деятельности;
- содержание и виды эпидемиологической диагностики;
- организационные и функциональные основы эпидемиологического надзора и социально-гигиенического мониторинга.

Изучив тему, **студенты должны уметь:**

- осуществлять эпидемиологическую диагностику заболеваемости населения;
- высказывать предложения в управленческие решения (целевые программы и другие планы эпидемиологической деятельности) в отношении профилактики конкретных групп и нозологических форм болезней, а также управления здоровьем населения

Изучив тему, **студенты должны владеть:**

- алгоритмом принятия управленческих решений по проведению профилактических мероприятий.

САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЮ

В процессе подготовки к занятию студенты самостоятельно изучают рекомендованную литературу и приведенный в главе информационный материал.

Вопросы для самоподготовки

1. Направления использования эпидемиологических исследований.
2. Основные принципы управления эпидемиологической деятельностью.
3. Организационная структура системы управления здоровьем населения.
4. Функциональные направления эпидемиологической деятельности.
5. Организационные и функциональные основы эпидемиологического надзора и социально-гигиенического мониторинга.

Контроль самоподготовки

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. В организационную структуру системы управления здоровьем населения входят:
 - а) Территориальные управления Роспотребнадзора и ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии»;
 - б) ЛПУ;
 - в) детские дошкольные учреждения;
 - г) коммунальные службы.
2. К функциям управления относят:
 - а) аналитическую;
 - б) организационную;
 - в) исполнительскую;
 - г) методическую.
3. Эпидемиологический блок Территориального управления Роспотребнадзора осуществляет следующие функции:
 - а) аналитическую;
 - б) контрольную;
 - в) исполнительскую;
 - г) организационную.
4. Основной функцией ЛПУ в системе управления здоровьем населения является:
 - а) аналитическая;
 - б) контрольная;
 - в) исполнительская;
 - г) организационная.
5. Основной функцией немедицинских учреждений, входящих в систему управления здоровьем населения, является:
 - а) аналитическая;
 - б) контрольная;

- в) исполнительская;
 - г) организационная.
6. Работа по принципу эпидемиологического надзора предполагает выполнение следующих функциональных направлений деятельности:
- а) аналитической;
 - б) организационной;
 - в) исполнительской;
 - г) контрольной.
7. Эпидемиологический надзор определяют как:
- а) комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на снижение инфекционной заболеваемости;
 - б) систему динамического и комплексного слежения за эпидемическим процессом конкретной болезни или эпидемиологической ситуацией в целом на определенной территории в целях рационализации и повышения эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий;
 - в) непрерывное динамическое слежение за эпидемическим процессом с целью рационализации профилактических и противоэпидемических мероприятий;
 - г) современную форму организации противоэпидемической деятельности.
8. Эпидемиологический надзор включает в частности следующие виды деятельности:
- а) сбор исходных данных;
 - б) проведение эпидемиологического анализа;
 - в) выполнение противоэпидемических мероприятий;
 - г) контроль выполнения противоэпидемических мероприятий.
9. Результаты эпидемиологического надзора можно использовать для:
- а) принятия рациональных управленческих решений;
 - б) планирования противоэпидемической деятельности;
 - в) создания эпидемиологической базы данных;
 - г) формулирования гипотез о факторах риска.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Любая деятельность, в том числе эпидемиологическая, включает научную и практическую составляющие. Достижение эпидемиологи-

ческого благополучия населения зависит от деятельности разных организаций и учреждений. В связи с этим проведение эпидемиологических исследований и профилактических мероприятий — задача многих организаций и учреждений научной и практической направленности.

Рутинные эпидемиологические исследования проводят органы и организации практического здравоохранения. Но в их проведении могут участвовать также научные учреждения, и, напротив, к научным исследованиям могут привлекаться организации практического здравоохранения. Практическую деятельность можно разделить на управленческую и исполнительскую. Органы и организации практического здравоохранения эпидемиологического профиля ведут только управленческую деятельность. Исполнительскую деятельность осуществляет большое количество медицинских и немедицинских организаций и учреждений.

Основные составляющие управления эпидемиологической деятельностью

С позиции теории **управление** — это процесс организации, мотивации и контроля, необходимый для достижения цели организации (или выполнение определенных функциональных направлений деятельности). Организовать, значит, — создать адекватную структуру.

Процесс управления состоит из реализации трех основных циклов: информационного, аналитического (логико-мыслительного) и организационного (рис. 7.1).

Основные составляющие управления:

- организационная структура управления;
- функциональные направления деятельности;
- организационная форма управления.

Организационная структура системы управления здоровьем населения

Система управления здоровьем населения — это совокупность медицинских и немедицинских организаций и учреждений, объединенных в систему общей целью. Конечной целью системы управления здоровьем населения является профилактика инфекционных

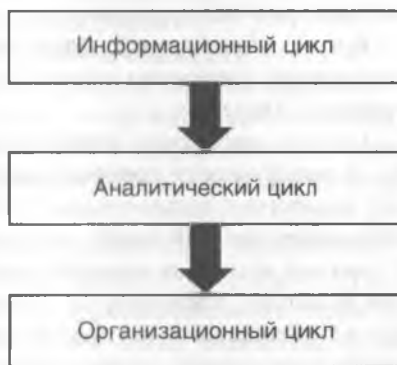


Рис. 7.1. Схема процесса управления

и неинфекционных болезней. Для инфекционных болезней эту конечную цель можно конкретизировать — это снижение заболеваемости, предупреждение возникновения случаев болезней и ликвидация отдельных нозологических форм.

На сегодня система управления здоровьем населения представляет собой совокупность линейно-функциональных структур, что создает определенные сложности в реализации профилактической и противоэпидемической деятельности.

Из медицинских учреждений, входящих в систему управления здоровьем населения, центральное место занимает санитарно-эпидемиологическая служба (Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) и ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии»). Кроме этого в систему управления здоровьем населения входят и другие учреждения здравоохранения, которые выполняют исполнительскую деятельность, проводят противоэпидемические мероприятия — это больницы, амбулаторно-поликлинические учреждения, диспансеры.

Кроме учреждений практического здравоохранения, система управления здоровьем населения включает научные учреждения и учебные заведения.

Из немедицинских учреждений в системе особое место занимают те, от деятельности которых зависит эпидемиологическое благополучие населения: организации, отвечающие за обеспечение населения доброкачественной водой, продуктами питания, очистку территории. В систему можно включить также детские образовательные заведения и школы, поскольку от правильной организации в них санитарно-гигиенического, противоэпидемического режимов и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий зависит уровень заболеваемости детей инфекционными и неинфекционными болезнями.

Эффективная деятельность системы невозможна без органов исполнительной, законодательной, судебной власти, внутренних дел.

В систему можно включить и население, ведь от уровня его медицинской грамотности и соблюдения рекомендаций по профилактике болезней в большой степени будет зависеть уровень заболеваемости инфекционными и неинфекционными болезнями.

В Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) и ФБУЗ «Центры

гигиены и эпидемиологии» входит два основных блока: санитарно-гигиенический и эпидемиологический. Организационная структура ТУ Роспотребнадзора и ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии» и их эпидемиологических блоков на разных территориях различается.

Организационная структура эпидемиологического блока Территориального управления Роспотребнадзора по Москве:

- Отдел эпидемиологического надзора.
- Отдел надзора за особо опасными инфекциями.
- Отдел социально-гигиенического мониторинга.
- Отдел надзора за ЛПУ.

Эпидемиологический блок ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Москве включает:

- Эпидемиологический отдел, который состоит из противоэпидемического отделения, отделения медицинской паразитологии и отделения профилактики особо опасных инфекций.
- Отдел государственной регистрации заболеваний.
- Отдел социально-гигиенического мониторинга.
- Отдел организации дезинфекционных мероприятий.
- Лабораторию, куда входят отделение санитарной бактериологии, эпидемиологической бактериологии с группой молекулярных исследований, отделение особо опасных инфекций, отделение вирусологии с группой по диагностике СПИДа, отделение паразитологии.

Нужно отметить, что организационная структура органов практического здравоохранения в последнее время претерпевает существенные изменения. Реформирование организационных структур управления эпидемиологической деятельностью, возможно, будет продолжаться и в будущем.

Функциональные направления эпидемиологической деятельности

Важная составляющая управления — функциональные направления деятельности. Как мы уже говорили, врачам-эпидемиологам присуща только управленческая деятельность. Функциональными направлениями, осуществляемыми врачами-эпидемиологами, выступают следующие виды деятельности:

- аналитическая (эпидемиолого-диагностическая);
- организационная деятельность и планирование;
- консультативно-методическая;
- контрольная.

Аналитическая (эпидемиолого-диагностическая) деятельность

Аналитическая (эпидемиолого-диагностическая) деятельность подразумевает проведение различных эпидемиологических исследований и является основной в эпидемиологической деятельности. Во многих странах это единственный вид деятельности, который выполняют эпидемиологи. Эффективность всех других видов деятельности напрямую зависит от качества проведенных эпидемиологических исследований и достоверности полученных результатов. Без надлежащего эпидемиологического обоснования, правильно поставленного диагноза невозможна реализация профилактических программ.

Сегодня широко используют различные термины для обозначения эпидемиолого-диагностической деятельности: эпидемиологические исследования, эпидемиологический метод исследования, эпидемиологическая диагностика. Все они имеют право на существование, но в России традиционно применяют введенное В.Д. Беляковым понятие «эпидемиологическая диагностика».

Под **эпидемиологической диагностикой** принято понимать практическое применение эпидемиологических исследований с целью определения закономерностей развития заболеваемости и выявления причин формирования заболеваемости.

По мнению В.Д. Белякова (1989), общий алгоритм эпидемиологической диагностики включает:

- оценку проявлений эпидемического процесса в зависимости от территории, среди различных групп населения и во времени (обнаружение территорий, групп населения, отдельных коллективов риска и времени риска);
- выявление конкретных условий жизни и деятельности людей, факторов социальной и природной среды, включая качество и эффективность профилактической работы, определяющих проявления эпидемического процесса (формулирование гипотез о факторах риска);
- проверку сформулированных гипотез и расшифровку механизма причинно-следственных связей, приводящих к заболеваемости, достаточных для назначения эффективных в данной обстановке противоэпидемических мероприятий;
- ближайший и/или отдаленный прогноз заболеваемости, оценку достоверности гипотез о факторах риска по эффекту (экспериментальное доказательство гипотез), определение эпидемио-

логической, социальной и экономической эффективности мер профилактики (оценка затрат и выгод).

По аналогии с клинической диагностикой можно выделить три раздела эпидемиологической диагностики:

- 1) семиотику;
- 2) диагностическую технику;
- 3) эпидемиолого-диагностическое (аналитическое) мышление.

Понятие «семиотика» в клинике обозначает совокупность симптомов и синдромов, характерных для различных болезней. В эпидемиологии, как правило, не пользуются термином «семиотика», который заменяют понятием «проявления заболеваемости». Под проявлениями заболеваемости, как уже говорилось в предыдущих главах, понимают распределение заболеваемости во времени, среди различных групп населения и по территории.

Диагностическая техника в клинике — это набор клинических, инструментальных и лабораторных методов, используемых для постановки клинического диагноза.

В эпидемиологии под диагностической техникой понимают статистические и логические методы, используемые для выявления проявлений заболеваемости и определения причин, их обуславливающих.

Диагностическая техника представляет собой совокупность технических приемов, позволяющих распознавать проявления эпидемического процесса. Для этих целей существуют основные технические приемы:

- организация сбора эпидемиологической информации;
- учетно-отчетные формы, содержащие сведения об инфекционных болезнях;
- статистическая обработка данных о заболеваемости;
- учет степени влияния социальных и природных условий на заболеваемость;
- учет данных лабораторных исследований: биологические свойства возбудителей, иммуноструктура населения и т.д.;
- построение таблиц, рисунков, графиков, картограмм.

Кроме того, в качестве технических приемов можно использовать гигиенические, химические, бактериологические, клинические, инструментальные, санитарно-технические, метеорологические и другие методы. Основу же диагностической техники составляет статистическая обработка информации о заболеваемости, качество и полнота которой в значительной мере определяют эффективность эпидемиологической диагностики.

Клиническое мышление осуществляется на организменном уровне для постановки диагноза больному. Под *эпидемиолого-диагностическим (аналитическим) мышлением* понимают последовательность логических обоснований, которые обеспечивают выработку, проверку и доказательство гипотез об условиях и механизме развития эпидемического процесса при конкретной нозологической форме инфекционной болезни. Это наиболее важная и, как правило, наиболее сложная задача популяционных исследований. При обнаружении повышения частоты, с которой заболевание встречается в определенных группах населения, можно предположить возможное существование значимых причин и условий окружающей среды или индивидуальных факторов. Гипотезу можно проверить в ходе проведения будущих исследований, спланированных так, чтобы продемонстрировать, является ли выявленная зависимость стойкой и увеличивается ли частота, с которой регистрируется заболевание, пропорционально степени воздействия изучаемого фактора.

Конкретизация методических приемов эпидемиологического метода применительно к требованиям эпидемиологической диагностики позволяет выделить два основных вида рутинных эпидемиологических исследований, которые проводятся как научными учреждениями, так и практическими:

1. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости (изучение заболеваемости за прошедшее время)
2. Оперативный эпидемиологический анализ заболеваемости (изучение текущей заболеваемости за короткий промежуток времени).

Для диагностики определенных групп болезней и нозологических форм в разных социальных и природных условиях необходимо индивидуально сочетать различные приемы эпидемиологического метода исследования. Но при этом нужно учесть, что ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ — универсальные методы эпидемиологической диагностики. Без них невозможно провести комплексную эпидемиолого-диагностическую оценку.

Санитарно-эпидемиологическая служба наиболее широко использует описательные эпидемиологические исследования, которые выступают одним из инструментов в практической работе эпидемиолога по выявлению особенностей проявлений заболеваемости. Эти исследования повседневные, рутинные, проводятся в рамках эпидемиолого-диагностической (аналитической) функции управ-

ленческой деятельности. В России санитарно-эпидемиологическая служба в практической деятельности традиционно занималась инфекционными болезнями. Однако уже с 50-х годов прошлого века эту методику стали применять для изучения неинфекционной патологии. Массовое распространение психических, сердечно-сосудистых, онкологических, генетических заболеваний, сахарного диабета, алкоголизма и других дало возможность специалистам в этих областях оценить важность заболевания с точки зрения общественного здоровья, выявить группы риска и сформулировать гипотезы о факторах риска. Методики совершенствовались и уточнялись для решения конкретных задач, поставленных разными разделами медицины. На сегодняшний день этот метод изучения распределения заболеваемости неинфекционными болезнями можно считать рутинным и для специалистов конкретных медицинских направлений, и для санитарно-эпидемиологической службы.

Ретроспективный эпидемиологический анализ (РЭА) — это анализ уровня, структуры и динамики заболеваемости с целью обоснования перспективного планирования мероприятий. Описательный этап ретроспективного анализа заболеваемости является обязательным его элементом.

Ретроспективный эпидемиологический анализ позволяет выявить наиболее существенные и устойчивые закономерности в механизмах развития и проявлениях заболеваемости.

Результаты ретроспективного эпидемиологического анализа служат исходными данными при перспективном долгосрочном планировании профилактических и противоэпидемических мероприятий. Кроме того, они используются для прогнозирования уровня заболеваемости, оценки качества и эффективности ранее предпринятых мер профилактики.

В практике здравоохранения цель РЭА — выявление и обоснование приоритетных проблем профилактики заболеваний.

При оценке проблем профилактики определяют значимость болезни или группы болезней с учетом различных критериев. Основополагающими критериями считают эпидемиологическую, социальную и экономическую значимость болезней.

Эпидемиологическая значимость. Оценку эпидемиологической значимости проводят по уровням заболеваемости и тенденции в многолетней динамике заболеваемости. При этом используют интенсивные показатели заболеваемости (инцидентности, превалентности) и эксцессивные в виде фактических, среднемноголетних и прогностиче-

ских величин и показателей тенденции. По результатам исследований проводят оценку эпидемиологической обстановки (эпидемиологического благополучия территорий), составляют отчеты о состоянии здоровья населения (ежегодный Государственный доклад о состоянии здоровья населения).

Социальная значимость. Для оценки социальной значимости в качестве основного используют показатели смертности, поскольку они наиболее информативны в современной статистике, в отличие от случаев болезней, все случаи смерти подлежат обязательной регистрации. Используют показатели общей смертности и смертности среди различных возрастных групп. Менее информативны показатели инвалидизации и временной нетрудоспособности, так как напрямую зависят от целого ряда факторов экономического характера. В связи с этим они являются дополнительными для оценки социальной значимости и используются с определенной долей условности. Также для оценки социальной значимости берут показатели, которые характеризуют исходы болезни и связанный с ними показатель потерянных (недожитых) лет жизни. Социальную значимость оценивают еще и на основе совокупного ущерба наносимого здоровью населения: тяжести и продолжительности болезни, исходов болезни; учитывают дезорганизацию жизни и деятельности населения, например при проведении режимно-ограничительных мероприятий. Поскольку используемые критерии разнообразны и выражены в разных единицах измерения, а ряд из них не имеет количественных характеристик, социальный ущерб оценивают в относительных величинах.

Экономическая значимость определяется ущербом, который наносят болезни экономике страны, ограничивая трудовые ресурсы. Оценивают прямой и косвенный ущерб. Прямой ущерб — это затраты на обследование и лечение заболевших, выплаты по временной нетрудоспособности и инвалидности, пенсии и пособия в случае утери кормильца, затраты на профилактические и противоэпидемические мероприятия, научную разработку средств и методов борьбы с заболеваниями. Косвенный ущерб — стоимость «неполученной» продукции в результате нетрудоспособности по болезни и уходу за больным, инвалидности (исходя из средней длительности предстоящего нетрудоспособного периода), смерти. Для оценки экономической и социальной значимости болезней разработан экспресс-метод,

в основе которого лежит использование «стандартных» величин социального и экономического ущерба, наносимого одним случаем заболевания. Показатели периодически пересматриваются.

В отношении актуальных групп и нозологических форм болезней выявляют особенности динамики и структуры заболеваемости с учетом времени, места возникновения заболевания и индивидуальных характеристик заболевших.

Ретроспективный эпидемиологический анализ проводят по следующим направлениям:

- анализ годовых показателей заболеваемости совокупного населения;
- анализ внутригодовых показателей заболеваемости совокупного населения;
- анализ заболеваемости социально-возрастных и профессиональных групп населения;
- выявление причин, определяющих развитие заболеваемости.

Таким образом, в результате проведенного ретроспективного эпидемиологического анализа выявляют время риска, территорию риска и группы риска. Эти данные нужны для решения вопросов о том, где, когда и среди кого необходимо проводить мероприятия, а также для уточнения содержания проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Оперативный эпидемиологический анализ

Оперативный эпидемиологический анализ позволяет вскрыть причины и условия возникновения заболеваемости в настоящее время, а также особенности развития заболеваемости. На основании полученных результатов анализа принимают текущие управленческие решения по проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Оперативный эпидемиологический анализ — логическое продолжение ретроспективного эпидемиологического анализа. Если клиническое наблюдение включает динамическую оценку хода болезни и состояния больного, уточняющую лечение, то оперативный эпидемиологический анализ предполагает динамическую оценку состояния и тенденций развития заболеваемости, уточняющую направление профилактики. В оперативном эпидемиологическом анализе можно выделить два направления анализа поступающей и собираемой информации:

- 1) анализ информации, включающей косвенные признаки, по которым можно судить о вероятной тенденции развития эпидемического процесса;
- 2) анализ информации, включающей признаки, отражающие состояние и тенденции развития эпидемического процесса.

В процессе эпидемиологического анализа вырабатывается ориентировочный перечень обязательных данных, необходимых для обоснования предположений об условиях заболеваемости. При этом учитывают, что в ходе оперативного эпидемиологического анализа собирается и систематизируется информация, необходимая в последующем для ретроспективного эпидемиологического анализа.

Система оперативного эпидемиологического анализа на фоне результатов ретроспективного эпидемиологического анализа позволяет специалисту-эпидемиологу ориентировочно оценить обстановку сразу после получения информации о случае инфекционного заболевания. Однако формулируемая при этом гипотеза требует проверки и уточнения в процессе работы.

Оперативный эпидемиологический анализ проводят по следующим направлениям:

- слежение за заболеваемостью (эпидемиологический мониторинг);
- слежение за циркуляцией возбудителя (микробиологический мониторинг);
- слежение за иммунной структурой населения (иммунологический мониторинг);
- слежение за изменением социальных и природных факторов (социально-гигиенический мониторинг);
- обследование эпидемических очагов с одним и множественными случаями.

Слежение за заболеваемостью (эпидемиологический мониторинг) проводят на основании данных официальной регистрации. Появление заболеваний, и особенно их рост, является следствием событий, которые были значительно раньше. Их уже невозможно предотвратить, но можно ослабить действие. Поэтому в оперативном эпидемиологическом анализе важное место принадлежит слежению за заболеваемостью.

Слежение за циркуляцией возбудителя (микробиологический мониторинг) осуществляют на основе динамической оценки результатов лабораторных исследований. Эпидемиологи собирают разнообраз-

ную информацию о результатах лабораторных исследований материала, получаемого от больных, здоровых и из объектов внешней среды. В практической деятельности лабораторий обычно систематизируют результаты, полученные при проведении лабораторных исследований с диагностической целью, а также с профилактической целью и при обследовании людей, находящихся в эпидемических очагах (так называемых контактных лиц).

Слежение за иммунной структурой населения (иммунологический мониторинг) проводят при проведении оценки охвата прививками населения и на основе результатов серологического мониторинга за отдельными инфекциями.

Эпидемиологическое обследование очагов — всегда творческий процесс, органически связанный с эпидемиолого-диагностическим мышлением в ходе ретроспективного эпидемиологического анализа.

На основе всех собранных материалов формулируют окончательную гипотезу о механизме формирования эпидемического очага и в соответствии с этим определяют ориентировочные пространственные и временные границы очага. Пространственные границы очага определяются территориальными и социально-возрастными группами людей, в пределах которых возможна циркуляция возбудителя при данном механизме его передачи. Временные границы очага определяются особенностями жизнедеятельности возбудителя в специфической и неспецифической среде обитания.

Сформулированная гипотеза определяет направленность мероприятий по ликвидации очага в соответствии с его особенностями и имеющимися научно обоснованными средствами воздействия на него.

Наиболее сложным является эпидемиологическое обследование очага с множественными заболеваниями (вспышки, эпидемии). Каждый единичный случай антропонозного инфекционного заболевания возникает на фоне скрыто или явно протекающего эпидемического процесса. Поэтому обследование эпидемического очага в связи с возникновением случая инфекционного заболевания в принципе должно завершаться расшифровкой эпидемиологически связанных инфекционных состояний. Иногда эпидемиологическое обследование начинается тогда, когда в сходных условиях выявлено не одно, а несколько манифестных случаев инфекции.

В зависимости от характера очага, а также от квалификации, опыта и навыков врача, который проводит эпидемиологическое обследование, порядок работы может иметь те или иные особенности. Ориентировочные этапы обследования очага:

- 1) анализ динамики и структуры заболеваемости в очаге;
- 2) опрос и обследование больных и здоровых;
- 3) визуальную оценку и обследование объектов внешней среды;
- 4) формулирование гипотез о природе очага и обоснование мероприятий по его ликвидации.

Для анализа *динамики заболеваемости* (в зависимости от характера эпидемии и других обстоятельств) методом проб и ошибок выбирают удобный для анализа интервал распределения заболеваний. Оценивают гипотезы об одномоментности заражения, цепочке заражений или последовательности заражений от факторов передачи. Причинно-следственные связи выявляются с использованием метода сопутствующих изменений.

Распределение здоровых и больных в очаге по эпидемиологическим признакам производят разными путями. Как и при ретроспективном эпидемиологическом анализе, здесь может быть два подхода: эпидемиологический признак предшествует объясняющей его гипотезе, или гипотеза предшествует выделению эпидемиологического признака. В первом случае это могут быть территориальные или социально-возрастные группы населения, а внутри них — классы школы или группы детского дошкольного учреждения. Во втором случае можно попытаться разделить людей на группы по предполагаемым условиям заражения, например использованию и неиспользованию подозреваемой пищи или воды, или по риску заболевания при относительно равных условиях заражения (например, привитые и непривитые). В каждой выделенной по тому или иному признаку группе определяют показатель заболеваемости и различия в уровнях заболеваемости. Методом различия и сходства устанавливается возможная связь выявленных различий (сходства) с вероятными условиями заражения или риска заболевания.

Важным эпидемиологическим признаком является характеристика возбудителя, выделяемого в очаге. Опрос больных и здоровых, а также визуальное наблюдение и лабораторное исследование объектов внешней среды преследуют цель подтвердить или опровергнуть гипотезу, сформулированную при анализе динамики и структуры

заболеваемости в период вспышки. Так, если предполагается водный характер эпидемии, опрос больных и здоровых (по методу случай–контроль) позволяет установить, кто и как часто пил воду из подозрительного источника, лабораторно проверяется качество воды, выявляются условия попадания возбудителя в воду. Предположение о пищевом заражении требует, во-первых, опроса больных и здоровых о порядке питания; во-вторых, обследования условий питания, приведших к попаданию возбудителя на пищу (зараженный работник питания, мухи, инфицированная вода). Методом согласования выявленных нарушений с результатами анализа динамики и структуры заболеваемости устанавливаются причинно-следственные связи.

При подведении итогов обследования очагов учитывают научные данные об их природе.

Оценка качества и эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий

Для назначения профилактических и противоэпидемических мероприятий нужно иметь данные об их качестве и эффективности.

Качество противоэпидемических мероприятий — соответствие стандартам их проведения. Стандарты проведения мероприятий разрабатывают на основе проведенных эпидемиологических исследований. Соответствие качеству проводится в рамках практической эпидемиологической деятельности.

Эффективность противоэпидемических мероприятий — эффект, который получается в результате проведения мероприятий.

Эффективность мероприятий подразделяют на потенциальную (максимально достижимый эффект от проводимых мероприятий на данном уровне развития науки) и реальную (эффект, который есть на практике).

Эффективность профилактических и противоэпидемических мероприятий оценивают в научных эпидемиологических исследованиях. Прежде всего специально организуют эпидемиологические исследования для оценки эффективности мероприятий, которые проводят с использованием препаратов (иммунобиологических, лекарственных, дезинфекционных).

Потенциальную эффективность оценивают в ходе проведения научных эпидемиологических исследований (рандомизированное полевое исследование). По организации исследование по оценке

потенциальной эффективности является когортным. Формируются две равнозначные группы: в одной проводят мероприятия, в другой — нет.

Реальная эффективность оценивается при проведении сплошного полевого исследования. При этом используют различные варианты сравнения уровней заболеваемости до начала проведения мероприятий и после. Сравнивается заболеваемость на различных территориях, где проводились или не проводились мероприятия.

Выделяют также эпидемиологическую, социальную и экономическую эффективность.

Под *эпидемиологической эффективностью* понимают снижение уровня заболеваемости, наличие тенденции к снижению в многолетней динамике, изменение проявлений заболеваемости (изменение характера цикличности, сезонности, перераспределение заболеваемости по различным социально-возрастным группам). При оценке эффективности иммунопрофилактики, кроме перечисленных выше критериев, оценивают заболеваемость привитых и непривитых.

Социальную эффективность оценивают по снижению показателей смертности, инвалидизации, временной нетрудоспособности, а также по снижению тяжести течения болезни и укорочению длительности болезни.

Экономическая эффективность — уменьшение экономического ущерба, наносимого болезнью, за счет снижения заболеваемости.

Наличие эффективных мероприятий, за счет проведения которых можно существенно снизить заболеваемость, определяет «управляемость» болезни. На сегодняшний день в отношении инфекционных болезней можно выделить различные группы, управляемые теми или иными мероприятиями. Это инфекционные болезни, управляемые иммунопрофилактикой; лечебными мероприятиями: санитарно-гигиеническими; санитарно-ветеринарными мероприятиями и дератизацией; дезинсекцией; дезинфекцией.

Оценка потенциальной эффективности различных мероприятий имеет свои особенности. Потенциальная эффективность иммунопрофилактики и лечебных мероприятий оценивается в ходе рандомизированных клинических и полевых испытаний. Для оценки потенциальной эффективности санитарно-гигиенических мероприятий проводят гигиенические, токсикологические, микробиологические и другие исследования. Потенциальную эффективность санитарно-ветеринарных мероприятий проводит ветеринар-

ная служба. Оценку потенциальной эффективности дератизации осуществляют в ходе проведения химических и токсикологических исследований. Для оценки потенциальной эффективности дезинфекции используют в основном химические, гигиенические и микробиологические исследования. Реальная эффективность всех мероприятий оценивается в ходе проведения сплошных полевых исследований.

Наиболее сложно организовать исследования по оценке эффективности иммунопрофилактики. Вакцинацию относят к числу мероприятий, требующих значительных материальных затрат, поскольку она предусматривает охват прививками широких слоев населения. В связи с этим важно иметь правильное представление об эффективности иммунизации. Вакцинопрофилактика как мероприятие оценивается по трем группам критериев: показателям документированной привитости (охвату прививками), уровню иммунологической или клинической эффективности (*efficacy*) и эпидемиологической или полевой эффективности (*effectiveness*). Показатели охвата прививками позволяют косвенно оценить возможное состояние популяционного иммунитета. Объективными критериями качества вакцинного препарата, а также состояния защищенности коллектива против того или иного инфекционного заболевания являются показатели иммунологической (клинической) и эпидемиологической (полевой) эффективности. Иммунологическая эффективность отвечает на вопрос «Работает ли вакцина?», в то время как эпидемиологическая — «Защищает ли прививка людей?» Иными словами, иммунологическая эффективность вакцины и эффективность иммунизации как профилактического мероприятия — разные понятия. Если под иммунологической эффективностью вакцины принято понимать способность препарата вызывать иммунный ответ у привитого, то эффективность иммунизации — различия в заболеваемости в группе привитых и непривитых лиц.

Для оценки иммунологической эффективности проводят специально организованные эпидемиологические исследования. Оценку иммунологической эффективности осуществляют выборочно среди различных групп населения и прицельно в индикаторных группах населения, получающих в соответствии с возрастом прививки, а также в группах риска (детских интернатах, домах ребенка и др.). Изучение иммунологической эффективности вакцин проводится

сопоставлением титров специфических антител в сыворотке крови привитых до и в разные сроки после иммунизации, а также сравнением этих результатов с определяемыми уровнями антител, полученными в те же сроки при обследовании лиц, которым вводили плацебо или препарат сравнения.

Наиболее объективную оценку иммунологической эффективности вакцин можно получить при вакцинации серонегативных к специфическим антигенам людей. Из них формируют опытную и контрольную группы. Оценка иммуногенности вакцинного препарата осуществляют на основе определения разницы в числе лиц, имеющих антитела в этих двух группах.

Для оценки и слежения за уровнем популяционного иммунитета проводят плановый серологический (иммунологический) контроль. Он позволяет выявить группы людей, наиболее подверженных риску заболевания, оценить степень защищенности лиц, привитых с нарушением схемы иммунизации или не имеющих документов о вакцинации, дать оценку и составить прогноз изменения эпидемиологической ситуации на конкретной территории. Исследования иммунологической эффективности вакцин необходимы, но часто не могут дать четкого ответа о выгоде, связанной с вакцинацией.

Для оценки эпидемиологической эффективности используют когортные исследования и метод случай—контроль. Сроки наблюдения в контролируемом эпидемиологическом опыте должны быть достаточными для определения длительности иммунитета, формирующегося у привитых изучаемой вакциной. При наличии соответствующей документации защитный эффект вакцинации может быть оценен и ретроспективно на основе уже имеющейся информации о заболеваемости привитых и непривитых лиц. Метод случай—контроль применяют при оценке эффективности вакцинации в группах лиц на определенных территориях, где зарегистрированы случаи соответствующих заболеваний. Каждый случай или выборка заболеваний сравнивается индивидуально по признаку вакцинации с соответствующими случаями незаболевания у лиц, идентичных по возрасту, полу, условиям проживания.

В условиях плановой вакцинации применяют обычные эпидемиологические исследования. Исследования эпидемиологической (полевой) эффективности прививки прямо отвечают на вопрос: «Защищает ли прививка людей?» Оценка эпидемиологической эффективности предусматривает сбор информации об уровне забо-

леваемости, проявлениях эпидемического процесса во времени, пространстве и среди различных групп населения. Основными критериями оценки эффекта массовой иммунизации служат не только показатели заболеваемости, но и смертности, изменения в характере очаговости, сезонности и цикличности, возрастной структуре болеющих, а также клинического течения соответствующего инфекционного заболевания. Эти критерии учитываются за достаточно длительный период времени до и после проведения прививок. Предусматривается определение индекса эффективности, коэффициента (показателя) защищенности, коэффициента тяжести клинического течения болезни.

Коэффициент защищенности (Е) определяется по формуле:

$$E = \frac{(b - a)}{b} \times 100\%,$$

где a — заболеваемость среди лиц, получивших препарат; b — заболеваемость среди лиц, не получивших препарат.

По показателю защищенности можно определить, каков удельный вес людей из числа получающих вакцинный препарат и защищенных от заболевания. Показатель защищенности может с известной долей достоверности выводиться из показателя непосредственного риска, определяемого в когортном эпидемиологическом исследовании.

Индекс эффективности вакцинации равен показателю относительного риска.

Данные о потенциальной и реальной эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий используют для разработки различных планов мероприятий и профилактических программ.

Организационная функция и планирование

Одним из важных направлений эпидемиологической деятельности является организационная функция. В задачу эпидемиолога входит не только проведение анализа заболеваемости, но и организация проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий. Организационная функция реализуется через составление различных видов планов профилактической и противоэпидемической деятельности.

Планирование — основополагающая составляющая процесса управления. Выделяют два вида планирования — стратегическое и текущее. Для составления стратегических планов используют проблемно-тематический и программно-целевой методы планирования. Текущее планирование проводят при помощи функционально-отраслевого метода.

Проблемно-тематическое планирование направлено на достижение конечного результата по определенной проблеме. Проблемно-тематические планы составляют на основе результатов проведенных эпидемиологических исследований, на практике это прежде всего ретроспективный эпидемиологический анализ. В связи с тем что система управления здоровьем населения представляет собой совокупность различных линейно-функциональных организационных структур управления с разным подчинением, проблемно-тематические планы призваны обеспечить координацию деятельности различных подразделений системы управления здоровьем населения для достижения конечного результата по определенной проблеме. Реализуется проблемно-тематическое планирование в рамках существующей структуры управления.

Этапы составления проблемно-тематических планов:

- оценка эпидемиологической ситуации на основе результатов ретроспективного эпидемиологического анализа;
- определение целей, задач эпидемиологической деятельности, принятие управленческих решений о путях достижения целей;
- планирование конкретных мероприятий, направленных на реализацию принятого решения;
- определение исполнителей и сроков выполнения запланированных мероприятий.

Наиболее современный и эффективный метод — **программно-целевое планирование**.

Программно-целевое планирование, как и проблемно-тематическое, ориентировано на достижение конечного результата по определенной проблеме и реализуется на основе результатов проведенных эпидемиологических исследований. Однако на этапе составления и реализации плана создаются специальные программно-целевые структуры, предполагается целевое финансирование программы. Этапы составления целевых программ такие же, как и проблемно-тематических планов.

Функционально-отраслевые планы составляют на основе проблемно-тематического или программно-целевого плана. Каждое подразделение системы управления здоровьем населения и каждый специалист составляют план повседневной деятельности на определенный период (год, месяц и т.д.). Эти планы могут быть не ориентированы на достижение конечного результата, но они удобны в работе.

Этапы составления функционально-отраслевых планов:

- определение роли каждого подразделения системы управления здоровьем населения в проведении кардинальных мероприятий;
- конкретизация мероприятий, которые должны быть проведены конкретными исполнителями;
- установление сроков исполнения и оформление плана.

Консультативно-методическая функция

Эпидемиолог должен также научить исполнителей правильно проведению мероприятий. Для осуществления консультативно-методической функции разрабатывают различные инструктивно-методические документы: методические указания, рекомендации, инструктивные письма и др. Проводят семинары и конференции, организуют курсы повышения квалификации. Кроме того, различные подразделения и исполнители противоэпидемической системы получают индивидуальные консультации по различным вопросам обеспечения эпидемиологического благополучия населения.

Контрольная функция

Контрольная функция подразумевает проведение контроля полноценного выполнения различными исполнителями, входящими в состав системы управления здоровьем населения запланированных профилактических и противоэпидемических мероприятий. Осуществление действенного и своевременного контроля проведения мероприятий возможно только после полноценного осуществления трех предыдущих функций.

Эпидемиологический надзор и социально-гигиенический мониторинг в системе управления здоровьем населения

Процесс управления здоровьем населения подразумевает последовательную реализацию различных подсистем эпидемиологического надзора, социально-гигиенического мониторинга и имеет циклический характер.

Система управления инфекционной заболеваемостью (эпидемическим процессом) сложилась достаточно давно. Важную роль в ней играет эпидемиологический надзор.

Эпидемиологический надзор — это система динамического и комплексного слежения за эпидемическим процессом конкретной болезни или эпидемиологической ситуацией в целом на определенной территории в целях рационализации и повышения эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Эпидемиологический надзор включает в себя информационную, аналитическую и организационно-управленческую подсистемы.

Информационная подсистема подразумевает сбор информации о заболеваемости населения различными болезнями и ее последствиях, характеристике циркулирующих возбудителей инфекционных болезней, состоянии иммунитета в популяции людей, природных и социальных факторах, качестве и эффективности проведенных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Аналитическая подсистема включает проведение ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа: оценку эпидемической обстановки, выявление основных проблем профилактики, определение времени, групп и территорий наибольшего риска возникновения и распространения заболеваемости и причин, их определяющих, краткосрочный и долгосрочный прогноз заболеваемости, оценку эффективности проведенных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Организационно-управленческая подсистема подразумевает разработку стратегических и текущих управленческих решений (различных видов планов профилактических и противоэпидемических мероприятий), а также контроль их исполнения.

Эпидемиологический надзор за различными инфекциями имеет свои особенности, и структура его может различаться в зависимости от необходимой информации для проведения эпидемиологического анализа и принятия управленческих решений.

Успешный опыт управления инфекционной патологией был экстраполирован на всю патологию, и появилось такое понятие, как «**социально-гигиенический мониторинг**» — диагностическая подсистема в системе управления здоровьем (патологией) населения. В основе социально-гигиенического мониторинга лежит эпидемиологический надзор, и эти две системы идентичны. Социально-гигие-

нический мониторинг, как и эпидемиологический надзор, включает информационную, аналитическую и организационно-управленческую подсистемы.

Информационная подсистема подразумевает сбор информации о заболеваемости населения различными болезнями и ее последствиях, характеристике патогенных факторов (физических, химических, биологических, психогенных), состоянии популяции людей (предрасположенность, наследственные и поведенческие факторы, образ жизни), природных и социальных факторах, качестве и эффективности медицинской помощи населению.

Аналитическая подсистема включает проведение ретроспективно-го и оперативного эпидемиологического анализа: оценку санитарно-гигиенической и эпидемической обстановки, выявление основных проблем профилактики, определение времени, групп и территорий наибольшего риска возникновения заболеваемости и причин, ее определяющих, краткосрочный и долгосрочный прогноз заболеваемости и ее последствий, оценку эффективности проведенных профилактических мероприятий.

Организационно-управленческая подсистема подразумевает разработку адекватной, регионально-ориентированной программы профилактики, расчет затрат и выгод от профилактики, материально-техническое и кадровое обеспечение, реализацию системы мероприятий и контроль полноты и качества исполнения.

На практике диагностическая деятельность в системе управления здоровьем населения реализуется врачами-эпидемиологами. При этом без надлежащего эпидемиологического обоснования невозможно проведение адекватной профилактики инфекционных и неинфекционных болезней и управление здоровьем населения.

В системе управления здоровьем населения можно выделить отдельно исполнительскую подсистему. Исполнительская функция (исполнение мероприятий в отношении инфекционных и неинфекционных болезней) не присуща врачам-эпидемиологам, это задача других подразделений, входящих в организационную структуру системы управления здоровьем населения.

Эталоны ответов к занятию на самоподготовку

1 — а, б, в, г; 2 — а, б, г; 3 — а, б, г; 4 — в; 5 — в; 6 — а, б, г; 7 — б; 8 — а, б, г; 9 — а, б, в, г.

РАБОТА НА ЗАНЯТИИ

Вопросы для отработки на практическом занятии

1. Направления использования эпидемиологических исследований (задача 1).
2. Основные составляющие управления эпидемиологической деятельностью (задачи 1–11).
3. Организационная структура системы управления здоровьем населения (задача 2).
4. Функциональные направления эпидемиологической деятельности (задачи 3–11).
 - 4.1. Аналитическая (эпидемиолого-диагностическая) функция.
 - Понятие «эпидемиологическая диагностика».
 - Ретроспективный эпидемиологический анализ: оценка значимости болезней; выявление времени, групп и территорий наибольшего риска развития заболеваемости, формулирование гипотез о причинах (факторах риска) развития заболеваемости.
 - Оперативный эпидемиологический анализ.
 - Оценка эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий.
 - 4.2. Организационная функция и планирование.
 - Виды планирования.
 - Методы планирования (проблемно-тематический, программно-целевой, функционально-отраслевой).
 - 4.3. Консультативно-методическая функция.
 - 4.4. Контрольная функция.
5. Эпидемиологический надзор и социально-гигиенический мониторинг, в системе управления здоровьем населения (задачи 10–11).

Указанные вопросы отрабатывают при решении следующих ситуационных задач.

Задача 1. Заполните схему (рис. 7.2).

Задача 2. Заполните схему (рис. 7.3).

Задача 3. Проанализируйте данные, представленные в табл. 7.1. Оцените эпидемиологическую и социальную значимость различных болезней из группы аэрозольных антропонозов. Выскажите предло-

жения в управленческие решения (целевые программы или другие планы мероприятий) по профилактике представленных болезней на данной территории.

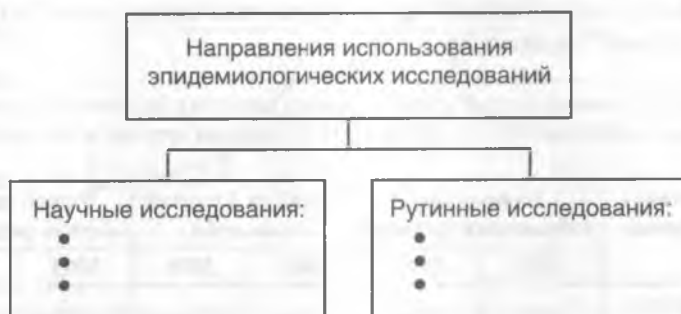


Рис. 7.2. Направления использования эпидемиологических исследований

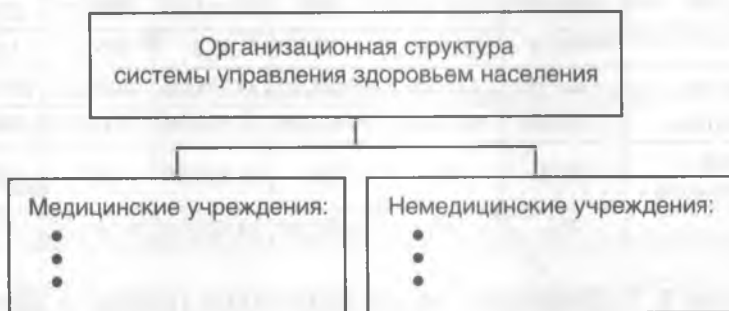


Рис. 7.3. Организационная структура системы управления здоровьем населения

Таблица 7.1. Заболеваемость и смертность от различных причин населения города Н за 2000–2008 гг. (средние данные на 100 000 населения)

Причины	Заболеваемость	Смертность
Болезни системы кровообращения	316,8	818,6
Травмы и отравления	521,3	229,6
Новообразования	345,7	190,2
Болезни органов дыхания	1400,6	94,3
Прочие причины	1389,7	158,1

Задача 4. Проанализируйте данные, представленные в табл. 7.2. Оцените эпидемиологическую и экономическую значимость различных болезней из группы аэрозольных антропонозов. Выскажите предложения в управленческие решения (целевые программы или другие планы мероприятий) по профилактике представленных болезней на данной территории.

Таблица 7.2. Экономический ущерб от инфекционных болезней в Российской Федерации в 2005 и 2006 г. в расчете на 1 средний случай и на все случаи за год

Нозологические формы	Количество заболевших (случаи)		Ущерб на 1 случай (тыс. руб.)		Ущерб на все случаи (млн руб.)	
	2005	2006	2005	2006	2005	2006
Эпидемический паротит	3027	2361	7,00	39 546,00	39 499,00	39 679,00
Ветряная оспа	643 970	699 241	39 604,00	39 542,00	3606,2	3076,7
Грипп	917 790	503 890	6,00	39 634,00	5506,7	2872,2
ВГА	43 458	22 481	38	45,2	1651,4	1016,1
Краснуха	144 979	133 289	39 514,00	39 514,00	1058,3	973,00
Скарлатина	39 632	42 364	39 513,00	39 514,00	249,7	309,2
Коклюш, паракоклюш	4634	8208	9,00	39 580,00	41,7	102,6
Корь	418	981	39 671,00	39 520,00	39 695,00	13,00

Задача 5. Проанализируйте представленные графики в соответствии с пунктами задания (рис. 7.4–7.9).

Примечание. **Первичная заболеваемость** — совокупность заболеваний, впервые зарегистрированных за какой-то промежуток времени. **Общая заболеваемость** — сумма заболеваний, зарегистрированных впервые и накопленных в предыдущие годы, т.е. известных ранее.

Задание

1. Оцените эпидемическую обстановку.
2. Выскажите предложения в управленческие решения (целевые программы или другие планы мероприятий) по профилактике болезней органов пищеварения на данной территории.

Задача 6. Проанализируйте представленные графики в соответствии с пунктами задания (рис. 7.10–7.12).

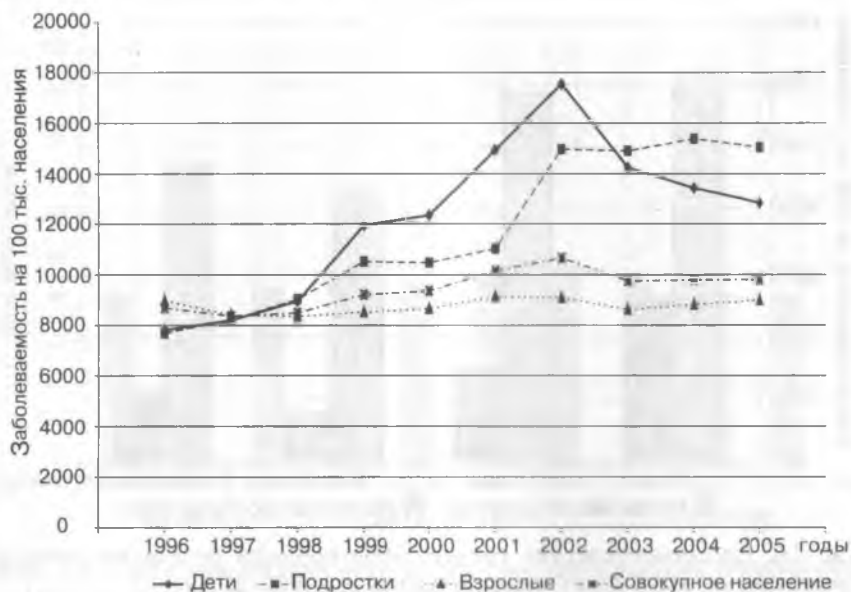


Рис. 7.4 Многолетняя динамика общей заболеваемости болезнями органов пищеварения (МКБ-10) в Смоленской области в 1996–2005 гг.

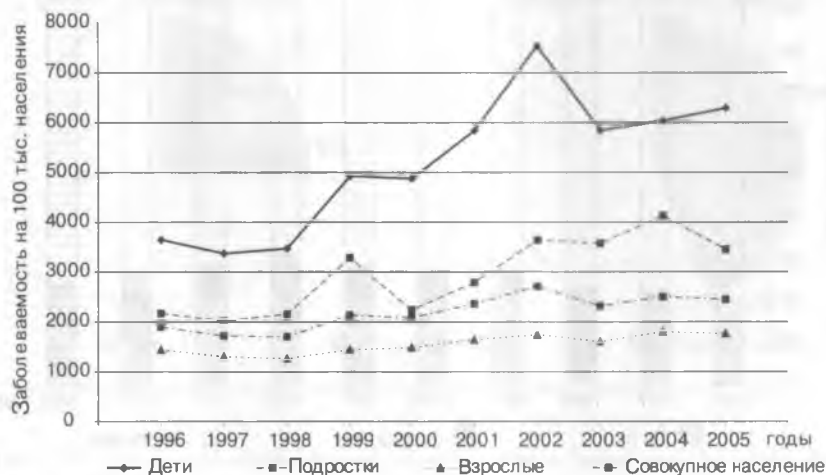


Рис. 7.5. Многолетняя динамика первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения (МКБ-10) в Смоленской области в 1996–2005 гг.

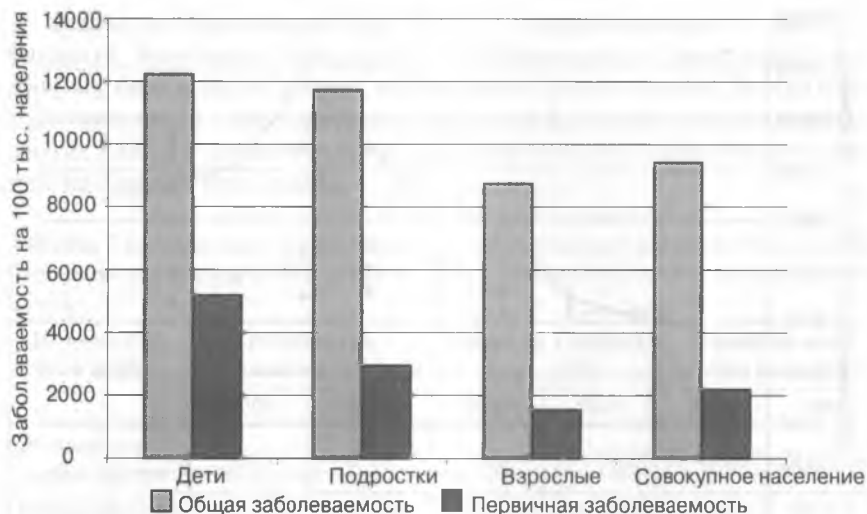


Рис 7.6. Среднемноголетние уровни заболеваемости болезнями органов пищеварения (МКБ-10) в Смоленской области в 1996–2005 гг.

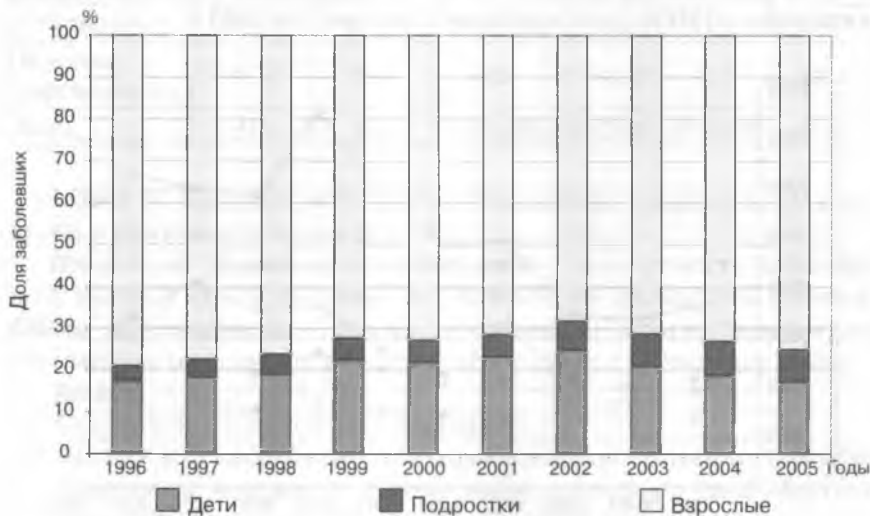


Рис. 7.7. Структура больных болезнями органов пищеварения (МКБ-10) в Смоленской области в 1996–2005 гг.

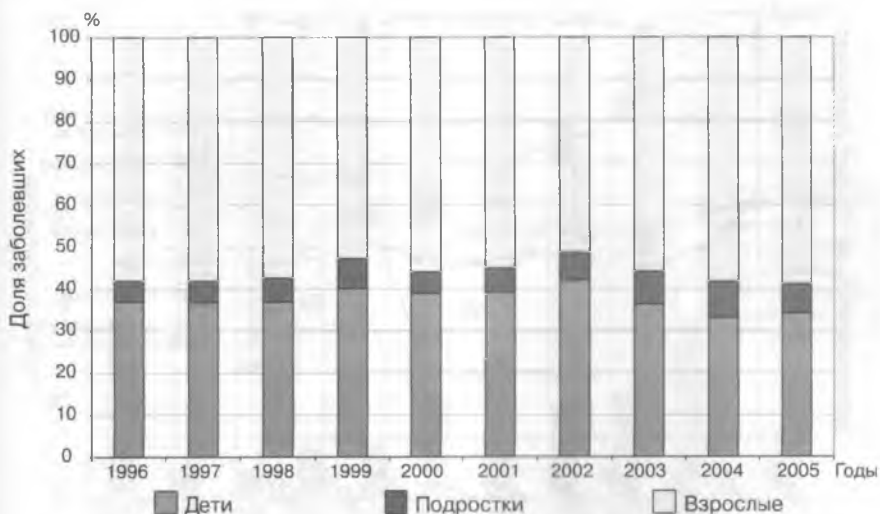


Рис. 7.8. Структура впервые заболевших болезнями органов пищеварения (МКБ-10) в Смоленской области в 1996–2005 гг.

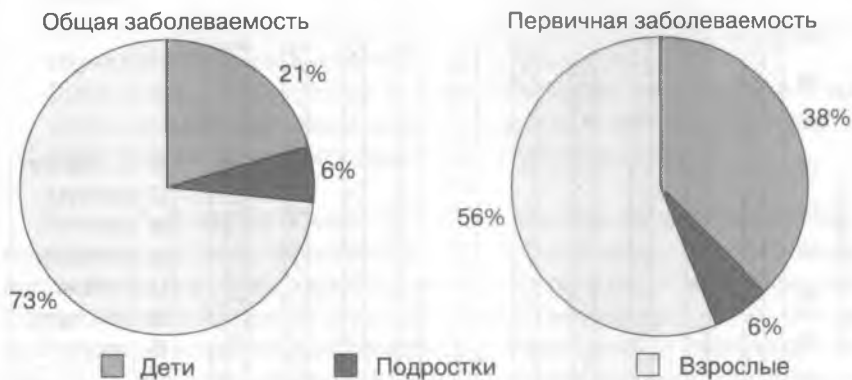


Рис. 7.9. Структура больных и впервые заболевших болезнями органов пищеварения (МКБ-10) в Смоленской области в среднем за 1996–2005 гг.

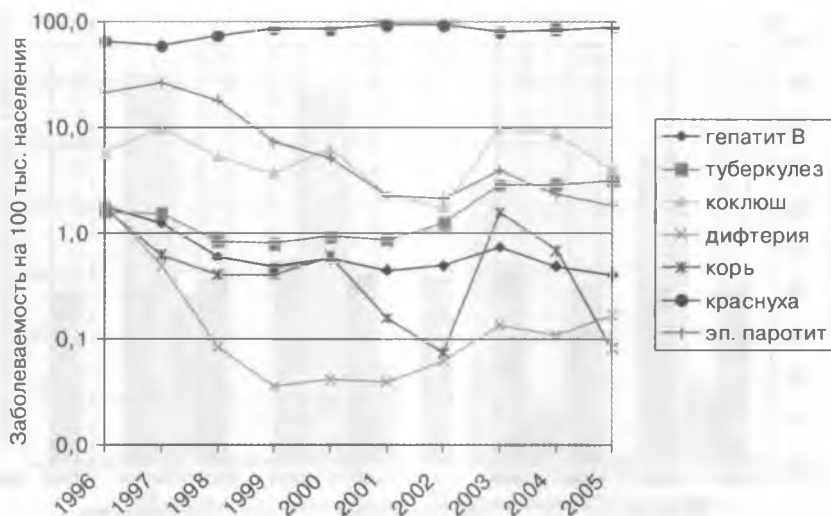


Рис. 7.10. Заболеваемость инфекционными болезнями, управляемыми средствами иммунопрофилактики

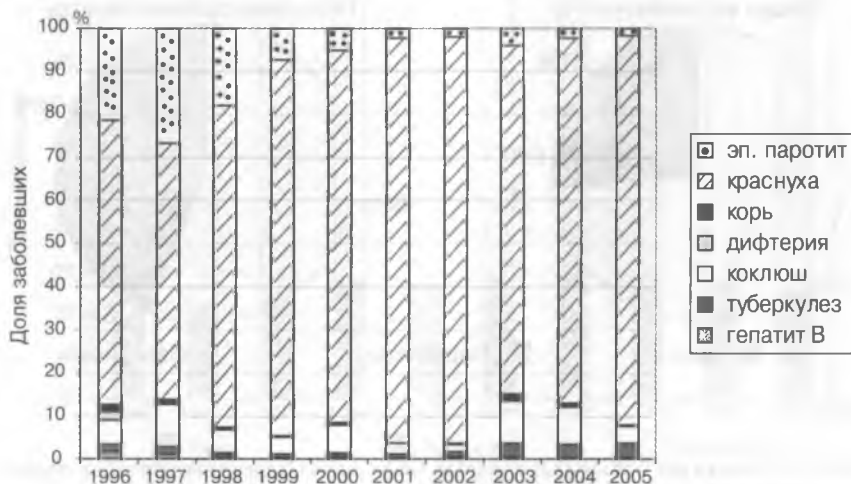


Рис. 7.11. Доля заболевших инфекциями, управляемыми средствами иммунопрофилактики

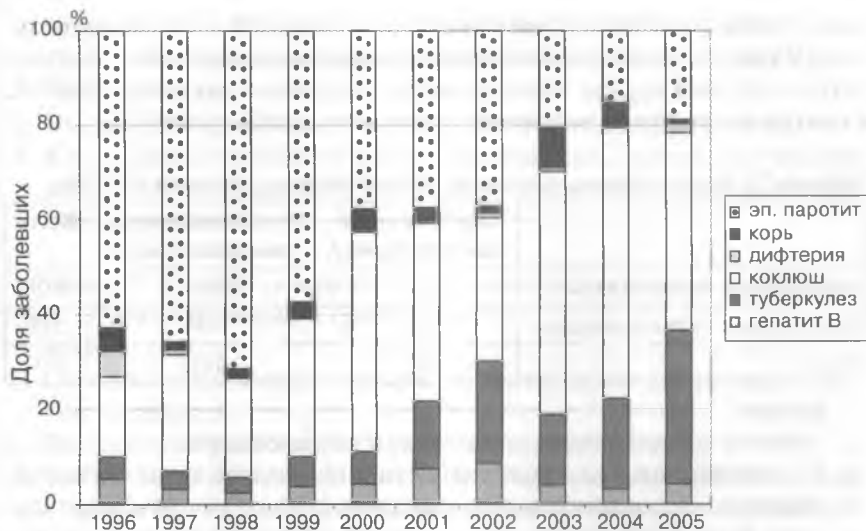


Рис. 7.12. Доля заболевших инфекциями, управляемыми средствами иммунопрофилактики (без краснухи)

Задание

1. Оцените эпидемическую обстановку в отношении инфекций, управляемых средствами иммунопрофилактики.
2. Выскажите предложения в управленческие решения (целевые программы или другие планы мероприятий) в отношении инфекций, управляемых средствами иммунопрофилактики.

Задача 7. В округе Монро до начала исследования заболеваемость гепатитом А составляла более 3000 на 100 000 населения. Болели в основном дети. Имели определяемый уровень антител к вирусу 68% населения старше 19 лет. Эпидемиологические наблюдения фиксировали значительные сезонные колебания заболеваемости и практически ежегодные повторения эпидемий гепатита А. Возникновению эпидемических вспышек гепатита А способствовали наличие большого числа многодетных семей, а также тенденция к раннему (с 3–5 лет) началу школьного обучения в условиях, подобных детскому саду. Перед началом исследования более 1000 детей в возрасте от 2 до 16 лет были обследованы серологически. Затем из числа детей, у которых при предварительном обследовании не были обнаружены антитела к вирусу гепатита А (серонегативных), мето-

дом случайной выборки сформировали опытную (519 детей) и контрольную (518 детей) группы, одинаковые по возрастному и половому составу. Дети в опытной группе были однократно привиты вакциной ВАКТА, в контрольной группе получили инъекцию плацебо (табл. 7.3)

Таблица 7.3. Результаты исследования эффективности вакцины ВАКТА

	Заболели вирусным гепатитом А	Не заболели вирусным гепатитом А	Всего
Вакцинация проводилась	3	516	519
Вакцинация не проводилась	24	494	518
Всего	27	1010	1037

Задание

1. Оцените правильность организации исследования.
2. Рассчитайте индекс эффективности и показатель защищенности.
3. Укажите, какие дополнительные данные нужны для окончательного вывода об эпидемиологической эффективности вакцины против гепатита А.

Задача 8. Проанализируйте представленный график в соответствии с пунктами задания (рис. 7.13).



Рис. 7.13. Количество школ с повторными случаями заболевания ВГА после вакцинации и без вакцинации за период 2000–2008 гг.

Задание

1. Оцените эпидемиологическую эффективность вакцинации против гепатита А.
2. Выскажите предложения в управленческие решения.
3. Какие дополнительные данные необходимы для окончательного вывода об эпидемиологической эффективности вакцинации против гепатита А.

Задача 9. Проанализируйте представленные графики в соответствии с пунктами задания (рис. 7.14, 7.15).

Задание

1. Оцените эпидемиологическую эффективность вакцинации против гепатита А.
2. Выскажите предложения в управленческие решения.
3. Какие дополнительные данные необходимы для окончательного вывода об эпидемиологической эффективности вакцинации против гепатита А.

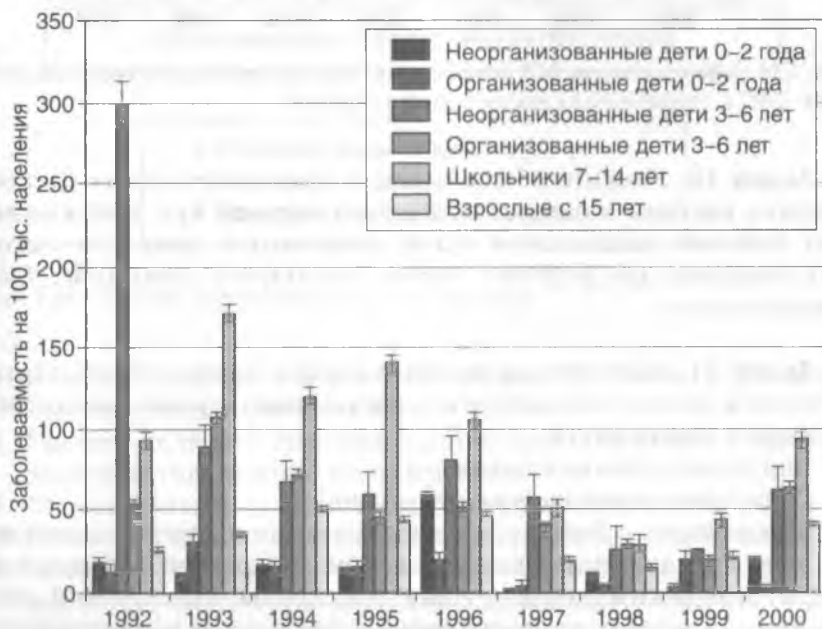


Рис. 7.14. Заболеваемость ВГА разных социально-возрастных групп за период 1992–2000 г. (допрививочный период) в городе Н

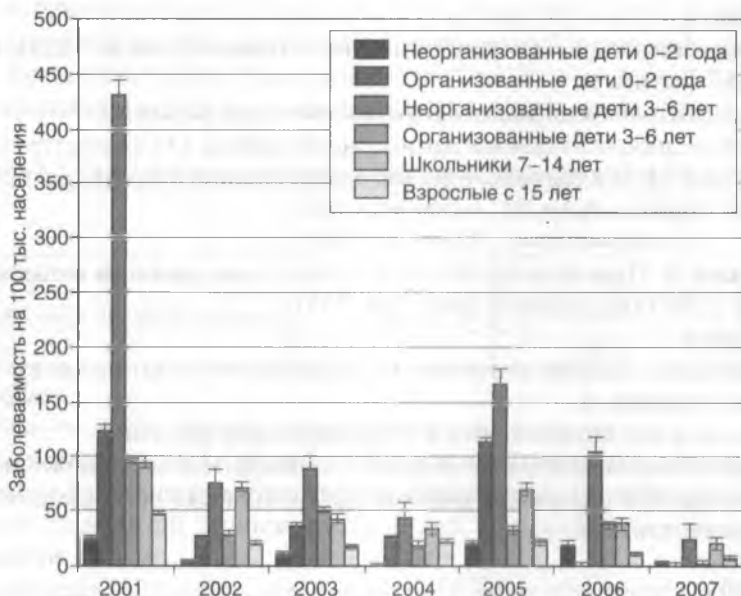


Рис. 7.15. Заболеваемость ВГА разных социально-возрастных групп за период 2001–2007 г. (после начала вакцинации) в городе Н

Задача 10. Укажите общие черты и отличия основных составляющих системы эпидемиологического надзора при инфекционных болезнях дыхательных путей, кишечных и природно-очаговых болезней. Для решения задачи используйте схему (рис. 7.16) и дополните ее.

Задача 11. Выберите из представленного списка общие черты и отличия систем эпидемиологического надзора и социально-гигиенического мониторинга.

Эпидемиологический надзор —...

Социально-гигиенический мониторинг —...

1. Представляет собой систему динамического и комплексного слежения за эпидемическим процессом конкретной болезни или эпидемиологической ситуацией в целом на определенной территории в целях рационализации и повышения эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий.

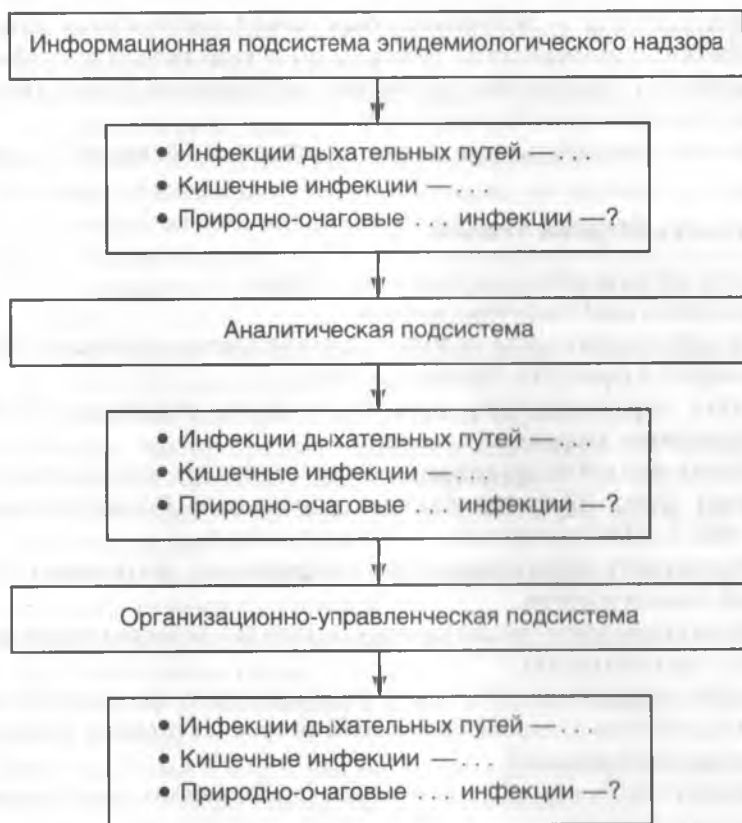


Рис. 7.16. Система эпидемиологического надзора

2. Является диагностической подсистемой в системе управления здоровьем (патологией) населения.
3. Система включает информационную, аналитическую и организационно-управленческую подсистемы.
4. Объект системы — здоровье (патология) населения.
5. Объект системы — заболеваемость инфекционными болезнями.
6. Цель системы — получение достоверной объективной информации о здоровье и среде обитания в целях подготовки предложений (программ) по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

7. Цель системы — получение объективной информации для разработки управленческих решений по осуществлению профилактических и противоэпидемических мероприятий, ответственных за эпидемическое благополучие.
8. Систему надзора осуществляют учреждения Роспотребнадзора.

Итоговый контроль знаний

Выберите один или несколько правильных ответов и ответьте на представленные вопросы.

1. Укажите направления использования эпидемиологических исследований в практике здравоохранения.
2. Дайте характеристику организационной структуре системы управления здоровьем населения.
3. Охарактеризуйте организационную структуру эпидемиологического блока Территориального управления Роспотребнадзора и ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии».
4. Перечислите функциональные направления деятельности врачей-эпидемиологов.
5. Охарактеризуйте аналитическую (эпидемиолого-диагностическую деятельность).
6. Дайте определение понятию «эпидемиологическая диагностика».
7. Укажите цель и этапы проведения ретроспективного эпидемиологического анализа.
8. Укажите цель и этапы проведения оперативного эпидемиологического анализа.
9. Дайте определение понятию «эффективность профилактических и противоэпидемических мероприятий».
10. Укажите направления оценки эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий.
11. Дайте характеристику организационной функции и планированию.
12. Отличие программно-целевого планирования от проблемно-тематического заключается:
 - а) в ориентации на достижение конечного результата;
 - б) создании специальной группы управления на этапах составления и реализации планов;

- в) составлении планов на основе результатов ретроспективного эпидемиологического анализа;
 - г) выделении специальных кадровых и материальных ресурсов для реализации плана.
13. Этапы проблемно-тематического планирования:
- а) оценка эпидемиологической ситуации на основе результатов ретроспективного эпидемиологического анализа;
 - б) определение целей, задач противоэпидемической деятельности, принятие управленческих решений о путях достижения целей;
 - в) планирование конкретных мероприятий, направленных на реализацию принятого решения;
 - г) определение исполнителей и сроков выполнения.
14. Преимущество программно-целевого планирования по сравнению с другими видами планов заключается:
- а) в ориентации на достижение конечного результата по конкретной проблеме;
 - б) создании специальной группы управления на этапах составления и реализации планов;
 - в) выделении специальных кадровых и материальных ресурсов для реализации плана;
 - в) возможности реализации в рамках существующей структуры управления.
15. Предпосылками к составлению целевых программ являются:
- а) наличие эффективных противоэпидемических мероприятий;
 - б) знание факторов риска развития заболеваемости;
 - в) наличие кадровых и материальных ресурсов для реализации планов;
 - г) эпидемиологическая, социальная и экономическая значимость болезней запланированных мероприятий.
16. Этапы функционально-отраслевого планирования:
- а) определение роли каждого подразделения противоэпидемической системы в проведении кардинальных мероприятий;
 - б) проведение ретроспективного эпидемиологического анализа с целью определения групп риска, времени риска, территорий риска и факторов риска;

- в) конкретизация мероприятий, установление сроков исполнения и оформление плана;
 - г) формулирование целей и задач для достижения конечного результата по определенной проблеме.
17. Предпосылками к составлению целевых программ являются:
- а) наличие эффективных противоэпидемических мероприятий;
 - б) знание факторов риска развития заболеваемости;
 - в) наличие кадровых и материальных ресурсов для реализации планов;
 - г) эпидемиологическая, социальная и экономическая значимость болезней.
18. Дайте характеристику консультативно-методической функции.
19. Дайте характеристику контрольной функции.
20. Дайте определение понятиям «эпидемиологический надзор» и «социально-гигиенический мониторинг».

Глава 8

Поиск доказательной информации. Базы данных

Цель занятия: сформировать у студента представление об основных принципах поиска и оценки доказательной информации, полученной в результате проведения эпидемиологических исследований.

Изучив тему, студенты должны знать:

- информационные системы в медицине;
- базы данных (БД): определение, классификацию;
- типы и особенности формулировки вопросов, возникающих при оценке эффективности профилактики и лечения;
- электронные источники доказательной информации; наполнение и характеристики конкретных БД, содержащих сведения по доказательной медицине;
- поисковые системы в БД; операторы булевой алгебры, используемые при поиске информации;
- стратегии формирования поискового запроса в различных поисковых системах и БД в зависимости от типа клинического вопроса;
- методологические фильтры.

Изучив тему, студенты должны уметь:

- проводить поиск доказательной информации по медицине в различных БД, предварительно определив вид и структуру эпидемиологических исследований, позволяющих получить доказательную информацию для решения конкретной практической задачи;
- применять соответствующие стратегии для поиска информации о результатах проведения РКИ, систематических обзоров, диагностических тестов, этиологических факторов, прогноза развития болезни, исходов лечения, профилактических программ с доказанной эффективностью;
- проводить поиск в базе MEDLINE с помощью фильтров методологии исследований Clinical Queries (клинические запросы);
- оценивать значимость информации для решения практической задачи.

Изучив тему, студенты должны владеть:

- методологией поиска доказательной информации.

САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЯМ

Вопросы для самоподготовки

1. Определение понятия «база данных».
2. Типы вопросов, возникающих при решении задач в медицинской практике.
3. Формулировка вопроса. Выделение в вопросе составных частей по формуле Пациенты (Популяция) — Вмешательство (Воздействие) — Сравнение — Исход ПВСИ (PICO).
4. Соответствие часто встречаемых типов практических вопросов в медицине определенным структурам эпидемиологических исследований.
5. Поисквые системы. Применение операторов булевой логики для поиска информации.
6. Источники доказательной информации.
7. Принципы работы с БД MEDLINE, размещенной на сайте www.pubmed.com. Использование фильтров поиска информации в зависимости от методологии исследования: Clinical Queries (клинические запросы) и Special Queries (специальные запросы).

Контроль самоподготовки

Выполните предложенные задания.

Задача 1. Найдите в БД MEDLINE, доступной на сайте www.pubmed.com, следующие статьи, посвященные вопросам эпидемиологических исследований и доказательной медицине:

1. Статью С.Л. Плавинского, опубликованную в журнале Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, в которой проводилось сравнение уровней общего холестерина плазмы крови и ХС ЛПВП среди жителей Санкт-Петербурга и Лейпцига.
2. Серию статей, опубликованных в Журнале американской медицинской ассоциации (JAMA), начиная с 1993 г. под названием «Руководства к использованию медицинской литературы» («Users' guides to the medical literature»).
3. Систематический обзор [Крейг (Craig) и соавт.] по оценке измерения у детей температуры тела в ушной раковине и прямой кишке, опубликованный в известном англоязычном журнале примерно в 2000 г.
4. Серию статей Дэвида Граймза и Кеннета Шульца (David A. Grimes и Kenneth F. Schulz), посвященных дизайну эпидемиологических исследований, опубликованных в 2002 г. в журнале Lancet.

5. Найдите максимальное число статей, написанных профессором Дэвидом Сакеттом (David Sackett), для которых предложены ссылки к полнотекстовому доступу.

Задача 2. Рак молочной железы — одна из наиболее актуальных проблем во всем мире. Ей посвящено большое число публикаций, включая систематические обзоры.

Задание. Воспользовавшись фильтрами Clinical Queries, размещенными на сайте www.pubmed.com, найдите не менее трех статей и обзоров (лучше систематических), посвященных следующим аспектам проблемы рака молочной железы:

- 1) этиологическим факторам;
- 2) оценке эффективности лечения;
- 3) диагностике;
- 4) прогнозу.

Информационный материал

Информационные системы

Базы данных (БД) — один из основных компонентов современных информационных систем. *Информационная система* — взаимосвязанная совокупность средств, методов и персонала, используемых для хранения, обработки и выдачи информации.

Цель любой информационной системы — обработка информации конкретной предметной области. Например, системы поддержки клинических решений. Обычно они представляют БД, которые объединяют электронные истории болезни со специальными инструментами: автоматическими напоминаниями или калькуляторами дозировки ЛС, предназначенными для использования клиницистами в процессе принятия решений. В основу этих систем должны быть положены научно обоснованные руководства по клинической практике или другие достоверные данные научных исследований.

Сегодня медицинские информационные системы — одна из приоритетных областей разработки программных средств во всем мире и остаются довольно трудоемкими по целому ряду причин:

- из-за множества факторов и сложностей их взаимодействия в процессе принятия медицинских решений;
- отсутствия стандартизации в терминологии, формате, шкалах измерения;

- высоких требований к параметрам компьютеров по скоростям доступа, объемам памяти, обработке графики.

БД можно определить как организованную совокупность взаимосвязанных данных, хранимых вместе, представленных на электронных носителях, предназначенных и пригодных для решения специальных задач с использованием средств вычислительной техники.

Особенности такой совокупности данных:

- достаточно большие объемы информации;
- максимально возможная компактность хранения данных;
- возможность извлечения из БД разнообразной информации в определенной предметной области;
- удобные для пользователя вид и форма извлекаемой информации;
- высокая скорость доступа к данным;
- надежность хранения информации и возможность предоставления санкционированного доступа к данным для отдельных пользователей;
- удобство и простота конструирования пользователем запросов, форм и отчетов для выборки данных.

Создание БД, поддержку и обеспечение доступа пользователей к ней осуществляют с помощью системы управления базами данных. Система управления базами данных — программное обеспечение для создания и редактирования баз данных, просмотра и поиска информации в них.

По технологии обработки и хранения данных БД могут быть централизованными и распределенными.

Централизованные БД по способу доступа делят:

- на БД с локальным доступом (данные и процедуры их обработки хранятся на одной машине);
- БД с удаленным (сетевым) доступом. Системы управления базами данных с удаленным доступом могут быть построены с использованием архитектур файл-сервер и клиент-сервер.

Архитектура файл-сервер. Принцип организации: одна машина выделена в качестве центральной (сервер файлов), на ней хранится централизованная БД. Остальные машины сети выполняют функции рабочих станций. Файлы БД в соответствии с пользовательскими запросами рабочих станций передаются на эти станции, где и обрабатываются. Производительность такой системы падает, если требуется интенсивный одновременный доступ

к одним и тем же данным. В настоящее время эту архитектуру считают устаревшей.

Архитектура клиент-сервер. Принцип организации: центральная машина (сервер БД) хранит централизованную БД и процедуры обработки. Клиент посылает запрос, он обрабатывается сервером, и данные, полученные по запросу, передаются клиенту.

Распределенная БД состоит из нескольких частей, хранимых на различных компьютерах вычислительной сети. Этот способ обработки подразумевает наличие нескольких серверов (обслуживающих компьютеров), на которых хранится перескакивающая или даже дублирующая информация. Для работы с такой БД применяют систему управления распределенными БД.

По исползуемой модели БД разделяют на иерархические, сетевые и реляционные.

Иерархическая модель БД состоит из объектов с указателями от родительских объектов к потомкам, соединяя вместе связанную информацию.

К основным понятиям *сетевой модели* БД относят: уровень, элемент (узел) и связь. Узел — совокупность атрибутов данных, описывающих некоторый объект. В сетевой структуре каждый элемент бывает связан с любым другим элементом. Сетевые БД подобны иерархическим, за исключением того, что в них имеются указатели в обоих направлениях, которые соединяют родственную информацию.

Реляционная модель (от англ. relation — отношение) БД ориентирована на организацию данных в виде двумерных таблиц. Для этих моделей характерны простота структуры данных, удобное для пользователя табличное представление. В реляционных БД используют язык Structured Query Language — язык структурированных запросов — универсальный язык, применяемый для создания, модификации и управления данными.

Сегодня БД — мощный инструмент совершенствования процессов оказания медицинской помощи. Появление в конце XX в. медицинских БД, доступных широкому кругу пользователей, позволило проводить быстрый поиск, анализ и обобщение информации о результатах эпидемиологических и других исследований и способствовало развитию подхода к оказанию медицинской помощи, получившему название «медицина, основанная на доказательствах» (научно-обоснованная медицинская практика).

Выбор стратегии поиска информации

Часто встречаемые типы вопросов в медицинской практике

Из множества вопросов, которые могут интересовать медицинских работников, можно отметить наиболее часто встречаемые, касающиеся клинических данных, симптомов заболевания, прогноза, профилактики, этиологии и причин заболевания, вреда и риска, диагностических тестов, дифференциальной диагностики, качества жизни, терапии, экономической эффективности 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 ставят, 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/вред/риск** — вопросы относительно взаимосвязей между болезнью и возможными ее причинами, включая вред и риск, связанный с различными вариантами лечения (ЛС, терапевтическими и диагностическими вмешательствами).

5. **Экономическая эффективность** — вопросы об экономической эффективности различных лечебных, профилактических и диагностических процедур.

Технологии доказательной медицины предполагают поиск информации в литературе и БД. 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 медицинским работникам определить четыре 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 четыре компонента определяют выбор методики эпидемиологических исследований, информацию о результатах которых можно использовать для решения практических задач в медицине.

Типы вопросов и соответствующий им дизайн эпидемиологических исследований

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 метаанализы, 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.
5. Экономическая эффективность — рандомизированные контролируемые испытания, систематические обзоры, модели анализа принятия решений.

Источники доказательной информации

Плюсы и минусы обычно доступных источников информации представлены в табл. 8.1.

Таблица 8.1. Наиболее доступные источники медицинской информации

Источник	Преимущества	Недостатки
Книги	Легкий доступ Глубина охвата Анализ Компактность Можно брать в библиотеке	Быстро устаревают Дороги Доступ к библиотекам бывает ограничен Требуется много времени для поиска и просмотра
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 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	Широкий обзор литературы В целом хорошее качество	Ограниченная глубина 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 Общение между группами	Пристрастность Приоритеты могут отличаться от ваших Недостаток времени

Продолжение табл. 8.1

Источник	Преимущества	Недостатки
World Wide Web	<p>Самые свежие данные</p> <p>Ценная/уникальная информация</p> <p>Профессиональная организация сети</p> <p>Полные тексты</p> <p>Доступ к информации со всего мира</p> <p>Круглосуточный доступ</p>	<p>Отсутствие центрального каталога — трудно найти информацию</p> <p>Отсутствие цензуры и редактирования</p> <p>Никаких гарантий качества и достоверности</p> <p>Требуется подключение к Интернету и минимальные навыки в области информационных технологий</p>
Электронная почта	<p>Быстрая передача информации</p> <p>Документы можно присоединять к сообщениям</p> <p>Частные сообщения могут быть зашифрованы</p>	<p>С прикрепленными файлами бывает трудно работать</p> <p>Спам</p> <p>Угроза заражения вирусами</p>
Списки рассылки	<p>Связь «один со многими»</p> <p>Определенная тематика</p> <p>Можно получать только еженедельные обзоры</p> <p>Доступен широкий диапазон мнений</p> <p>Очень недорогие средства распространения</p> <p>Могут быть открыты или закрыты для посторонних</p> <p>Возможен поиск или просмотр архивов</p>	<p>Количество сообщений может быть разным</p> <p>Ошибочные сведения рассылаются всем</p> <p>Трудно поддерживать обсуждение</p>
Библиографические БД	<p>Широкий набор индексируемых журналов</p> <p>Регулярное обновление</p> <p>Экономия времени</p> <p>Удобство пользования</p> <p>Свободный текстовый поиск</p> <p>Развитые инструменты поиска</p>	<p>Отсутствие полных текстов</p> <p>Отражает пристрастность публикаций</p> <p>Не всегда доступны</p> <p>Иногда неудобны в использовании</p> <p>Трудно получать иностранные статьи</p>

Окончание табл. 8.1

Источник	Преимущества	Недостатки
MEDLINE	Универсальность доступа Международный охват Индексация на основе тезауруса Поиск по типам публикаций Имеются фильтры качества	Уклон в пользу американских работ Избирательный подход к отбору журналов Плохая индексация
Кокрановская библиотека	Данные высококачественных исследований Международное сотрудничество Новейшая информация Хорошее структурирование информации Сокращает время поиска и оценки	Проблемы доступа Некоторые тематические области представлены недостаточно

С точки зрения представления и обобщения данных существуют разные виды первичных и вторичных ресурсов: журналы, книги, отчеты, руководства, БД. Перечень наиболее доступных электронных ресурсов приведен в табл. 8.2.

Таблица 8.2. Основные сведения по наиболее доступным электронным источникам медицинской информации

Источник	Содержание	URL
Журналы вторичной информации		
ACP Journal Club	Рефераты статей с комментариями экспертов	http://www.acpjc.org/shared/menu_about.html
Evidence-Based Medicine	Рефераты статей	http://ebm.bmjournals.com/
Evidence-Based Mental Health	Оригинальные и обзорные статьи по психиатрии	http://ebm.bmjournals.com/
Evidence-Based Nursing	Критические резюме статей с комментариями практикующих медицинских сестер	http://ebn.bmjournals.com

Продолжение табл. 8.2

Источник	Содержание	URL
Международный журнал медицинской практики	Структурированные рефераты ключевых, важных для практикующих врачей клинических и эпидемиологических исследований с комментариями	http://www.mediasphera.ru/mjtmp/mjtmp-mn.htm#
BMJ Updates	Рассылка информации о новых публикациях по интересующей специальности. Доступ к резюме статей с 2002 года	http://bmjupdates.mcmaster.ca/index.asp?choice=13
БД первичной информации		
MEDLINE	12 млн статей, опубликованных с 1966 года	http://www.pubmed.com
EMBASE	10 млн статей, опубликованных с 1974 года	http://www.embase.com/
БД вторичной информации		
Кокрановская библиотека (The Cochrane Library)	Содержит БД систематических обзоров; эффективности лечебных вмешательств; регистр контролируемых КИ; методологии обзоров	http://www.theCochraneLibrary.com
UpToDate	Официальная образовательная программа с восемью ведущими профессиональными медицинскими ассоциациями США	http://www.uptodate.com
Clinical Evidence	Материал для разработки клинических рекомендаций	http://www.clinicalevidence.com
Международные сотрудничества		
BEME Collaboration — Best Evidence Medical Education	Систематические обзоры в области медицинского образования	http://www.bemecollaboration.org/

Окончание табл. 8.2

Источник	Содержание	URL
Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre — EPPI-Centre	Социологические исследования	http://eppi.ioe.ac.uk/EPPIWeb/home.aspx
Campbell Collaboration (C2)	Систематические обзоры исследований, посвященных различным вмешательствам	http://www.campbellcollaboration.org/
Метапоисковые службы		
SUMSearch	Поиск в Merck Manual MEDLINE, практические руководства (Агентство по исследованиям и качеству медицинского обслуживания), реферативная БД обзоров по эффективности медицинских вмешательств	http://sumsearch.uthscsa.edu/
TRIP	Поиск по 75 сайтам, содержащим медицинскую информацию	http://www.tripdatabase.com/

Журналы вторичной информации

Существуют журналы, публикующие именно вторичную информацию — обзоры и резюме доказательных данных.

ACP Journal Club

URL: http://www.acpj.org/shared/menu_about.html

Основная цель службы American College of Physicians Journal Club состоит в том, чтобы выбирать из имеющейся биомедицинской литературы статьи с описаниями оригинальных исследований и систематические обзоры, которые необходимы для врачей, стремящихся использовать современные достижения медицины. Эти статьи обобщаются в виде рефератов и комментируются клиническими экспертами. Материалы для публикации тщательно отбирают более чем из 100 клинических журналов с использованием строгих критериев научного качества и последующей оценкой

пригодности для медицинской практики, выполняемой клиническими специалистами.

Evidence-Based Medicine

URL: <http://ebm.bmjournals.com/>

Это совместное издание BMJ Publishing Group и American College of Physicians выходит раз в два месяца и использует менее строгие критерии отбора, чем ACP Journal Club. EBM публикует рефераты, представляющие особый интерес по терапии, хирургии, педиатрии, акушерству и гинекологии. Этот журнал имеет сильный европейский уклон. Бесплатный доступ для развивающихся стран.

Evidence-Based Mental Health

URL: <http://ebmh.bmjournals.com/>

Цель издания Evidence-Based Mental Health состоит в том, чтобы информировать психиатров-клиницистов о важных и применимых в клинических условиях достижениях в области лечения (включая специфические вмешательства и системы обслуживания), диагностики, этиологии, прогнозирования и исследования результатов, улучшения качества, повышения квалификации и экономической оценки. Для этого сотрудники журнала отбирают оригинальные и обзорные статьи, результаты которых представляются наиболее точными и клинически полезными. Затем эти статьи обобщают в виде рефератов и дополняют комментариями экспертов-клиницистов. Бесплатный доступ для развивающихся стран.

Evidence-Based Nursing

URL: <http://ebn.bmjournals.com>

Ежеквартальный журнал, выпускаемый Королевским колледжем медицинского сестринского дела и BMJ Publishing. Чтобы помочь медицинским сестрам, он находит и оценивает высококачественные и клинически важные исследования, публикуя сжатые информативные критические резюме таких статей с комментариями практикующих медицинских сестер, способных определить место нового исследования в рамках данной области медицины. Бесплатный доступ для развивающихся стран.

Международный журнал медицинской практики (на русском языке)

URL: <http://www.mediasphera.ru/mjpm/mjpm-mn.htm#>

Журнал публикует структурированные рефераты ключевых, важных для практикующих врачей клинических и эпидемиологических исследований с комментариями, клинические рекомендации, статьи

по методологии проведения клинических и аналитических исследований, биомедицинской статистике. На сайте представлены полные тексты всех статей. Издание возобновлено.

BMJ Updates

URL: <http://bmjupdates.mcmaster.ca/index.asp?choice=13>

Этот бесплатный сервис — совместный проект BMJ Publishing Group и Университета МакМастер (Канада). Есть возможность подписаться на рассылку по электронной почте информации о новых лучших доказательных публикациях по интересующей вас клинической специальности. Служба также включает доступ к БД резюме таких статей с 2002 г.

Базы данных первичной информации

MEDLINE

URL: <http://www.pubmed.gov>

БД Национальной медицинской библиотеки США, содержащая библиографические описания статей и их рефераты (70% статей имеют рефераты). В настоящее время БД охватывает почти 4500 журналов, издаваемых в США и более чем в 70 других странах. MEDLINE включает описания 12 млн статей, опубликованных с 1966 г. по настоящее время. Новые записи добавляются еженедельно, всего 400 тыс. записей в год. Для каждой записи в MEDLINE создаются медицинские предметные рубрики (MeSH Terms) и типы публикаций (Publication Types) из словаря, контролируемого Национальной медицинской библиотекой США. Библиографические описания и рефераты MEDLINE образуют основу и доступны в составе БД Национальной медицинской библиотеки США PubMed, в которой можно проводить поиск через Интернет. MEDLINE содержит более 19 млн записей. Хотя сама БД не включает полных текстов статей, их можно найти по ссылке на другие сайты (где они представлены бесплатно или платно).

EMBASE

URL: <http://www.embase.com/>

База содержит информацию по биомедицине и фармацевтике, включая биологические науки, биохимию, клиническую медицину, судебную медицину, педиатрию, фармацию, фармакологию и лекарственную терапию, фармакоэкономику, психиатрию, здравоохранение, биомедицинскую инженерию и инструментарий, окружающую среду. Источники EMBASE — более чем 3800 журналов из 70 стран,

монографии, труды конференций, диссертации и отчеты. Поиск можно проводить по библиографической информации, индексируемым терминам, рефератам, химическим названиям, торговым названиям ЛС, названиям фирм-производителей ЛС, торговым названиям медицинских устройств, именам их производителей, молекулярным последовательностям.

Базы данных вторичной информации

Кокрановская библиотека — The Cochrane Library

URL: <http://www.thecochraneLibrary.com>

Библиотека содержит четыре БД:

- БД систематических обзоров;
- базу рефератов эффективности лечебных вмешательств;
- регистр контролируемых КИ;
- базу работ по методологии обзоров.

Кокрановская библиотека доступна в сети Интернет либо ее можно купить на CD. Библиотека формируется из систематических обзоров, составляемых участниками организации «Кокрановское сотрудничество». Каждый участник вручную проводит поиск определенного клинического журнала вплоть до его первого номера. Используя строгие методологические критерии, эти люди классифицируют каждую статью в соответствии с видом публикации (РКИ, другое контролируемое КИ, эпидемиологический обзор и т.д.) и готовят структурированные рефераты. Количественные данные в обзорах представлены в стандартном графическом виде, чтобы врач мог быстро и объективно их оценить.

Clinical Evidence

URL: <http://www.clinicalevidence.com>

Доказательная медицина. Бесплатный доступ для стран с развивающейся экономикой. Этот ресурс имеет ряд особенностей.

- Его содержание формируется исходя из вопросов, а не из наличия доказательных исследований. Здесь выявляют важные клинические вопросы, а уже затем ищут и обобщают лучшие из имеющихся доказательных данных для ответа на них.
- Постоянно обновляется (полный литературный поиск по каждой теме проводят каждые восемь месяцев).

Clinical Evidence специально не дает рекомендаций, а предоставляет материал для разработки клинических рекомендаций локального применения, для клиницистов и пациентов, стремящихся составить собственное представление об оптимальном курсе лечения.

В настоящее время этот ресурс публикуется на русском языке: <http://www.mediasphera.ru/clinicalevidence/>.

UpToDate

URL: <http://www.uptodate.com>

UpToDate — клинический информационный ресурс, который разработан сообществом из 3000 опытных клиницистов и предназначен для того, чтобы врачи могли прямо на рабочем месте получать краткие и конкретные ответы на клинические вопросы. Тематические разделы UpToDate обобщают опубликованные доказательства (включая Кокрановские обзоры) и предлагают практические рекомендации по лечению пациентов, что позволяет врачам:

- получать современную информацию по своей специальности;
- распознавать клинические признаки множества заболеваний и определять реальные возможности диагностики и лечения, в том числе эффективность, дозировки и сочетаемость медикаментов;
- вырабатывать оптимальные стратегии скрининга и профилактики. UpToDate — официальная образовательная программа, которую рекомендуют или готовят в сотрудничестве с восемью ведущими профессиональными медицинскими ассоциациями США.

Международные сотрудничества

BEME Collaboration — Best Evidence Medical Education

URL: <http://www.bemecollaboration.org/>

Сотрудничество в области развития доказательных подходов в медицинском образовании BEME Collaboration представляет объединение лиц и учреждений, задача которых — развитие доказательных подходов в медицинском образовании. Способы решения этой задачи: распространение информации, позволяющей медицинским преподавателям, учреждениям и всем, кто причастен к медицинскому образованию, принимать решения, опираясь на самые достоверные научные данные; подготовка систематических обзоров медицинского образования, отражающих наиболее достоверные данные и отвечающих потребностям пользователя; культивирование доказательных подходов в медицинском образовании среди преподавателей, учреждений и ведомств. Ряд тематических групп BEME находятся на заключительном этапе подготовки своих докладов.

Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre — EPPI-Centre

URL: <http://eppi.ioe.ac.uk/cms/>

Информационно-координационный центр доказательных данных в области политики и практики — EPPI-Центр. EPPI-Центр входит в состав Отделения социологических исследований Института образования Лондонского университета. EPPI-Центр был учрежден в 1993 г. для реализации систематического подхода к организации и анализу социальных вмешательств на основе доказательных данных. Деятельность и публикации Центра направлены на привлечение ответственных руководителей, практических работников и потребителей услуг здравоохранения и образования к обсуждению путей повышения актуальности проводимых исследований и способов применения их результатов. EPPI-Центр — официальный партнер организации Campbell Collaboration (Кэмпбелловское сотрудничество), а с 1996 г. участвует в совместном руководстве Кокрановской группой по пропаганде здорового образа жизни и охране здоровья населения (Cochrane Health Promotion & Public Health Field).

Campbell Collaboration (C2)

URL: <http://www.campbellcollaboration.org/>

Кэмпбелловское сотрудничество — международная некоммерческая организация, которая ставит перед собой цель помочь людям в принятии компетентных решений, касающихся вмешательств в социальной, поведенческой и образовательной сферах. Задачи C2 — подготовка, сопровождение и распространение систематических обзоров исследований, посвященных различным вмешательствам. На основе результатов исследований C2 подготавливает резюме и выпускает электронные брошюры с обзорами и отчетами, предназначенные для ответственных руководителей, практических работников, исследователей и населения. Сайт организации открывает доступ к двум бесплатным БД: C2 SPECTR (Регистр социальных, психологических, педагогических и криминологических исследований) и C2 RIPE (Регистр оценки вмешательств и политики). БД C2 RIPE содержит обзоры и связанные с ними документы, представляющие интерес для исследователей, ответственных руководителей, практических работников и населения.

Для поиска информации по доказательной медицине существуют специальные инструменты поиска:

SUMSearch

URL: <http://sumsearch.uthscsa.edu/>

«Метапоисковая служба», которая ведет поиск в следующих ресурсах:

- учебники и руководства; по умолчанию используется руководство Merck Manual;
- MEDLINE — поиск обзорных и редакционных статей из общих журналов высокого качества, которые предоставляют полнотекстовый доступ;
- National Guideline Clearinghouse — практические руководства Агентства по исследованиям и качеству медицинского обслуживания США;
- реферативная БД обзоров по эффективности медицинских вмешательств;
- MEDLINE — поиск оригинальных исследований.

Для поиска в SUMSearch можно использовать следующие фильтры: Intervention, Prognosis, Diagnosis, Etiology/causation, Physical findings, Screening/Prevention, Adverse treatment effects

TRIP

URL: <http://www.tripdatabase.com/>

БД TRIP обеспечивает поиск по 75 сайтам, содержащим медицинскую информацию высокого качества. TRIP предоставляет прямой гипертекстовый доступ к крупнейшему собранию научно обоснованных материалов в сети, а также к онлайн-статьям из таких ведущих журналов, как BMJ, JAMA, NEJM и др. Ежемесячно в базу добавляется около 300–400 статей.

Основы поиска доказательной информации в БД (на примере поиска в БД MEDLINE, размещенной на сайте www.PubMed.com)

Информационный поиск в области доказательной медицины требует системного подхода. Для успешного поиска необходимой информации по вопросам доказательной медицины большое значение имеют выбор соответствующих БД и применение оптимальной методологии поиска (использование рубрикации, поиск в определенных полях БД). Однако даже при самом тщательном и квалифицированном поиске не всегда удается найти необходимую информацию о проведенных КИ, например из-за некачественного индексирования или нежелания фирм-спонсоров публиковать отрицательные результаты КИ. По этой причине при поиске доказательной информации компьютерный отбор необходимо дополнять другими методами поиска:

ручным поиском информации о КИ, описание которых отсутствует в электронных БД; изучением списков литературы в найденных статьях; запросами исследователям и производителям ЛС.

Булева логика

Для проведения поиска в большинстве электронных БД необходимо использовать операторы булевой логики (Джордж Буль — английский математик — 1815–1864): AND, OR, NOT.

В большинстве БД операторы булевой логики следует вводить верхнем регистре.

Оператор AND (и) обозначает, что будут найдены статьи, содержащие оба термина. Например, при поиске статей по лапароскопической холецистэктомии вам надо написать запрос: «laparoscopic AND cholecystectomy».

Оператор OR (или) — когда нужно подобрать статьи, содержащие и один, и второй (логически) связанные термины. Например, необходимо подобрать статьи о применении холецистэктомии и холецистостомии, т.е. все статьи, в которых содержится первый или второй термин. Запрос будет выглядеть следующим образом: «cholecystectomy OR cholecystostomy».

Оператор NOT (не) — когда надо исключить заведомо ненужные темы. Например, вы ищите информацию о лапароскопической холецистэктомии, но вам нужно исключить все статьи о традиционной (лапаротомной) холецистэктомии. Запрос будет выглядеть так: «laparoscopic AND cholecystectomy NOT laparotomy».

Поля баз данных

Поиск в БД можно проводить в конкретном поле. Часто для поиска достаточно только внести термин и указать поле поиска при помощи соответствующего суффикса: год публикации, место публикации, поиск по авторам и т.д. Для обозначения полей существуют суффиксы (аббревиатуры), которые используют при построении поисковых запросов. Синтаксис суффиксов в поисковых системах может быть разным. Например, на сайте PubMed суффиксы следует вводить в квадратных скобках. Обычно на носителе или на сайте, где предоставляется доступ к MEDLINE, дается подсказка (ссылка) на полный перечень полей. На сайте PubMed дается ссылка на файл помощи, с которым нужно ознакомиться перед началом работы с этим сайтом (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bookres.fcgi/help/pubmed/pubmedhelp.pdf>).

Поле «Авторы» — [au]. Например, вам необходимы все статьи под авторством David S.A. Запрос будет выглядеть так: David SA[au]. Или

все статьи о лапароскопической холецистэктомии под авторством David S.A. — laparoscopic cholecystectomy.me AND David SA[au].

Поле [so]. Ограничение области поиска по месту публикации. Чтобы ограничить перечень изданий, на которые будут выдаваться ссылки при поиске, можно написать в запросе краткие обозначения соответствующих изданий. Например, если вы хотите найти все статьи о лапароскопической холецистэктомии в журнале Клиническая медицина, необходимо сформировать следующий запрос: laparoscopic cholecystectomy [mh] AND (Klin-MedMosk) [so]. Где so — суффикс поля краткого названия журнала.

Поле [sb] (subset) — фильтры подмножеств журналов, предметных областей, типов публикаций. Предлагается три основных подмножества журналов: AIM — область примерно 120 ведущих журналов мира, перечисленных в списке Abridged Index Medicus; Nursing — область библиографического справочника International Nursing Index (сестринское дело); Dental — стоматология — Index to Dental Literature.

Чтобы сформировать запрос о поиске информации о лапароскопической холецистэктомии в основных журналах, нужно написать: laparoscopic cholecystectomy [mh] AND AIM [sb].

Предметные области представлены в табл. 8.3.

Таблица 8.3. Предметные области в MEDLINE, для которых встроены специальные фильтры поиска

Название области	Перевод	Формулировка запроса
AIDS	СПИД	aids[sb]
Bioethics	Биоэтика	bioethics[sb]
Cancer	Рак	cancer[sb]
Complementary Medicine	Альтернативная медицина	cam[sb]
History of Medicine	История медицины	history[sb]
Space Life Sciences	Космическая медицина	space[sb]
Systematic Reviews	Систематические обзоры	systematic[sb]
Toxicology	Токсикология	tox[sb]

Поля [ti] (название) и [jn] (журнал). Если вы знаете название статьи (или приблизительное название) и, возможно, журнал, в котором она была опубликована, можно использовать ключи поиска по названию или журналу. Другие поля БД MEDLINE представлены в табл. 8.4.

Таблица 8.4. Основные поля БД MEDLINE

Поле	Содержание	Пример
[ab]	Реферат (абстракт)	measles[ab]
[ad]	Адрес авторов	St. petersburg[ad]
[ai]	Признак наличия реферата (содержит строку ab, если в записи есть реферат), никогда не выводится	asthma[ai]
[aid]	Идентификационный номер издателя Встречают два варианта — PII (controlled publisher identifier) и DOI (Digital Object Identifier)	S0140673699071482[aid]
[lau]	Первый автор	wong[lau]
[au]	Автор	wong[au]
[fau]	Полное имя автора	wong julia s[fau]
[lastau]	Последний автор. Руководителей проектов нередко упоминают в конце списка	marsh[lastau]
[dp]	Дата публикации в формате: YYYY/MM/DD	1998/03/15[dp]
[edat]	Дата поступления публикации в PubMed	1997/10/06[edat]
[gr]	Номер контракта или гранта	ca101211[gr]
[issn]	Номер ISSN	0140–6736[issn]
[jn]	Название журнала	lancet[jn]
[la]	Язык публикации. Указывают первые три буквы названия языка за некоторыми исключениями (японский -jpn [la]). Содержит, кроме названия языка, фразу NON ENGLISH, если язык публикации отличается от английского	chi[la]
[mh]	Это поле содержит списки ключевых слов MeSH, характеризующих данную публикацию, что позволяет найти ссылки, относящиеся к нужной теме, даже если она не упоминается в реферате или названии	aromatherapy[mh]
[mhda]	Дата присвоения индексов MeSH	1997/12/18[mhda]
[ot]	Другой индексный термин, если статья проиндексирована в системе ключевых слов, отличающейся от MeSH	demographic factors[ot]

Окончание табл. 8.4

Поле	Содержание	Пример
[ps]	Имя собственное в качестве названия	nightingale f[ps]
[pt]	Тип публикации, например journal article	review[pt]
[rn]	Регистрационный номер CAS или EC	1-5-20-4[rn]
[sb]	Фильтры выбранных областей	systematic[sb]
[sh]	Подрубрики MeSH, их использование описано ниже	toxicity[sh] dh [sh] = diet therapy [sh]
[si]	Вторичный источник данных — ссылка на одну или несколько международных БД, например HDB — Hybridoma Data Bank	genbank/af001892 [si]
[so]	Выходные данные	1999 aug[so]
[tg]	Дополнительные признаки статьи, например Case Report — описание случая	case report[tg]
[ti]	Заголовок или его перевод на английский язык	common cold[ti]
[tiab]	Слово в заголовке и/или реферат	common cold[tiab]
[tt]	Оригинальный заголовок (если содержит перевод на английский язык). Название русскоязычных статей в транслите	problema[tt]
[tw]	Слово в названии или аннотации	asthma[tw]
[pmid]	Код обновления PMID. Если он известен, то это самый быстрый способ найти ссылку	10703801[pmid]

Использование предметных рубрик системы индексации MeSH при поиске статей в базе данных MEDLINE

MeSH — medical subject heading (медицинские предметные рубрики) — список терминов (ключевых слов), с помощью которых индексируются статьи в БД MEDLINE. Подбор MeSH-термина или терминов можно сделать в два этапа. На первом этапе эмпирически подобрать термин, а затем в тех статьях, которые вам подходят, выбрать ключевые слова и использовать их в дальнейшем поиске. На втором этапе на сайте PubMed можно выбрать ссылку на базу ключевых слов MeSH и просмотреть иерархическое расположение термина и его подрубрики.

Чтобы использовать ключевые слова (MeSH), необходимо создать запрос по типу «ключевое слово из списка MeSH». Например, если вы ищете информацию о лапароскопической холецистэктомии, то ключевое слово — laparoscopic cholecystectomy, и запрос будет выглядеть следующим образом: laparoscopic cholecystectomy [mh].

Символ «*» в MEDLINE (PubMed)

Символ «*» используют в двух вариантах.

Для поиска всех возможных окончаний слова число вариантов ограничивается первыми найденными 600. Например, вариант «epidemiol*» уже дает более 410 вариантов, а при поиске «epid*» вариантов слова более 600.

В базе терминов MeSH символ «*» в начале слова означает, что данный термин описывает основное содержание статьи. Запрос «*epidemiology [mh]» означает поиск статей, где главная тема эпидемиология.

Суффиксы подрубрик MeSH

Один из способов конкретизировать поиск — подрубрики системы MeSH, это дополнительная настройка системы индексирования в MEDLINE. При помощи подрубрик статьи в MEDLINE в зависимости от MeSH-термина могут быть классифицированы на этиологию, профилактику, лечение, побочные эффекты. Наиболее полезные подрубрики представлены в табл. 8.5.

Таблица 8.5. Наиболее часто применяемые подрубрики MeSH

Суффикс	Значение	Пример
/ae	Побочные эффекты	thalidomide/ae
/co	Осложнения	measles/co
/ct	Противопоказания	propranolol/ct
/di	Диагноз	glioma/di
/dt	Лекарственная терапия	depression/dt
/ed	Образование	asthma/ed
/ep	Эпидемиология	poliomyelitis/ep
/hi	История	mastectomy/hi
/nu	Сестринское дело	cerebral palsy/nu
/og	Организация/управление	health service/og
/pc	Профилактика и контроль	influenza/pc
/px	Психология	diabetes/px
/th	Терапия	hypertension/th
/tu	Терапевтическое использование (препарата)	aspirin/tu

Обратите внимание, что подрубрика /th относится к немедикаментозному лечению заболеваний, а подрубрика /dt означает лекарственную терапию. Подрубрику /tu используют исключительно для ЛС, она означает терапевтическое применение чего-либо. Подрубрику /rx используют для непсихических заболеваний, как в этом примере — diabetes/rx = психология диабета.

Типы вопросов и стратегии поиска

Эффективный поиск в MEDLINE предполагает сочетание поиска по медицинским предметным рубрикам (ключевым словам) с поиском по словам из текста (слова, содержащиеся в названии и реферате статьи), только таким образом можно выбрать все публикации по интересующей теме.

Следующие простейшие варианты запросов в комбинации с ключевыми словами, например MeSH-терминами, могут быть применены для следующих эпидемиологических исследований в области изучения:

- этиологии: Risk [tw];
- диагностики: Sensitivity and specificity [mh];
- прогноза: Cohort Studies [mh];
- лечения: Clinical Trial [pt].

Ниже представлены более эффективные стратегии поиска в PubMed MEDLINE в зависимости от типа вопроса.

Лечение

Чтобы найти статьи по терапии:

- введите название болезни (термин MeSH);
- выберите подрубрики /th (therapy — терапия), /dt (drug therapy — лекарственная терапия), /pc (prevention and control — профилактика и контроль);
- введите название воздействия (название ЛС) (термин MeSH);
- выберите подрубрику /tu (therapeutic use — терапевтическое применение);
- объедините результаты этих двух поисков оператором AND.

Диагностические исследования

Самый быстрый и эффективный путь поиска достоверных статей по диагностике состоит в том, чтобы в базе MeSH:

- ввести диагноз и использовать соответствующий термин MeSH;

- ввести название диагностического теста;
- соединить результаты первого и второго списков AND;
- затем объединить их с MeSH-рубрикой Sensitivity и Specificity (AND).

Можно также присоединить (AND) к результатам рубрику MeSH «double-blind method» (двойной слепой метод). Это ограничит ваш поиск исследованиями, использующими двойной слепой метод контроля, который наиболее надежен.

Прогностические исследования

Эффективный механизм поиска прогностических исследований — соответствующая рубрика Prognosis в MeSH.

Как правило, лучшая схема исследования для ответа на вопросы о прогнозах — когортное исследование. Лучший способ поиска таких исследований — использование рубрики MeSH Cohort Studies.

Учитывая эти факторы, хорошая стратегия поиска исследований по прогнозам — расширенный поиск по рубрикам Prognosis и Cohort Studies и объединение расширенного поиска по рубрике Prognosis и расширенного поиска по рубрике Cohort Studies с помощью оператора OR. В зависимости от типа интересующего вас прогноза для поиска можно использовать и другие термины (рубрики MeSH), например: Mortality — смертность, Morbidity — заболеваемость, Risk — риск.

Исследования факторов риска

Наиболее тесно связана с исследованиями вопросов вреда и этиологии MeSH-рубрика Risk. В таких исследованиях почти всегда применяют метод когортных исследований (Cohort Study). Это означает, что наилучшая простая стратегия поиска в том, чтобы провести его с вашей темой по рубрикам Risk, Cohort Study и затем объединить результаты, используя оператор OR.

Clinical Queries

Клинические запросы — фильтры методологии эпидемиологических исследований

На сайте PubMed расположена встроенная система фильтров Clinical Queries (рис. 8.1), разработанная на основе определенных стратегий и позволяющая проводить поиск исследований по этиологии, лечению, диагностике, прогнозу, а также клинических рекомендаций.

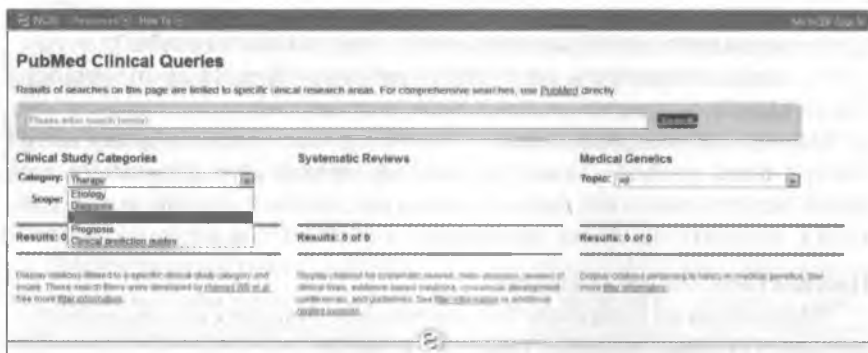


Рис. 8.1. Интерфейс системы фильтров Clinical Queries на сайте PubMed

Чтобы воспользоваться системой фильтров, необходимо указать один или несколько терминов, связанных операторами булевой логики, затем выбрать категорию и отметить расширенный (чувствительный) или узкий (специфичный) поиск.

РАБОТА НА ЗАНЯТИИ

Вопросы для отработки на практическом занятии

1. Информационные системы в медицине и место в них БД.
2. Особенности поиска в различных БД, содержащих сведения по доказательной медицине (задачи 1, 2).
3. Стратегии поискового запроса в зависимости от типа клинического вопроса (задачи 1, 2).
4. Чувствительность и специфичность поиска при использовании методологических фильтров на сайте PubMed (задача 2).
5. Использование найденной информации для принятия практических решений (задачи 1, 2).

Ситуационные задачи

Задача 1. Найдите доказательную информацию для ответа на представленные ниже вопросы, выполнив следующую последовательность действий:

- определите тип представленного вопроса;
- сделайте анализ вопроса по формуле ПВСИ (PICO);

- определите наиболее пригодный дизайн эпидемиологического исследования; позволяющий получить ответ на поставленный вопрос;
 - найдите в БД MEDLINE набор из трех статей, дающих ответ на данный вопрос;
 - проведите аналогичный поиск в Кокрановской библиотеке, отдавая предпочтения систематическим обзорам.
1. Разумно ли использовать антидепрессанты для профилактики депрессии в послеродовой период?
 2. Влияют ли аборт на риск возникновения рака молочной железы?
 3. Эффективно и безопасно ли внутривенное введение иммуноглобулина для лечения болезни Кавасаки у детей?
 4. Обусловлена ли высокая заболеваемость ишемической болезнью сердца в этнических группах Азии различиями в уровне инсулина?
 5. Какие факторы связаны с риском развития ожирения у детей?
 6. Следует ли применять ПЦР-тест для скрининга хламидиоза у молодых людей, ведущих активную половую жизнь?
 7. Эффективно ли применение вакцины БЦЖ для иммунотерапии туберкулеза?
 8. Эффективно ли использование плацебо для лечения психиатрических больных?
 9. Насколько точно выявляет компьютерная томография аневризмы головного мозга.
 10. Следует ли применять гипербарическую оксигенацию при лечении ишемического инсульта?
 11. Снижает ли назначение витамина Е риск смерти недоношенных детей?
 12. Следует ли назначать нистатин как профилактическое и лечебное средство для терапии больных с тяжелыми иммунодефицитами?
 13. Как изменяется вероятность смерти от всех причин при отказе от курения у лиц с коронарной болезнью сердца.
 14. Насколько точно можно пересказать преждевременное начало родов, основываясь на результатах цервиковагинального теста на фибриноэктин?
 15. Какова точность гистероскопии для диагностики гиперплазии и рака эндометрия?

Задача 2. Используя возможность чувствительного поиска фильтров Clinical Queries, размещенных на сайте www.pubmed.com, найдите не менее 4 статей, посвященных исследованию:

- факторов риска;
- эффективности профилактических вмешательств и ЛС при следующих нозологических формах:
 - раке предстательной железы;
 - раке пищевода;
 - синдроме хронической усталости;
 - алопеции;
 - аневризме левого желудочка сердца;
 - болезни Кавасаки;
 - болезни Меньера.

Эталоны ответов к задачам на самоподготовку

Задача 1. Данную статью легко найти по названию городов, где проводились исследования «St. Petersburg» или «Petersburg» и «Leipzig» (названия можно посмотреть в словарях).

Вводим в окно поиска: Petersburg AND Leipzig. Выпадет несколько статей, в том числе нужная нам.

Названия городов указаны в заголовке статьи, если добавить к названию городов суффикс [ti] — поиск только в заголовке: Petersburg[ti] AND Leipzig[ti], то сразу выпадет нужная статья:

Plavinski SL, Plavinskaya SI, Richter V, Rassoul F, Schilow W, Klimov AN. The total and HDL-cholesterol levels in populations of St. Petersburg (Russia) and Leipzig (Germany). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1999 Aug;9(4):184–91. PMID: 10614060

В строке поиска наберите: «Users' guides to the medical literature». Далее перейдите в раздел «Limits», выберите журнал «JAMA». Введите временное ограничение с 1992 по 2003 г. и запустите поиск. Будет получен список из нужных публикаций руководства (разделы с I по XXV).

Поиск статьи можно выполнить по следующему алгоритму: в строке поиска наберите термины: ear AND rectal AND children. В результате данного запроса будут найдены около восьмидесяти статей, среди которых будет нужная. Чтобы найти именно эту статью, следует задать ограниченный поиск. Сначала необходимо перейти в раздел «Limits», здесь внизу станицы найдите раздел «Tag terms» (рис. 8.2) и выберите поле «First Author» (первый автор) (рис. 8.3).

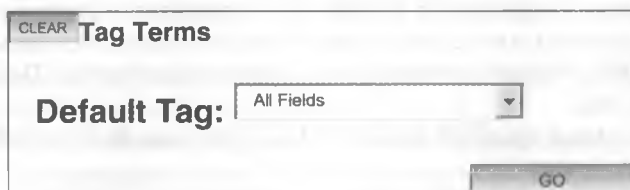


Рис. 8.2. Поле «Выбрать поле»

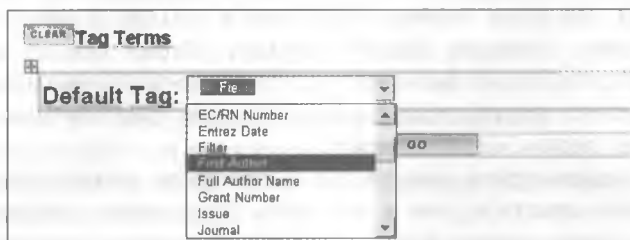


Рис. 8.3. Поле «Первый автор»

Далее очистите строку поиска и укажите имя автора — Craig. В разделе «Pubicational type» (тип публикации) выберите — «review» (обзор), укажите временной интервал с 1995 по 2005 г. (расширенный, поскольку год публикации точно неизвестен). Далее перейдите в раздел «History», здесь сохраняются текущие поисковые запросы под отдельными номерами. Нужно уточнить номер интересующих запросов.

Нас интересуют поисковые запросы:

- #... Search Ear AND rectum AND children
- #... Search Craig Field: First Author, Limits: Review
- Теперь комбинируем эти запросы с помощью оператора AND:
- #... AND #...

Будет получена статья:

Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, Williamson PR, Smyth RL. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet*. 2002 Aug 24; 360 (9333) : 603–9. Review. PMID: 12241932

Перейдите в «Limits» и выберите журнал «Lancet»; введите авторов: Grimes DA, Schulz KF. Укажите интервал дат публикации с 2001 по 2003 г. Получим одиннадцать статей.

В «Limits» необходимо найти все варианты написания имени автора и добавить их в строку поиска при помощи оператора булевой логики «OR». Можно использовать контекстное меню. Поиск будет выглядеть так:

Sackett, David L[au] OR Sackett DL[au] OR Sackett D[au] OR Sackett, David[au]

Затем нужно ограничить поиск полнотекстовыми статьями (в »Limits» отметьте «Links to free full text») и получить около 100 статей.

Задача 2. На сайте PubMed перейдите к ссылке «Clinical Queries». В окно поиска фильтра (Search) введите «Breast cancer» (рис. 8.4). Затем последовательно выберите ту или иную методологию исследований, оставив используемый по умолчанию специфичный (узкий) тип поиска (narrow, specific search).

Далее просмотрите найденное и отберите интересующие статьи. Следует отметить, что в основном окне поиска высвечивается стратегия, используемая фильтром. Для ее уточнения можно также

PubMed Clinical Queries

Results of searches on this page are limited to specific clinical research areas. For comprehensive searches, use PubMed

Breast cancer

Clinical Study Categories

Category: [in]

Scope: [in]

Results: 5 of 6480

Sorafenib in Combination With Capecitabine: An Oral Regimen for Patients With HER2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [J Clin Oncol 2012]

Effects of a pre-visit educational website on information recall and needs fulfillment in breast cancer genetic counseling: a randomized controlled trial [Breast Cancer Res 2012]

Alternative and complementary therapies for the menopause [Menopause Int 2012]

SHT 3 antagonists for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in breast surgery: A meta-analysis [J Postgrad Med 2012]

Improving cancer screening among women with mobility impairments: randomized controlled trial of a participatory workshop intervention [Am J Health Promot 2012]

See all (6480)

Systematic Reviews

Results: 6 of 4188

Endocrine resistance in breast cancer: molecular pathways and rational development of targeted therapies [Future Oncol 2012]

Evaluation of MVA-ST4 as a novel immunotherapeutic vaccine in colorectal, renal and prostate cancer [Future Oncol 2012]

Bevacizumab is an active agent for recurrent high-grade glioma: but do we need randomized controlled trials? [Anticancer Drugs 2012]

Reliability, validity and feasibility of quality of life instruments for adult patients with cancer undergoing chemotherapy: result from a systematic review [Int J Evid Based Healthc 2012]

Reasons for and against participation in studies of medicinal therapies for women with breast cancer: a debate [BMC Med Res Methodol 2012]

See all (4188)

Display citations filtered to a specific clinical study category and scope. These search filters were developed by Hamish RB et al. See more filter information

Display citations for systematic reviews, meta-analyses, reviews of clinical trials, evidence-based medicine, consensus development conferences, and guidelines. See filter information or additional related sources

Рис. 8.4. Поиск с помощью фильтров Clinical Queries

нажать на кнопку «Details» и посмотреть, как выглядит используемый запрос.

Для поиска обзоров воспользуйтесь «Limits» и, например, в «Publication type» выберите «review».

Для поиска систематических обзоров можно воспользоваться соответствующим фильтром. Нужно скопировать запрос по одному из типов исследований из основного окна поиска, затем перейти в «Clinical Queries» и вставить скопированный запрос в окно поиска фильтра или добавить к поиску AND systematic [sb] (то же самое добавляет и фильтр).

Итоговый контроль знаний

Выполните следующую последовательность действий.

1. Сформулируйте один вопрос по любой по теме, которая вас интересует (или может стать темой для систематического обзора стандартной практики).
2. Разбейте его на максимальное (из 4 возможных) число ПВСИ (PICO) составляющих.
3. Определите тип своего вопроса.
4. Определите тип эпидемиологического исследования, которое позволит найти ответ на этот вопрос.
5. Назовите 5 зарубежных или отечественных периодических изданий, публикующих первичную медицинскую информацию.
6. Назовите 5 источников медицинской информации, публикующих вторичные материалы (резюме РКИ и систематических обзоров, систематические обзоры).
7. Укажите достоинства и недостатки следующих источников медицинской информации:
 - журналов первичной информации;
 - журналов вторичной информации;
 - списков рассылок;
 - Кокрановской библиотеки;
 - MEDLINE;
 - World Wide Web.
8. Перечислите основные возможности поиска в PubMed.
9. Укажите принципы поиска научных статей в системе Clinical Queries на сайте PubMed MEDLINE.

Глава 9

Доказательная медицина. Систематические обзоры. Метаанализ

Цель занятия: ознакомиться с основами научно-обоснованной (доказательной) медицины и освоить принципы составления систематических обзоров.

Изучив тему, **студенты должны знать:**

- определение и основные особенности (преимущества) доказательной медицины;
- предпосылки возникновения доказательной медицины;
- сферы применения доказательной медицины;
- направления поиска доказательной информации в основных базах данных;
- принципы деятельности Кокрановского сотрудничества и Кокрановской электронной библиотеки;
- основные разделы Кокрановской библиотеки;
- определение и основную характеристику систематических обзоров;
- отличия систематических обзоров от обзоров литературы;
- возможности и ограничения систематических обзоров;
- основные этапы составления систематического обзора;
- принципы отбора исследований для систематических обзоров;
- понятие метаанализа;
- основные типы проведения метаанализа;
- способы представления результатов метаанализа.

Изучив тему, **студенты должны уметь:**

- давать оценку результатам исследований, полученных в практике метаанализа;
- использовать принципы составления систематических обзоров при обобщении данных литературы.

Изучив тему, **студенты должны владеть:**

- критериями отбора эпидемиологических исследований для составления систематических обзоров.

САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЮ

В процессе подготовки к занятию студенты самостоятельно изучают рекомендованную литературу и приведенный в главе информационный материал.

Вопросы для самоподготовки

1. Определение и основные особенности (преимущества) доказательной медицины.
2. Направления поиска доказательной информации в основных базах данных.
3. Принципы деятельности Кокрановского сотрудничества и Кокрановской электронной библиотеки.
4. Определение и основная характеристика систематических обзоров:
 - зачем они нужны;
 - как их делают;
 - где их найти;
 - кто их использует;
 - что их результаты означают для врача и пациента?
5. Понятие и основные типы метаанализа.

Контроль самоподготовки

Ответьте на вопросы и выполните представленные задания.

1. Назовите основные сферы применения доказательной медицины.
2. Систематический обзор — это структурированный процесс, включающий...
3. Преимущества систематических обзоров и синтетического подхода к анализу результатов исследований заключаются...
4. Метаанализом называют...
5. Цель метаанализа...
6. Перечислите основные принципы деятельности Кокрановского сотрудничества.
7. Метаанализ часто используют для обобщения результатов различных испытаний определенного лечения или другого вмешательства (диагностического или профилактического). Можете ли вы назвать другие виды исследований, которые могли бы стать предметом метаанализа?

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Доказательная медицина (evidence-based medicine) — раздел медицины, основанный на доказательствах, предполагающий поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств для использования в интересах больных (*Evidence Based Medicine Working Group*, 1993). Термин «*evidence-based medicine*» впервые был предложен в 1990 г. группой канадских ученых из Университета МакМастер в Торонто. В буквальном переводе: «медицина, основанная на фактах» или, что более точно отражает значение термина, «научно-обоснованная медицинская практика» или «научно-доказательная медицина». Доказательная медицина — это новый подход, направление или технология сбора, анализа, обобщения и интерпретации научной информации. Предусматривает добросовестное, объяснимое и основанное на здравом смысле использование наилучших современных достижений для лечения каждого пациента.

Основная цель внедрения принципов доказательной медицины в практику здравоохранения — оптимизация качества оказания медицинской помощи с точки зрения безопасности, эффективности, стоимости и других значимых факторов. В научно обоснованной медицине принятие решений опирается только на достоверные факты. Достоверный факт — это надежное и объективное подтверждение принципа или процедуры. При рассмотрении результатов исследования как достоверного факта особое внимание необходимо обращать на качество исследования, которое во многом зависит от заранее определенного плана, схемы исследования. Корректная схема (структура) исследования позволяет свести к минимуму предвзятость и получить объективные результаты. Основной акцент при этом делается не на интуицию или общепринятую практику, а на беспристрастную объективную оценку научного факта. В связи с этим огромное значение приобретают стандарты качества информации и ее критическая оценка. Многие врачи полагают, что они в своей практике ориентируются на реальные научные факты. В действительности большинство клиницистов, принимая решения, полагаются на интуицию или общепринятую практику. Не зная принципов отбора и не имея некоторых основных навыков, качественную информацию отобрать трудно. От того, насколько убедительны научные данные в отношении клинической и стоимостной эффективности, зависит правильность размещения финансовых средств. Естественно, что наиболее эффективно направлять эти ресурсы на развитие методов

профилактики, диагностики и лечения, практическая польза которых подтверждена исследованиями, удовлетворяющими критериям научно-обоснованной медицинской практики. Именно доказательная медицина способствует решению проблемы сравнения, стандарта в оценке результатов лечения, профилактики, диагностики, принятия клинических и управленческих решений.

Кому и зачем это нужно?

Ни один практический врач не обладает достаточным опытом, позволяющим свободно ориентироваться во всем многообразии клинических ситуаций. Можно полагаться на мнения экспертов, авторитетные руководства и справочники, однако это не всегда надежно из-за эффекта запаздывания, ведь перспективные терапевтические методы внедряют в практику спустя значительное время после получения доказательств их эффективности. С другой стороны, информация в учебниках, руководствах и справочниках зачастую устаревает еще до их публикации, а возраст проводящего лечение опытного врача отрицательно коррелирует с эффективностью лечения. Эти заключения были получены с помощью основного статистического инструмента доказательной медицины — метаанализа.

Основные тенденции развития биомедицинских наук определяют следующие факторы:

- глобализация информационных процессов;
- большое количество проводимых биомедицинских исследований;
- широкий спектр лекарственных средств на фармацевтических рынках;
- увеличение потока медицинской информации (издается около 40 000 биомедицинских журналов, публикующих примерно 2 млн статей ежегодно);
- остро стоит проблема рационального расходования средств в системе здравоохранения.

Эти основные тенденции определяют следующие потребности практической медицины:

- необходимость критической оценки информации, предназначенной для практических врачей и руководителей здравоохранения;
- выбор системных подходов для принятия лечебных, диагностических, управленческих решений в медицине.

Следовательно, существует необходимость обобщения биомедицинских знаний и широкого информирования медицинской общественности о результатах новейших исследований.

Область применения

Потенциальные возможности применения принципов доказательной медицины в практике здравоохранения значительны. В первую очередь их применение позволяет применять объективные критерии ко всем аспектам фармакотерапии. Принципы доказательной медицины дают возможность с учетом новейшей и достоверной информации оптимизировать влияние на принятие решения таких субъективных факторов, как интуиция и квалификация врача, мнения авторитетных экспертов, рекомендации популярных руководств и справочников. Таким образом, доказательная медицина предполагает объединение индивидуального клинического опыта врача с наилучшими доступными независимыми клиническими доказательствами из систематизированных исследований. При этом принципы доказательной медицины позволяют разрабатывать наиболее эффективные, безопасные и экономичные современные терапевтические стратегии, которые могут быть реализованы на государственном, региональном, популяционном, субпопуляционном и индивидуальном уровнях, способствуя выбору оптимального варианта в каждом конкретном клиническом случае.

Остановимся на некоторых аспектах практического применения принципов доказательной медицины. Они существуют для повышения качества оказания медицинской помощи: это разработка клинических рекомендаций для практических врачей и внедрение систем стандартизации в здравоохранение. Клинические рекомендации для практических врачей позволяют усовершенствовать работу врача в отношении следующих аспектов:

- определение задач, стоящих перед врачом;
- описание заболевания (этиология, распространенность, клиническая картина);
- алгоритмы диагностических процедур (программа обследования, показания и противопоказания к назначению диагностических манипуляций);
- лечение (тактика, описание конкретных ЛС и лечебных мероприятий, критерии эффективности и прекращения лечения);

— осложнения, прогноз, показания к госпитализации, диспансерное наблюдение и др.

Внедрение систем стандартизации в здравоохранении:

- сфера обращения ЛС;
- разработка и применение медицинской техники;
- разработка формулярной системы (протоколы ведения и лечения больных);
- разработка и использование протоколов в страховой медицине;
- определение относительной ценности различных источников информации применительно к поиску ответа на клинические вопросы.

Достоверно или нет?

Важный аспект доказательной медицины — определение степени достоверности информации результатов исследований, которые берут за основу при составлении систематических обзоров. Центр доказательной медицины в Оксфорде разработал следующие определения степени достоверности представляемой информации:

- Высокая достоверность — информация основана на результатах нескольких независимых клинических испытаний (КИ) с совпадением результатов, обобщенных в систематических обзорах.
- Умеренная достоверность — информация основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых КИ, близких по целям.
- Ограниченная достоверность — информация основана на результатах одного КИ.
- Строгие научные доказательства отсутствуют (КИ не проводились) — некое утверждение основано на мнении экспертов.

Согласно мнению Шведского совета по методологии оценки в здравоохранении, достоверность доказательств из разных источников неодинакова и убывает в следующем порядке:

- 1) рандомизированное контролируемое клиническое испытание;
- 2) нерандомизированное клиническое испытание с одновременным контролем;
- 3) нерандомизированное клиническое испытание с историческим контролем;

- 4) когортное исследование;
- 5) исследование типа случай–контроль;
- 6) перекрестное клиническое испытание;
- 7) результаты наблюдений;
- 8) описание отдельных случаев.

Систематический обзор

Персональный клинический опыт важен для формирования гипотез, но из-за фактора пристрастности и высокой подверженности к смещению оценок он не очень полезен для количественных оценок, хотя до введения контролируемых клинических испытаний основой фармакотерапии были именно персональные рекомендации.

Сопоставление доказательств

Главный недостаток описательных обзоров — их подверженность к смещению оценок. Для минимизации смещения необходимо приблизить обзор к доступным доказательствам с помощью научно-систематического подхода, получившего название метаанализа и мощное развитие в работах Кокрановского сотрудничества. Выполненный таким образом обзор рассматривается как систематический и включает 6 основных этапов.

1. Определение основной цели обзора.
2. Определение способов оценки результатов.
3. Систематический информационный поиск.
4. Суммирование количественной информации.
5. Суммирование доказательств с использованием подходящих статистических методов.
6. Интерпретация результатов.

Как и в любом научном исследовании, эти этапы фиксируются в протоколе.

Систематический обзор — это разновидность научного исследования с заранее спланированными методами, где объектом изучения служат результаты ряда оригинальных исследований. Систематический обзор синтезирует результаты этих исследований, используя подходы, уменьшающие возможность систематических и случайных ошибок. В большинстве систематических обзоров используют статистические методы обобщения данных — метаанализ. По мере поступления новых данных их выводы могут меняться.

Систематический обзор — структурированный процесс, включающий:

- правильно сформулированный вопрос;
- полноценный и профессиональный поиск информации;
- несмещенный (безошибочный) процесс отбора публикаций и извлечения фактических данных из них;
- критическую оценку данных;
- синтез данных.

Правильно сформулированный клинический вопрос — основа высококачественного систематического обзора. При плохо сформулированном вопросе обзор вряд ли будет достаточно информативным. Кроме того, четко сформулированный вопрос позволяет врачу быстро понять, применимы ли результаты обзора в его клинической практике. На основе такого обзора делают соответствующие выводы:

- вмешательство, несомненно, эффективно, необходимо применять;
- вмешательство неэффективно, его не следует применять;
- вмешательство наносит вред, его следует запретить;
- польза или вред не доказаны, требуются дальнейшие исследования.

Систематические обзоры рассматривают результаты только хорошо спланированных научных исследований, которые проходят экспертизу на достоверность.

Систематические обзоры проводят, чтобы найти ответы на часто довольно узкие клинические вопросы, в точной формулировке которых должны быть отражены следующие параметры:

- определенная популяция и клиническая база, например дети, амбулаторные больные;
- изучаемое заболевание, например бронхиальная астма;
- используемый метод исследования или лечения, например определенная лекарственная терапия;
- один определенный клинический исход или более, например частота приступов, качество жизни.

Количественный систематический обзор литературы или количественный синтез первичных данных для получения суммарных статистических показателей называют метаанализом.

Примечательна история одного из первых систематических обзоров. Результаты первого клинического испытания, посвященного эффективности недорогого короткого курса кортикостероидов, кото-

рый назначали беременным с высоким риском преждевременных родов, были опубликованы в 1972 г. Установлено, что кортикостероиды снижают вероятность смерти новорожденных от осложнений, обусловленных недоношенностью. К 1991 г. опубликованы сообщения еще о 7 КИ, посвященных той же теме, подтвердившие и уточнившие результаты первого КИ. Было доказано, что риск смерти у таких детей можно снизить на 30–50%. Схематическое изображение результатов исследования стало эмблемой Кокрановского сотрудничества. Поскольку до 1989 г. не было опубликовано ни одного систематического обзора данных клинических испытаний, большинство врачей считали такую терапию неэффективной. Таким образом, прошло около 20 лет со времени публикации первых результатов исследования до широкого их внедрения в практику. По приблизительной оценке, десятки тысяч детей пострадали и умерли от отсутствия необходимой терапии. Это впечатляющая иллюстрация необходимости внедрения принципов доказательной медицины в практику.

Систематические обзоры — главный результат деятельности Кокрановского сотрудничества, они регулярно публикуются в электронном виде под названием «The Cochrane Database of Systematic Reviews» (Кокрановская база данных систематических обзоров).

Основные характеристики систематического обзора приведены в табл. 9.1.

Таблица 9.1. Основные характеристики систематического обзора

Цель	Характеристики
Ясность цели обзора	Протокол, содержащий задачи исследования, описание объектов и методов исследования
Избежать не включения в обзор релевантных исследований	Исчерпывающие, чувствительные и документированные стратегии исследования с использованием библиографических баз данных, ключевых слов, возможностью ручного поиска. Возможны попытки включения неопубликованных исследований, не ограниченных страной или языком
Избежать случайного выбора/исключения исследований	Подробные и верифицированные критерии выбора и исключения, разработанные для оценки результатов исследования

Окончание табл. 9.1

Цель	Характеристики
Тщательное резюмирование данных исследований	Использование таблиц отбора данных с проверкой их полноты
Оценить валидность результатов исследования	Разработать и использовать критерии качества для оценки валидности исследований с помощью оценки дизайна, проведения и анализа исследований с оценкой размера ошибки, смещений и шансов
Оценить размер ассоциаций и источника разнообразия данных исследования	Обзор оснований. Почему результаты исследования могут использовать различные соответствующие количественные модели для оценки роли таких факторов, как состояние пациента, дозы, продолжительности и природы вмешательства. Там, где это возможно, исследования объединяют для получения общего эффекта
Оценить качество результатов обзора	Проверка чувствительности результатов выборов и предположений, сделанных в обзоре, таких, как критерии включения и валидности, которые влияют на исследование, метод, использованный для объединения данных
Критическая оценка или повторение обзора	Отчет о ключевых аспектах создания обзора, методах, анализе и результатах. Он должен включать резюме протокола, стратегию поиска, таблицу основных элементов каждого включенного исследования. Отчет может дополняться графическим описанием
Помочь читателю оценить применение обзора для нужд организаторов здравоохранения, практикующих врачей, исследователей	Обсуждение методологических ограничений как в отношении первичных исследований, так и обзора. Обеспечить использование доказательств исследования, в том числе путем разработки рекомендаций по применению результатов исследования

Преимущества систематических обзоров и синтетического подхода к анализу результатов исследований:

- помогают демократизировать научные исследования и использование их результатов, способствуют большей открытости

- базы знаний, в том числе для общественности. Это может уменьшить значение «экспертов» как сосредоточения знаний, что в прошлом приводило к увеличению числа ошибок;
- предоставляют научной общественности бесценный источник информации, который позволяет обобщать накопленный в прошлом материал, упорядочивать новые материалы и разрабатывать методологию определения тем и ключевых направлений научных исследований. Это позволяет обеспечить применение результатов исследований и проведение оценки теорий во всем мире;
 - дают возможность ученым определить основные пробелы в исследованиях, предлагать новые решения в рамках накопленных знаний и избежать их ненужного дублирования;
 - предоставляют базу знаний для практикующих врачей и организаторов здравоохранения, которые могут использовать обзоры для оценки эффективности различных форм и видов оказания медицинской помощи;
 - содействуют кумулятивному развитию науки. Крайне редко исследование проводится на совершенно новой почве, мы стоим на плечах предыдущих исследований;
 - помогают ясно определить то, чего мы не знаем и степень неясности.

Использование систематических обзоров не только позволяет получить лучшие результаты, но и повысить качество и степень доверия к ним.

Наиболее авторитетными в области доказательной медицины считаются систематические обзоры Кокрановской библиотеки (Российское отделение — http://www.cochrane.ru/cochrane/rus_otd.htm). К сожалению, подавляющее большинство статей и докладов из области практической медицины, которые публикуют в России, к доказательной медицине имеют весьма отдаленное отношение. Часто группу больных, подвергшихся новому методу лечения, сравнивают с исторической контрольной группой, или эта группа вообще может отсутствовать, а рандомизация не проводится или проводится неправильно, неадекватно применяются статистические методы, иногда исследователи и докладчики бывают экономически заинтересованы в определенных результатах.

Различия между систематическими обзорами и обзорами литературы

Качество обзора и его ценность напрямую зависят от научных методов, применявшихся в ходе его проведения, снижающих до

минимума эти ошибки. Это основное, что отличает традиционные обзоры литературы от систематических обзоров (табл. 9.2). Если обзор проведен согласно принципам, изложенным в правой колонке таблицы, вероятнее всего он будет систематическим и обеспечит наиболее объективные выводы. Если методы проведения обзора соответствуют приведенным в средней колонке, это скорее обзор литературы. Вероятность того, что его выводы основаны на безошибочном объединении всех относящихся к данному вопросу данных, гораздо ниже.

Таблица 9.2. Различия между обзорами литературы и систематическими обзорами

Характеристика	Обзор литературы	Систематический обзор
Освещаемые вопросы	Часто рассматривается широкий спектр вопросов	Часто посвящен определенному клиническому вопросу
Источники данных и стратегия поиска	Источники не всегда указаны, стратегия может быть ошибочной	Источники обычно всеобъемлющи, а стратегия поиска точно изложена
Принцип отбора данных	Не всегда указан, может быть ошибочным	Отбор основан на определенных критериях, применяемых одинаковым образом
Методы оценки данных	Различные	Строгие, критические методы оценки
Обобщение данных	Часто качественное	Количественное (метаанализ)
Выводы	Иногда научно обоснованные	Как правило, научно обоснованные

Большинство обзоров литературы чаще посвящены широкому диапазону проблем, связанных с темой, а не глубокому анализу конкретного вопроса. Например, обзор литературы по диабету, напоминающий главу из учебника, может содержать разделы по физиологии и патофизиологии обмена углеводов, жиров и белков; эпидемиологии диабета и прогнозу; диагностическим и скрининговым методам; профилактическим, лечебным, реабилитационным и паллиативным вмешательствам. Таким образом, обзоры литературы наиболее полезны для получения широкого представления по теме;

они менее полезны при поиске конкретного ответа на определенный клинический вопрос. Обзоры литературы хороши для описания истории развития вопроса и его решения, они могут лучше представить новейшие достижения, если проведенные исследования были немногочисленными, предварительными или не очень достоверными из-за недостатков в их организации или исполнении. Они могут быть особенно полезны для обсуждения данных в свете основной теории. В обзорах литературы допустимы аналогии, умозрительное объединение исследований в двух независимых областях, например посвященных раку и синдрому приобретенного иммунодефицита. Однако в таких обзорах связь между клиническими рекомендациями и фактами слабая, неполная или, что еще хуже, основана на предвзятом цитировании определенных оригинальных исследований. В результате рекомендации в обзорах литературы, публикуемых в журналах или руководствах, часто отличаются от рекомендаций систематических обзоров. Например, обзоры литературы могут с опозданием на десятилетие рекомендовать методы лечения, эффективность которых доказана, или приводить доводы в защиту методов лечения, которые бесполезны или вредны. Кроме того, систематические обзоры, использующие количественные методы, скорее, чем обзоры литературы, позволят обнаружить небольшие, но клинически значимые эффекты лечения.

Возможности и ограничения систематических обзоров

Значение хорошо проведенного систематического обзора для практического врача переоценить трудно. Многие из нас перегружены объемом выпускаемой медицинской литературы и в результате часто предпочитают просматривать обзорные сообщения, а не публикации оригинальных исследований. Обзорные статьи позволяют нам оставаться на уровне современных знаний. Высококачественные систематические обзоры помогают определить границы известного и узнавать обо всех научно доказанных фактах. Отдельные исследования редко дают точные ответы на определенные клинические вопросы, а систематические обзоры могут помочь практическим врачам решать их. Критически анализируя первичные исследования, систематические обзоры помогают также выявить противоречия между результатами различных исследований. Количественно объединяя результаты нескольких небольших исследований, метаанализ позволяет делать более точные, разносторонние и убедительные выводы. Примером тому служит недавно опубликованный обзор, подчеркнувший благоприятное влияние ограничения

белков в пище на прогрессирование заболеваний почек диабетической и иной этиологии. Кроме того, систематический обзор нескольких исследований помогает лучше определить, для каких подгрупп больных применимы полученные результаты.

Систематические обзоры нужны и исследователям, так как позволяют суммировать существующие данные, усовершенствовать гипотезы, определять необходимые размеры выборки для исследования, помогают выработать план будущих исследований. Без этих обзоров исследователи могут пройти мимо многообещающих направлений или изучать уже решенные вопросы. Организаторам здравоохранения обзоры и другие обобщающие публикации необходимы для выработки политики оказания медицинских услуг, обеспечивающей оптимальные результаты при имеющихся ресурсах.

Систематические обзоры могут помочь в решении клинических проблем, но никогда не заменят клинического опыта. Врачи дают рекомендации конкретным больным, основываясь на аналогиях, опыте, логических построениях и теории, равно как и на научно обоснованных результатах исследований. Осведомленность об эффективности какой-либо терапии не заменит знания о том, как использовать ее для лечения конкретных больных. Научно обоснованные рекомендации могут привести к плохим практическим результатам, если применяются некритически или неосознанно. Структура принятия решений в медицине сложна, для этого требуется объединять воедино знания, навыки, морально-этические ценности и научно обоснованные факты при каждой встрече больного с врачом.

Прошлое, настоящее и будущее систематических обзоров

Распространенность обзорных статей быстро изменяется, число ежегодно издаваемых систематических обзоров увеличилось в прошлом десятилетии по крайней мере в 500 раз. Теперь часто можно встретить несколько систематических обзоров по одним и тем же или близким клиническим вопросам. Например, недавно в течение одного месяца опубликованы два метаанализа, посвященные оценке влияния кальция на артериальное давление. Хотя дублирующие друг друга независимые обзоры, в которых получены аналогичные результаты, позволяют относиться к ним с большим доверием, за это приходится расплачиваться сужением возможностей: они могут отвлекать исследователей от проведения необходимых систематических обзоров в других областях. Ситуация может стать еще сложнее,

если в нескольких обзорах результаты похожи, а клинические рекомендации различаются. Такое случилось с пятью метаанализами по ведению больных в отделениях интенсивной терапии, изданными в течение 5 лет (причем два из них были опубликованы в одном выпуске журнала). Разрешить разногласия между метаанализами можно, проведя на высоком методологическом уровне новый систематический обзор, в котором будут синтезированы все существующие данные. За прошедшие 10 лет были разработаны методические рекомендации, помогающие критически оценивать и применять обзорные статьи. Схема интерпретации данных оригинальных исследований и создания систематических обзоров с использованием уровней доказательности и степени обоснованности рекомендаций была с успехом использована несколькими группами исследователей. На согласительных конференциях Американской коллегии пульмонологов по предотвращению тромбозов лечебные рекомендации обычно классифицируются по степени их научной доказательности в зависимости от того, основаны ли они на результатах крупных строгих рандомизированных исследований, метаанализов, наблюдательных исследований или на мнении экспертов.

Поиск и анализ доказательной информации

Информационный поиск в области доказательной медицины требует от исследователя соответствующего опыта и использования системного подхода. Для успешного поиска необходимой информации по вопросам доказательной медицины большое значение имеют выбор доступных баз клинических данных (MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Adonis) и разработка адекватной методологии поиска: по ключевым словам или словосочетаниям, именам авторов. Но даже при самом тщательном и квалифицированном поиске не всегда удается найти необходимую информацию о проведенных КИ, например из-за некачественного индексирования или нежелания фирм-спонсоров публиковать отрицательные результаты КИ. Таким образом, данные некоторых необходимых КИ могут быть не охвачены. По этой причине при поиске доказательной информации компьютерный отбор необходимо дополнять другими методами поиска, например ручным поиском информации о КИ, описание которых отсутствует в электронных базах данных; изучением списков литературы в найденных статьях; запросами исследователям и производителям ЛС.

Международное сотрудничество ученых, названное Кокрановским¹ сотрудничеством, создано именно для того, чтобы помочь в подготовке, постоянном обновлении и распространении результатов систематических обзоров по лечебным вмешательствам.

Составление систематических обзоров — весьма трудоемкая работа, требующая совместных усилий исследователей. Кокрановское сотрудничество — наиболее активная организация, созданная с этой целью в 1992 г. Дж. Чалмерсом, в настоящее время насчитывающая около 3000 организаций-участников. Кокрановское сотрудничество действует в виде сети сообщающихся центров в различных странах. Цель Кокрановского сотрудничества — создать исчерпывающий регистр всех рандомизированных КИ, необходимых для составления систематических обзоров.

Принципы Кокрановского сотрудничества. За годы, прошедшие с момента образования, Кокрановское сотрудничество претерпело значительные изменения, не отступив при этом от провозглашенных задач и принципов. Основная задача этой международной организации — создание, обновление и распространение систематических обзоров результатов медицинских вмешательств, которые должны облегчить заинтересованным лицам принятие решений в различных областях медицины.

В основе Кокрановского сотрудничества 8 принципов:

- дух сотрудничества;
- энтузиазм участников;
- отсутствие дублирования в работе;
- минимизация предвзятости и систематических ошибок;
- постоянное обновление данных;
- актуальность обзоров;
- доступность обзоров;
- постоянное повышение качества работы.

Кокрановские центры

Кокрановские центры поддерживают деятельность подразделений Кокрановского сотрудничества. Профиль каждого центра определяется интересами его участников и уровнем финансирования, но все они должны координировать свои действия и оказывать поддержку Кокрановскому сотрудничеству. Кокрановские центры облегчают

¹ Арчи Кокран (Cochrane A.L.) — английский эпидемиолог, в 1973 г. составил первый систематический обзор. В 1992 г. открыт первый Кокрановский центр в Оксфорде.

работу всем, кто намерен составлять систематические обзоры по отдельным областям клинической медицины и системы здравоохранения в целом. Условие такого сотрудничества — публикация в Кокрановской базе данных систематических обзоров, распространяемых также на компакт-дисках (The Cochrane database of systematic reviews) и в сети Интернет. Официальный сайт Российского отделения Кокрановского сотрудничества: <http://www.cochrane.ru>.

Международные проблемные группы по составлению систематических обзоров

Международные проблемные группы по составлению систематических обзоров занимаются составлением и обновлением Кокрановских обзоров. В помощь членам проблемных групп Кокрановское сотрудничество готовит обучающие материалы, а Кокрановские центры и в отдельных случаях сами проблемные группы проводят семинары. При обучении лиц, участвующих в проведении Кокрановских обзоров, по возможности используют примеры реально проведенных исследований. В работе групп участвуют исследователи, врачи, представители организаций потребителей — все, кто заинтересован в получении надежной, современной и актуальной информации в области профилактики, лечения и реабилитации при различных заболеваниях.

Кокрановские рабочие группы по методологии обзоров

При составлении обзоров применяют специальные методы компиляции, оценки и обобщения результатов испытаний. Эти методы разрабатывают члены Кокрановских рабочих групп по методологии обзоров, призванных поддерживать на должном уровне доказательность и точность систематических обзоров. Например, в одной из методологических групп была разработана высокоэффективная унифицированная стратегия ручного поиска публикаций в журналах, которую используют проблемные группы по составлению обзоров. Усилиями методологов из разных рабочих групп создана и постоянно совершенствуется компьютерная программа Review Manager (RevMan) для планирования, подготовки, анализа и представления результатов систематических обзоров.

Кокрановская электронная библиотека

Завершенные обзоры и протоколы обзоров, а также информация, полученная от подразделений Кокрановского сотрудничества (центров, групп по областям интересов, рабочих групп по методологии

обзоров, Кокрановской сети потребителей и др.), регулярно пересылаются в главную базу данных Кокрановского сотрудничества. Именно из этой непрерывно обновляемой базы данных отбираются Кокрановские обзоры и информация о деятельности Кокрановской ассоциации для публикации в Кокрановской электронной библиотеке. Кокрановская электронная библиотека состоит из четырех отдельных баз данных.

- Кокрановская база данных систематических обзоров содержит завершенные обзоры и протоколы готовящихся обзоров.
- Кокрановский регистр контролируемых испытаний представляет собой библиографическую базу данных всех выявленных публикаций контролируемых испытаний.
- Реферативная база данных обзоров по эффективности медицинских вмешательств содержит структурированные рефераты тех систематических обзоров, которые прошли критическую оценку сотрудниками Йоркского центра по составлению и распространению обзоров (Великобритания) либо сотрудниками журналов «American College of Physicians' Journal Club» и «Evidence-Based Medicine».
- Кокрановская база данных по методологии обзоров представляет собой библиографию статей, посвященных методам синтеза и анализа результатов клинических исследований.

В Кокрановскую электронную библиотеку также включены:

- учебное пособие по методологии составления систематических обзоров;
- словарь методологических и специфических терминов, принятых в организации;
- адреса проблемных групп и других подразделений Кокрановского сотрудничества.

Кокрановский подход — основа развития идей доказательной медицины. Сегодня органы управления здравоохранением и страховые организации промышленно развитых стран, принимая большинство своих решений, руководствуются заключениями и рекомендациями Кокрановского сотрудничества.

Метаанализ

Метаанализ (meta-analysis) — применение статистических методов при создании систематического обзора с целью обобщения результатов, включенных в обзор исследований. Систематические

обзоры иногда называют метаанализом, если этот метод применялся в обзоре. Метаанализ проводят, чтобы обобщить имеющуюся информацию и распространить ее в понятном для читателей виде. Он включает определение основной цели анализа, выбор способов оценки результатов, систематизированный поиск информации, обобщение количественной информации, ее анализ с помощью статистических методов, интерпретацию результатов. Метаанализ — это статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований. Чаще всего его применяют для оценки клинической эффективности терапевтических вмешательств. Для этого объединяют результаты двух рандомизированных контролируемых исследований и более. Информативность метаанализа зависит от качества систематического обзора, на основании которого его проводят. Качественный метаанализ предполагает изучение всех исследований, посвященных соответствующей проблеме, оценку неоднородности и определение информативности основных результатов путем анализа чувствительности. Существует несколько разновидностей метаанализа.

Кумулятивный метаанализ позволяет построить кумулятивную кривую накопления оценок при появлении новых данных.

Проспективный метаанализ — попытка разработки метаанализа планируемых испытаний. Такой подход может оказаться приемлемым в областях медицины, где уже существует сложившаяся сеть обмена информацией и совместных программ. На практике вместо проспективного метаанализа часто применяют проспективно-ретроспективный метаанализ, объединяя новые результаты с ранее опубликованными. Метаанализ индивидуальных данных основан на изучении результатов лечения отдельных больных. В ближайшем будущем метаанализ индивидуальных данных вероятнее всего будет ограничиваться изучением основных заболеваний, лечение которых требует крупномасштабных централизованных капиталовложений.

Преимущества:

- получение достоверных результатов;
- устранение возможных ошибок;
- точность оценок;
- прозрачность.

Сложности:

- выявление и отбор исследований;

- неоднородность представленной информации;
- вероятность потери важной информации;
- неадекватный анализ сравниваемых подгрупп;
- неадекватный анализ чувствительности метода.

Главное требование к информативному метаанализу – адекватный систематический обзор. Результаты метаанализа обычно представляют в виде графика, отражающего показатели относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) для отдельных исследований и обобщенные значения показателей RR и OR, отражающих суммарную выраженность эффекта.

Почему метаанализ?

Если систематические обзоры представляют научные доказательства для внедрения результатов исследований в практику и принятия решений, то метаанализ является аналитической частью систематических обзоров. Ниже приведены основные черты, характерные для метаанализа.

- Уточнение в протоколе исследования задач исследования, оцениваемых гипотез (и в области медицины, и в области биологии), обзора материала и методов систематических обзоров, прежде чем исследования будут предприняты.
- Объединение всех доступных первичных исследований, включая информационный поиск, с четким описанием стратегии поиска и источников информации. Выбор исследований должен быть основан на четких критериях, определенных протоколом исследования.
- Оценка методологического качества отобранных исследований (применение методов, снижающих ошибку). Оценка воспроизводимости исследований.
- Определение искомых результатов исследований, объяснение отличий, которые по возможности проводят по каждому из первичных исследований.
- Выбор и метод оценки результатов исследований, предмет исследований характеризуются в стандартизированной форме по первичной документации исследования с проверкой ошибки выборки. Процедура должна быть ясной, воспроизводимой и с минимальной статистической ошибкой.
- Там, где обзор и характеристики данных выполнены, метаанализ (количественный синтез результатов первичных исследований)

использует соответствующие методы и модели (ясно обоснованные), чтобы учесть при расчетах все возможные причины изменчивости признаков, например различия качества исследований, участников, дозы, продолжительности и характера вмешательства, определения и измерений результатов.

- Когда данные имеют значительный разброс, слишком низкое качество или высокую неоднородность, проведение метаанализа представляет значительную сложность.
- Обеспечение ясности результатов систематического обзора в отношении выборов и предположений проводится на всех стадиях анализа. В метаанализе должны найти отражение:
 - влияние качества исследования/критерии включения;
 - правдоподобие и возможное влияние статистических ошибок;
 - влияние различных моделей стратегии выбора и обеспечение реконструкции значений пропущенных данных в исследованиях с неполными результатами.
- Ясное представление ключевых аспектов всех этапов анализа в отчете исследования, проведение критической оценки и обеспечение воспроизводимости. Эти данные могут быть представлены в виде специальной таблицы, включающей ключевые элементы каждого первичного исследования. Графическое представление результатов также может помочь в интерпретации и должно включаться там, где это необходимо.
- Методологические ограничения и первичных исследований, и систематических обзоров должны быть оценены. Любые клинические или организационные рекомендации должны быть практическими и исчерпывающими, обеспечивать ясность доказательств, на основании которых они сделаны. Предложения необходимых исследований должны включать клинические и методологические требования к этим исследованиям.

Стадии метаанализа

- Поиск исследований, содержащих данные по интересующей проблеме.
- Определение критериев отбора для включения или исключения исследований из рассмотрения.
- Абстрагирование данных от конкретных исследований.
- Совместный анализ абстрагированных данных.
- Определение размера эффектов для проверки гомогенности.

Проблемы метаанализа

Смещенные оценки. Существует несколько типов смещения оценок в метаанализе. К первому типу относят смещения из-за пристрастности к публикации положительных результатов в противовес отрицательным. Был предложен статистический метод, позволяющий выявить смещение и устранить его из оценок. Более того, при анализе чувствительности суммарной оценки общепринято оценивать число испытаний с отрицательным результатом (индекс надежности), которые потребовались бы для предотвращения любого наблюдаемого положительного результата.

Другие типы потенциального смещения обусловлены:

- незаконченностью информационного поиска;
- неудачными критериями включения/исключения источников;
- небрежностями изложения в оригинальных сообщениях.

Можно показать, что этих проблем в систематических обзорах существенно меньше по сравнению с традиционными повествовательными аналогами.

Объединение разнородных исследований. Критика метаанализа исходит из того, что в нем «яблоки смешиваются с апельсинами», это дает неинтерпретируемые результаты. Однако грамотно выполненный в рамках систематического обзора метаанализ должен преодолеть этот критицизм, поскольку его существенными этапами являются строгие критерии включения и тщательная интерпретация наблюдаемой разнородности. На самом деле смешивание «слегка различающихся сортов цитрусовых» может существенно улучшить однородность выборки с помощью различных статистических методов.

Включение неопубликованных данных. В метаанализе основные усилия направлены на идентификацию всего набора опубликованных или неопубликованных испытаний в определенной области. И хотя последние могут быть методологически слабыми, тщательная оценка качества обеих групп перед включением в метаанализ устраняет этот недостаток. Действительно, в недавнем обзоре предположили, что подобный подход даст наиболее ценный синтез данных.

Золотой стандарт. В качестве такого стандарта обычно рассматривается хорошо проведенное клиническое испытание соответствующего дизайна и размера выборки, организованное с целью оценки эффективности лекарственного средства. Когда результаты несколь-

ких таких испытаний эффективности данного лекарства доступны для анализа, следующие из него факты будут неоспоримыми, поскольку при таких условиях метаанализ дает наиболее точные оценки. Проблемы возникают при расхождении результатов между одним большим исследованием и группой более ранних и малочисленных исследований. Причины расхождения необходимо детально выяснить, не поддаваясь стремлению подытожить результаты в пользу большого исследования.

Поиск исследований для анализа

- Проводят систематический и тотальный поиск всех статей по интересующей теме. Если какие-либо исследования будут пропущены, возможна систематическая ошибка результатов метаанализа.
- Неопубликованные исследования могут остаться не обнаруженными. Публикационная систематическая ошибка часто упоминается как ограничение для метаанализа.
- Исследования с позитивными результатами публикуются чаще, чем с негативными.
- Включение неопубликованных исследований без рецензирования не может приветствоваться.
- Статистические или квазистатистические методы были предложены для оценки публикационной систематической ошибки, но не все полагают, что эти методы приемлемы

Определение критериев отбора

- Критерии отбора, приведенные ниже, должны быть записаны в протоколе перед началом исследования:
 - адекватность размера выборки;
 - наличие контрольной группы;
 - полнота информации об исследовании в источнике: годы публикации, тип исследования, сходство экспозиции (доза, кофакторы), сходство эффектов, контроль систематических ошибок, ограничения исследования.
- Подбирают систему подсчета баллов, выставяемых исследованиям.
- На основании установленных критериев разрабатывают форму абстрагирования.
- Регистрируют исключаемые из анализа исследования, указывая причины исключения.

Выбор статистической модели. Выбор модели фиксированных или случайных эффектов для метаанализа выступал предметом острой дискуссии.

Статистические модели	
Фиксированных эффектов	Случайных эффектов
Метод Ментела–Хензела	Методы Тер-Симоняна и Лейрда
Метод Пето	
Метод, основанный на вариации	
Метод доверительного интервала	

Гетерогенные результаты

- Если оценки эффектов в индивидуальных исследованиях разнородны, то методы фиксированных и случайных эффектов скорее всего дадут различные результаты.
- Нужно ли объединять результаты, которые неоднородны?
- Многие эпидемиологи полагают, что метаанализ — это скорее средство систематизации информации, доступной по определенной проблеме, чем средство получения объединенных оценок.
- Во всех ситуациях, когда отдельные исследования неоднородны по результатам, необходимо выявлять причины этих различий.

Оценка гомогенности

Существуют графические средства и статистические тесты для оценки однородности размеров эффектов в отдельных исследованиях. В данном случае могут быть полезны две формы графического представления данных:

- частотное распределение оценок эффекта в исследованиях;
- диаграмма рассеяния «размер эффекта — размер выборки».

Статистические тесты применяют для вычисления взвешенной разницы между мерой суммарного эффекта и мерой эффекта в каждом отдельном исследовании. Результирующая статистика обычно обозначается буквой Q , и следует распределению хи-квадрат со степенью свободы, равной числу исследований, минус 1.

Метод Ментела–Хензела

В этом методе каждое исследование — это отдельный слой (страта). Данные из соответствующих исследований должны быть представлены в виде таблицы «2×2».

Оценка суммарного отношения шансов по этому методу включает следующие этапы:

- оценку вариации отношения шансов для каждого отдельного исследования;
- вычисление весов для каждого исследования по формуле «1/вариацию»;
- вычисление произведения веса на отношение шансов для каждого отдельного исследования;
- вычисление суммы весов;
- вычисление суммы произведений весов на отношение шансов;
- оценку суммарного отношения шансов путем деления суммы произведений на сумму весов;
- оценку вариации суммарного отношения шансов и 95% доверительных интервалов.

Метод Пето

Используют для исследований, где эффект представлен в виде относительных коэффициентов. Метод включает несколько этапов:

- вычисление ожидаемого числа событий в экспонированной группе каждого исследования;
- вычисление разностей между наблюдаемым и ожидаемым числом событий в каждом исследовании;
- оценку вариации: наблюдаемое минус ожидаемое число событий в каждом исследовании;
- вычисление суммы разностей для всех исследований;
- вычисление суммы вариаций;
- оценку натурального логарифма суммарного отношения шансов путем деления суммы разностей на сумму вариаций;
- оценку суммарного отношения шансов путем возведения e в степень натурального логарифма;
- оценку 95% доверительного интервала.

Методы, основанные на общей вариации

Методы Ментела–Хензела и Пето, как правило, используют в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов.

Для мер различия существует общий метод, основанный на вариации.

$$RD_S = 3(W_j \times RD_j) / 3W_j,$$

где $W_j = 1/\text{variance}$.

95% доверительный интервал вычисляется по формуле:

$$95\% \text{ доверительный интервал} = \text{RDS} + 1,96 \times \text{variances.}$$

Общий метод, основанный на вариации, может быть применим и в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов.

Общий метод, основанный на вариации, с использованием доверительных интервалов используется в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов и требует информации об относительном риске и его 95% доверительном интервале:

$$\ln \text{RRs} = 2(W_j \times \ln R_j) / 3W_j,$$

где $W_j = 1/\text{variance } \text{RR}_j$.

Относительные риски для отдельных исследований могут быть отношениями шансов или относительными рисками.

Методы Тер-Симоняна и Лейрда

Необходимо подчеркнуть: хотя метод часто применяют в случае гетерогенности результатов отдельных исследований, выбор не вполне корректен в отношении систематической ошибки, неконтролируемого влияния мешающих факторов и любых других причин различия в размерах эффекта.

Этапы получения суммарного отношения шансов:

- вычислить натуральный логарифм отношения шансов для каждого исследования;
- вычислить вариацию внутри исследований (W_j) для каждого исследования и вариацию между исследованиями (D);
- вычислить весовой фактор (W_j) для каждого исследования:

$$W_j = 1 / [D + (1/W_j)];$$

- вычислить 95% доверительный интервал.

Проблемы, которые могут возникать при проведении метаанализа

- Размеры эффектов полностью гетерогенны.
- Выявление в ходе оценки несколько выпадающих значений.

- В некоторых исследованиях может не быть контрольной группы.
- Может не быть оценки эффекта, только р-значение или F-статистика.
- Отсутствие информации о стандартном отклонении или вариации.
- Множество измерений внутри каждого исследования.

Определение ограничений исследования. Важно знать ограничения исследования и определить области, подходящие для дальнейших исследований.

Наиболее общие ограничения:

- неадекватная информация о потенциальных мешающих факторах;
- отсутствие точной информации об экспозиции;
- доступность подходящей популяции для сравнения;
- отсутствие информации о взаимодействии экспозиции и болезни на индивидуальном уровне в экологических исследованиях, отсутствие точного знания о биологическом механизме болезни, возможность систематической ошибки — формирование группы;
- экспозиции без случайного отбора, различный процент отзыва респондентов в исследованиях случай–контроль, неверная классификация. Ограничения по изучению временных взаимосвязей в поперечных исследованиях. Потери при прослеживании в продольных исследованиях.

Пример метаанализа

В таблице 9.3 приведены данные о неблагоприятных исходах в РКИ, использованных для составления систематического обзора с метаанализом эффективности препаратов, снижающих уровень холестерина в крови. Расчеты отношений шансов (табл. 9.4) произведены на основании этих результатов, формула расчета отношения шансов представлена по принципу таблицы «2×2»:

$$OR = \frac{(a + b)}{(b + c)}$$

95% доверительные интервалы к отношению шансов можно рассчитать по формуле:

$$95\% CI_{OR} = e^{[\ln(OR) \pm 1,96 \times \sqrt{SD}(\ln(OR))]},$$

где $e \approx 2,718282$.

При этом $SD(\ln(OR))$ — стандартное отклонение для натурального логарифма OR , для значений из таблицы «2×2» стандартное отклонение рассчитывается, как:

$$SD(\ln(OR)) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

Следует отметить, чтобы избежать деления на ноль, при расчете стандартного отклонения принято добавлять 0,5 к каждому из значений четырехпольной таблицы до вычисления отношения шансов (или их логарифмов).

Таблица 9.3. Данные 34 РКИ, использованные для составления систематического обзора эффективности применения препаратов, снижающих уровень холестерина в крови

№ РКИ	Число пациентов		Всего умерли		Умерли от заболеваний сердца	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
1	204	202	28	51	25	45
2	285	147	70	38	62	35
3	156	119	37	40	34	39
4	88	30	2	3	2	2
5	30	33	0	3	0	2
6	279	276	61	82	47	73
7	206	206	41	55	37	50
8	123	129	20	24	17	20
9	1018	1015	111	113	97	97
10	427	143	81	27	71	23
11	244	253	31	51	25	44
12	50	50	17	12	13	10
13	47	48	23	20	13	5
14	30	60	0	4	0	4
15	5552	2789	1025	723	826	632
16	424	422	174	178	41	50
17	199	194	28	31	25	25
18	350	367	42	48	34	35
19	79	78	4	5	2	4

Окончание табл. 9.3

№ РКИ	Число пациентов		Всего умерли		Умерли от заболеваний сердца	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
20	1149	1129	37	48	19	31
21	221	237	39	28	35	26
22	54	26	8	1	8	1
23	71	72	5	7	5	6
24	4541	4516	269	248	61	54
25	421	417	49	62	32	44
26	94	94	0	1	0	1
27	311	317	19	12	17	8
28	1906	1900	68	71	32	44
29	2051	2030	44	43	14	19
30	6582	1663	33	3	28	3
31	5331	5296	236	181	91	77
32	48	49	0	1	0	0
33	94	52	1	0	1	0
34	23	29	1	2	1	0

Таблица 9.4. Расчеты отношений шансов в отношении неблагоприятных исходов РКИ по эффективности применения препаратов, снижающих уровень холестерина в крови

№ РКИ	SD (ln(OR))	ln(OR)(95%CI)	OR (95% CI)
1	0,07	-0,74 (-1,25; -0,24)	0,48 (0,29; 0,79)
2	0,05	-0,07 (-0,53; 0,38)	0,93 (0,59; 1,47)
3	0,07	-0,48 (-1,01; 0,04)	0,62 (0,36; 1,04)
4	0,73	-1,48 (-3,16; 0,20)	0,23 (0,04; 1,22)
5	2,35	-1,95 (-4,95; 1,06)	0,14 (0,01; 2,89)
6	0,04	-0,41 (-0,79; -0,03)	0,66 (0,45; 0,97)
7	0,05	-0,38 (-0,84; 0,08)	0,68 (0,43; 1,08)
8	0,11	-0,16 (-0,81; 0,49)	0,85 (0,45; 1,63)
9	0,02	-0,02 (-0,30; 0,25)	0,98 (0,74; 1,29)
10	0,06	0,00 (-0,48; 0,48)	1,00 (0,62; 1,61)
11	0,06	-0,54 (-1,03; -0,06)	0,58 (0,36; 0,94)

Окончание табл. 9.4

№ РКИ	SD (ln(OR))	ln(OR)(95%CI)	OR (95% CI)
12	0,19	0,48 (-0,39; 1,34)	1,61 (0,68; 3,81)
13	0,17	0,29 (-0,51; 1,09)	1,33 (0,60; 2,97)
14	2,27	-1,58 (-4,54; 1,37)	0,21 (0,01; 3,95)
15	0,00	-0,44 (-0,54; -0,33)	0,65 (0,58; 0,72)
16	0,02	0,05 (-0,32; 0,23)	0,95 (0,73; 1,25)
17	0,08	-0,15 (-0,70; 0,40)	0,86 (0,50; 1,50)
18	0,05	-0,10 (-0,54; 0,34)	0,91 (0,58; 1,41)
19	0,43	-0,23 (-1,51; 1,06)	0,80 (0,22; 2,88)
20	0,05	-0,29 (-0,72; 0,15)	0,75 (0,49; 1,16)
21	0,07	0,46 (-0,06; 0,99)	1,59 (0,94; 2,68)
22	0,85	1,13 (-0,67; 2,94)	3,11 (0,51; 18,83)
23	0,35	-0,33 (-1,48; 0,83)	0,72 (0,23; 2,29)
24	0,01	0,08 (-0,10; 0,26)	1,08 (0,91; 1,29)
25	0,04	-0,28 (-0,68; 0,12)	0,76 (0,51; 1,13)
26	2,69	-1,11 (-4,32; 2,10)	0,33 (0,01; 8,20)
27	0,14	0,49 (-0,24; 1,22)	1,63 (0,79; 3,37)
28	0,03	-0,05 (-0,39; 0,29)	0,95 (0,68; 1,34)
29	0,05	0,01 (-0,41; 0,44)	1,01 (0,66; 1,55)
30	0,32	0,89 (-0,22; 1,99)	2,43 (0,81; 7,31)
31	0,01	0,27 (0,07; 0,47)	1,31 (1,07; 1,59)
32	2,71	-1,10 (-4,32; 2,13)	0,33 (0,01; 8,39)
33	2,70	0,52 (-2,70; 3,74)	1,68 (0,07; 42,10)
34	1,15	-0,31 (-2,41; 1,79)	0,73 (0,09; 5,99)

Оценка гомогенности**Пример**

Оценка неоднородности 34 РКИ, использованных при составлении систематического обзора по эффективности препаратов, снижающих уровень холестерина в крови:

$$Q = ((1/0,07) \times (-0,74)^2) + \dots + ((1/1,15) \times (-0,31)^2) - ((1/0,07) \times (-0,74) + \dots + ((1/1,15) \times (-0,31)) / (1/0,07 + \dots + 1/1,15) = 88,23 > 1 \text{ (} p < 0,0001 \text{)}.$$

Это значит, что неоднородность высока и для проведения мета-анализа необходимо выбирать модель со случайным эффектом. В приведенном рис. 9.1 отображены результаты всех 34 РКИ, посвященных применению препаратов, снижающих уровень холестерина.

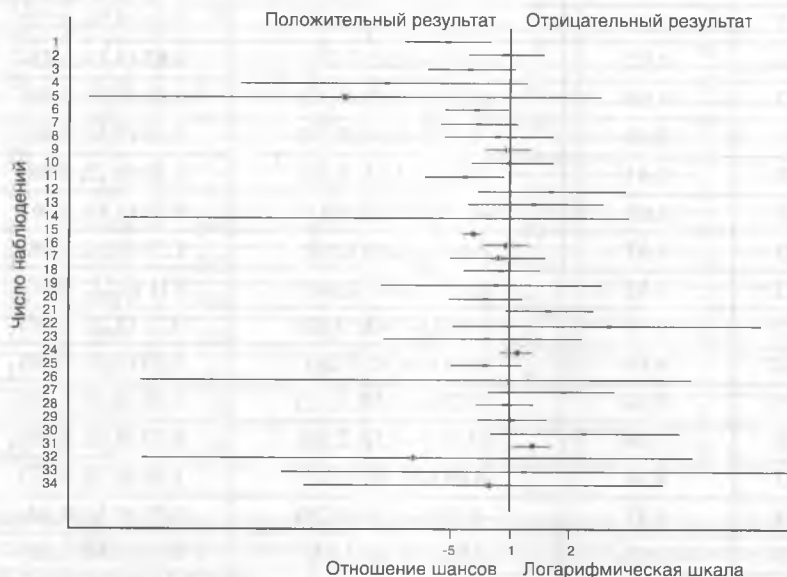


Рис. 9.1. Результаты исследований по применению антихолестериновых препаратов (логарифмы отношения шансов)

Эталоны ответов к заданиям на самоподготовку

1. См. информационный материал.

2. Систематический обзор — это структурированный процесс, включающий:

- правильно сформулированный вопрос;
- полноценный и профессиональный поиск информации;
- несмещенный (безошибочный) процесс отбора публикаций и извлечения фактических данных из них;

- критическую оценку данных;
- синтез данных.

3. Преимущества систематических обзоров и синтетического подхода к анализу результатов исследований:

- помогают демократизировать научные исследования, применение их результатов, способствуют большей открытости базы знаний, в том числе для общественности. Это может уменьшить значение «экспертов» как сосредоточения знаний, что в прошлом приводило к увеличению числа ошибок;
- предоставляют научной общественности бесценный источник информации, который позволяет обобщать накопленный в прошлом материал, упорядочивать новые материалы и разработать методологию определения тем и ключевых направлений научных исследований. Это позволяет обеспечить применение результатов исследований и проведение оценки теорий во всем мире;
- дают возможность для исследователей определить основные пробелы в исследованиях, предлагать новые решения в рамках накопленных знаний и избежать ненужного дублирования исследований;
- предоставляют базу знаний для практикующих врачей и организаторов здравоохранения, которые могут использовать обзоры для оценки эффективности различных форм и видов оказания медицинской помощи;
- содействуют кумулятивному развитию науки. Крайне редко исследование проводится на совершенно новой почве, мы стоим на плечах предыдущих исследований;
- помогают более ясно определить то, чего мы не знаем, и степень неясности.

4. Метаанализом называют математическое обобщение результатов нескольких исследований.

5. Цель метаанализа — получение неискаженной оценки эффекта вмешательства.

6. См. информационный материал.

7. Метаанализ в принципе может быть использован по отношению к количественным исследованиям любого вида, включая клинические испытания и другие эксперименты, квазиэксперименты и наблюдательные исследования, например когортные и исследо-

вания по типу случай—контроль. Большинство метаанализов посвящены исследованиям, цель которых — выяснение причинных связей. В ряде случаев метаанализ может быть применен к исследованиям связей, необязательно причинно-следственным (например, исследования маркеров риска) или к описательным исследованиям (например, масштаба проблемы). Метаанализ может быть применен в отношении скрининговых и других диагностических методов, используемых как на уровне индивида, так и общества, например оценке их валидности и надежности, или для исследований эффективности и стоимости, а также факторов, на них влияющих.

РАБОТА НА ЗАНЯТИИ

Вопросы для отработки на практическом занятии

1. Принципы выбора основных электронных баз данных медицинских исследований.
2. Характеристика основных разделов Кокрановской электронной библиотеки.
3. Основные этапы и принципы отбора исследований для составления систематического обзора (задачи 2–4).
4. Показатели результатов исследований и способы представления результатов метаанализа (задачи 5–7).
5. Сравнительная характеристика систематического обзора и метаанализа (задачи 1–3).
6. Указанные вопросы отрабатывают при решении следующих ситуационных задач.

Ситуационные задачи

Задача 1. Используя материалы, приведенные в табл. 9.5, дайте описание и интерпретацию результатов обзора, сравнивающего активное и выжидательное ведение родов.

Задача 2. Используя критерии отбора информации, подберите 5 статей для составления систематического обзора. С помощью информационного материала и приведенного примера (см. табл. 9.5) объедините результаты исследования и дайте их количественную оценку.

Таблица 9.5. Обобщающее представление данных Кокрановского обзора, сравнивающего активное и выжидательное ведение родов в третьей стадии








Сравнение вмешательств	Активное или выжидательное ведение родов в третьей стадии (критерий включения — все беременные)				
Исследуемый исход	Клинически определенная кровопотеря в 500 мл и более				
Группы	Лечение n N	Контроль n N	Относительный риск 95% ДИ	Вес, %	Относительный риск 95% ДИ
Abu Dhabi	48 827	90 821		21,2	0,53 [0,38; 0,74]
Bristol	50 846	152 849		35,6	0,33 [0,24; 0,45]
Dublin	14 705	60 724		13,9	0,24 [0,14; 0,42]
Hinchingbrooke	51 748	126 764		29,3	0,41 [0,30; 0,56]
Всего (95% ДИ)	163 3126	428 3158		100,0	0,38 [0,32; 0,46]
Хи-квадрат = 7,26 df = 3 p = 0,06					
Достоверность = 10,84 p < 0,00001			0,1 0,2 0,5 1 2		

Задача 3. Проведите анализ приведенных результатов исследования влияния сульфата магния (табл. 9.6) на предупреждение преждевременных родов. Исследуемый исход: роды в течение 48 ч с начала лечения.

Таблица 9.6. Обобщающее представление данных Кокрановского обзора, посвященного анализу эффективности применения сульфата магния для предотвращения преждевременных родов*

Обзор	Применение сульфата магния при угрозе преждевременных родов				
Сравнение	Сравнение контрольной и опытной (введение сульфата магния) групп				
Исход	Роды в интервале менее 48 ч после начала испытания				
Группы	Лечение n N	Контроль n N	Отн. риск 95% CI	Вес, %	Отн. риск 95% CI
Agarayo 1990	5 15	3 14		6,6	1,56 [0,45]
Chau 1992	2 46	4 52		4,3	0,57 [0,11]
Cjttton 1984	10 16	9 19		13,5	1,32 [0,72]
Fox 1993	19 45	29 45		16,6	0,66 [0,44]
Glock 1993	3 41	3 39		4,8	0,95 [0,20]

Окончание табл. 9.6

Группы	Лечение n/N	Контроль n/N	Отн. риск 95% CI	Вес, %	Отн. риск 95% CI
Highiqhi 1999	12 40	8 34		11,2	1,28 [0,59]
Lamon 1999	4 65	4 57		5,9	0,88 [0,23]
Ma 1992	7 30	32 35		12,8	0,26 [0,13]
Morales 1993	8 52	5 49		8,1	1,51 [0,53]
Tchilinguirian 1984	9 36	11 31		11,6	0,70 [0,34]
Wilkins 1988	5 66	2 54		4,5	2,05 [0,41]
Total (95% CI)	452	429		100,0	0,85 [0,58]
Total events: 84 (Treatment)? 110 (Control)					
Test for heterogeneity chi-square =20,74 df = 10 p=0,02 I*=51,8%					
Test for overall effect z = 0,82 p = 0,4					
0,01 0,1 1 10 100					

Примечание. * Источник — Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Сульфат магния для предотвращения преждевременных родов при угрозе выкидыша. База данных систематического обзора Cochrane. — 2002, вып. 4.

Задача 4. Был проведен метаанализ исследований связи между пассивным курением дома и раком легкого. В девяти найденных исследованиях использовались различные методы. Например, одно исследование было когортным, а другие — случай–контроль. Одни исследования использовали информацию о выявленных случаях в больнице, другие включали здоровых людей, проживающих дома. Два исследования были слепыми (интервьюер не знал, с кем имеет дело, со случаем болезни или с контролем). Информация о курении колебалась от нуля (в исследовании среди здоровых лиц) до почти 70% у больных. Также различались дефиниции «некурящий» и степень курения: в одном исследовании лица, которые сообщали о курении от случая к случаю, были классифицированы как некурящие, а в другом исследовании сравнение проводили не между подвергавшимися воздействию курения и не подвергавшимися, а между лицами, которые подвергались воздействию табака более и менее 4 часов в день.

1. Можно ли объединять отношения шансов в этих девяти исследованиях?

Задача 5. В метаанализе, включающем 23 исследования бета-адреноблокаторов (табл. 9.7), суммированное отношение показателей, полученное в результате применения метода Ментеля–Хензела, было 0,79, указывающее на то, что в среднем (после контроля разницы между исследованиями) бета-адреноблокаторы предотвращали 21% смертельных исходов. Тест на гетерогенность показал результат значения $p = 0,38$, указывающий на то, что различия в исследованиях могли быть случайными. А теперь представьте, что в тесте на гетерогенность значение p будет 0,001 вместо 0,38, так что разницу нельзя будет считать случайной.

1. Как это повлияет на изменение суммарного отношения показателей?

Таблица 9.7. Результаты 23 рандомизированных контролируемых испытаний по отдаленным результатам применения бета-адреноблокаторов после инфаркта миокарда; сравнение частоты смертельных исходов в группах лечения и контроля

Клиническое испытание	Группа лечения		Группа контроля		Сравнение показателей летальности, %		p
	N	Смертельные исходы	N	Смертельные исходы	Отношение показателей*	Разница показателей**	
1	11	1	11	1	1,00	0,0	НД
2	38	3	39	3	1,03	0,2	НД
3	59	4	52	6	0,59	-4,8	НД
4	69	5	93	11	0,61	-4,6	НД
5	114	7	116	14	0,51	-5,9	НД
6	154	25	147	3,1	0,77	-4,9	НД
7	151	8	154	6	1,36	1,4	НД
8	174	6	134	3	1,54	1,2	НД
9	251	28	122	12	1,13	1,3	НД
10	207	33	213	38	0,89	-1,9	НД
11	209	32	218	40	0,93	-3,0	НД
12	263	45	266	47	0,97	-0,6	НД
13	378	25	282	37	0,68	-4,1	НД
14	291	9	23	16	0,57	-2,4	НД

Окончание табл. 9.7

Клиническое испытание	Группа лечения		Группа контроля		Сравнение показателей летальности, %		p
	N	Смертельные исходы	N	Смертельные исходы	Отношение показателей*	Разница показателей**	
15	355	28	365	27	1,07	0,5	НД
16	391	27	364	43	0,58	-4,9	0,2
17	632	60	471	48	0,93	-7,0	НД
18	680	22	674	39	0,56	-2,6	0,2
19	873	64	583	52	0,82	-1,6	НД
20	858	57	883	45	1,30	1,5	НД
21	945	98	939	152	0,64	-5,8	0,0002
22	1533	192	1520	127	0,80	-1,7	НД
23	1916	138	1921	188	0,77	-2,6	0,004
Всего	10452	827	9860	986	0,79	-2,1	0,000002

Примечание. * Отношение показателей в группах лечения и контроля.

** Показатель в группе лечения минус показатель в группе контроля.

НД — недостоверно.

Задача 6. Поиск в MEDLARS совместно с просмотром *Current Contents* на статьи и ссылки позволил идентифицировать 12 контролируемых клинических испытаний эффекта добавки витамина А на детскую смертность. Четыре испытания проводились в больницах на детях, больных корью. Восемь — были исследованиями, проводимыми в общинах, включенные в них дети проживали в различных деревнях, районах, и их жители были определены в группу лечения или контроля.

Можно ли все 12 испытаний включить в метаанализ?

Итоговый контроль знаний

Ответьте на следующие вопросы.

1. Дайте определение понятию доказательная медицина.
2. Перечислите основные особенности (преимущества) доказательной медицины.
3. Укажите предпосылки возникновения доказательной медицины.
4. Перечислите сферы применения доказательной медицины.

5. Приведите источники поиска доказательной информации. Назовите основные базы данных.
6. Перечислите принципы деятельности Кокрановского сотрудничества и Кокрановской электронной библиотеки.
7. Перечислите основные разделы Кокрановской библиотеки.
8. Дайте определение и основную характеристику систематическим обзорам.
9. Перечислите основные отличия систематических обзоров от обзоров литературы.
10. Укажите возможности и ограничения систематических обзоров.
11. Приведите основные этапы составления систематического обзора.
12. Назовите принципы отбора исследований для систематических обзоров.
13. Дайте определение метаанализа.
14. Назовите основные типы проведения метаанализа.
15. Дайте определение показателей результатов исследований, используемых в практике метаанализа.
16. Перечислите способы представления результатов метаанализа.
17. Проанализируете реферат проведенного метаанализа взаимосвязи между серопозитивностью по *sagA* и раком желудка.

Метаанализ взаимосвязи между серопозитивностью по *sagA* и раком желудка

Обоснование и цель: сообщения литературы относительно взаимоотношений инфекции с *sagA*-положительными штаммами *Helicobacter pylori* и раком желудка по сравнению с лишь одной инфицированностью *H. pylori* противоречивы. Цель этого исследования заключалась в том, чтобы оценить величину риска рака желудка, связанного с *sagA*-серопозитивностью, и идентифицировать некоторые причины гетерогенности между исследованиями.

Методы: был предпринят метаанализ исследований по принципу случай–контроль в сочетании с контролем, согласованным по возрасту и полу, который обеспечил предварительные данные о частоте инфекции *H. pylori* и штаммов *sagA H. pylori*, выявленных серологическим методом или с помощью полимеразной цепной реакцией к ДНК.

Результаты: всесторонний литературный поиск идентифицировал 16 квалифицированных исследований с 2284 основными случаями и 2770 — с контрольными. *H. pylori* и *sagA*-серопозитивность достоверно увеличивали риск рака желудка в 2,28 и в 2,87 раза соот-

ветственно. Среди *H. pylori*-инфицированной популяции инфекция с *sagA*-положительными штаммами в дальнейшем увеличивала риск рака желудка в целом в 1,64 раза (доверительный интервал 95% ДИ: 1,21–2,24) и в 2,01 раза (95% ДИ: 1,21–3,32) некардиального рака желудка. Кардиальный рак желудка не был связан с инфекцией *H. pylori* или *sagA*-положительными штаммами *H. pylori*. Возраст пациентов и локализация рака желудка вносят вклад в гетерогенность между исследованиями.

Выводы: инфекция с *sagA*-положительными штаммами *H. pylori* увеличивает риск рака желудка по отношению к риску, который обусловлен только одной инфекцией *H. pylori*. Определение *sagA*-статуса инфекции *H. pylori* может дать дополнительный эффект в выявлении популяций с высоким риском рака желудка.

Глава 10

Структура и содержание научно-практической публикации

Цель занятия: освоить принципы подготовки и анализа научно-практических публикаций, основанных на фактическом материале.

Изучив тему, **студенты должны знать:**

- источники доказательной информации;
- дизайн и общую структуру научного сообщения;
- виды и требования к составлению реферата (резюме) статьи;
- требования к написанию основных разделов статьи;
- алгоритм оценки научной публикации.

Изучив тему, **студенты должны уметь:**

- осуществлять оценку публикации на предмет ее научной обоснованности и доказательности.

Изучив тему, **студенты должны владеть:**

- методикой анализа научно-практической публикации.

САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЮ

В процессе подготовки к занятию студенты самостоятельно изучают рекомендованную литературу и приведенный в главе информационный материал.

Вопросы для самоподготовки

1. Источники доказательной информации.
2. Общая структура научного сообщения.
3. Виды и требования к составлению реферата (резюме) статьи.
4. Требования к составлению основных разделов статьи:
 - введение (история вопроса, обоснование исследования);
 - методы исследования (организация исследования);
 - изучаемая выборка;
 - вмешательство, распределение вмешательств, список осложнений;
 - статистический анализ данных;
 - результаты исследования;
 - обсуждение;

- выводы;
- литература.

5. Алгоритм оценки научной публикации.

Контроль самоподготовки

1. Выберите научно-практическую публикацию по интересующей теме.
2. Используя приведенный алгоритм оценки научной публикации, проведите оценку выбранной научной медицинской публикации и *ответьте на следующие вопросы*:
 - опишите дизайн исследования, определите тип исследования;
 - укажите способ формирования опытной и контрольной групп (вид выборки);
 - перечислите основные требования к написанию разделов научной публикации;
 - укажите принципы составления модулярного (структурированного) вида информативного абстракта;
 - проведите анализ научной публикации по всем перечисленным выше разделам.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Алгоритм оценки научной публикации

Оценка дизайна исследования

(включая определение типа исследования) по разделам статьи

Название

Информативно ли название?

- Отражает ли оно тему статьи (не больше и не меньше)?
- Является ли оно терминологически точным?
- Ясны ли отношения между компонентами названия?

Является ли название достаточно кратким?

- Есть ли в названии балласт (слова, которые ничего не добавляют)?
- Нет ли ненужного многословия?

Элегантно ли название?

- Стоят ли определения рядом с определяемым словом?
- Нет ли в названии грамматических ошибок?

Абстракт (реферат)

Укажите вид абстракта (индикативный или информативный, структурированный или неструктурированный).

- Присутствуют ли следующие части:
 - вопрос, для ответа на который проводилось исследование;
 - что проделано;
 - что установлено;
 - какие выводы сделаны?
- Даны ли в абстракте цифры (там, где это необходимо).
- Можно ли понять абстракт, не обращаясь к полному тексту статьи.
- Нет ли в абстракте лишней информации (которая необязательна в абстракте или не относящейся к исследованию).
- Отвечает ли абстракт требованиям по объему.

Другие комментарии

Как правило, автор пишет абстракт в последнюю очередь, уже после написания самой работы, когда ему хочется закончить с этой темой и заняться чем-то другим. Автора можно понять, но можно понять и запросы читателя, ведь во многих случаях абстракт оказывается единственной версией статьи, с которой он когда-либо ознакомится. Цель написания реферата — краткое сообщение о содержании статьи. Как правило, его ограничивают в объеме, например числом слов (обычно 250), либо, как в отечественной практике, количеством строк (15 строк или 0,5 страницы машинописного текста).

Существует две основные категории абстрактов: индикативный (указательный) и информативный (описательный).

Индикативные абстракты «указывают» и «перечисляют» цель, масштаб и методологию работы. Они могут быть эквивалентны содержанию. Их может написать человек, не имеющий никакого отношения к самой работе. Индикативные абстракты называют еще критическими, поскольку, как правило, они содержат комментарии относительно масштаба работы и оценку ее качества (указывают, что именно достигнуто авторами рукописи). В отличие от него, **информативный (описательный) абстракт** содержит информацию о том, что было проделано и как, но они также отражают ключевые результаты, выводы и рекомендации, которые следуют из проделанной работы, отчетом о которой является статья. В свою очередь, информативные абстракты могут быть структурированными и неструктурированными. **Структурированные абстракты** в очень сжатом виде включают все основные разделы статьи: введение, цель, материалы и методы,

результаты и обсуждение. В эпоху информационного взрыва, когда наблюдается резкое увеличение потока медицинской информации (издается около 40 000 биомедицинских журналов, публикующих примерно 2 млн статей ежегодно), востребованы именно информативные абстракты. При этом предпочтение отдается структурированным абстрактам.

Требования к абстрактам, предъявляемые научными журналами

1. Am J Dis Child: не более 135 слов.
2. AJPH: 280 слов, 4 подзаголовка («Задачи», «Методы», «Результаты», «Выводы»).
3. Ann Intern Med: 250 слов; оригинальное исследование (задача, построение, условия проведения, больные, вмешательства, измерения, результаты, выводы); отдельный подзаголовок «Рецензии».
4. Can Med Assoc J: 250 слов; оригинальное исследование (задача, построение, условия проведения, больные, вмешательства, основные единицы измерения итогов, результаты, выводы); отдельный подзаголовок «Рецензии».
5. JAMA: то же, что в предыдущем, но с более подробными инструкциями.
6. J Infect Dis: не более 150 слов; указать цель, методы, результаты и выводы. Авторам напоминает, что абстракты являются ключевым источником информации для пользователей компьютерных систем (например, МЕДЛАЙН).
7. The Lancet: абстракт не оговаривается, но «исходите из того, что читатель практически ничего не знает о проблеме».
8. N Engl J Med: не более 250 слов; 4 абзаца, озаглавленные как «Базовые сведения», «Методы», «Результаты» и «Выводы».
9. EIS Conference Program: не больше одной страницы через два интервала (публикация CDC); подзаголовки: «Базовые сведения», «Методы», «Результаты», «Выводы».

Введение

Устроено ли введение по принципу воронки?

- Начинается ли введение на уровне, соответствующем уровню гипотетического читателя (не слишком общее и не слишком конкретное)?
- Фоновая информация относится к делу?
- Конкретно ли сформулирована гипотеза или основной вопрос исследования?

- Создает ли введение адекватные ожидания, соответствующие теме исследования?
- Преподнесена ли общая проблема (пробел в знаниях) во введении и достаточно ли близко к его началу?
- Что является основной отличительной чертой (чертами) исследования по сравнению с более ранними исследованиями?
- Способно ли введение привлечь и удержать внимание гипотетического читателя?

Другие комментарии

Введение необходимо, чтобы ознакомить читателя с изучаемой проблемой, привести аргументы в пользу необходимости исследования. Здесь даются описание истории проблемы, формулировка цели исследования. Если введение написано правильно, то, ознакомившись с ним, читатель сможет оценить результат исследования, не обращаясь к другим публикациям. Наиболее важная часть введения — формулировка цели исследования. Если цель ясна, читатель может оценить:

- а) цель как таковую;
- б) методы, результаты и обсуждение, исходя из их соответствия цели.

Материалы и методы

- Описывает ли этот раздел, что было проделано?
- Ясно ли построение исследования?
- Четко ли описаны материалы, испытуемые, выборка?
- Все ли методы описаны точно и правильно?
- Понятна ли последовательность этапов работы, например схема лечения, процесс измерения?
- Все ли описания выстроены в логичном порядке:
 - построение исследования;
 - материалы, испытуемые, выборка (тип выборки);
 - процедуры (действия);
 - методы анализа и статистической обработки.
- Удобен ли формат читателю?
- Используются ли подзаголовки? Если да, соответствуют ли они тексту? Если нет, не стоит ли их добавить?
- Используются ли рисунки или таблицы? Если да, достаточно ли они информативны? Если нет, не стоит ли их добавить?
- Понимаете ли вы, почему исследование проводилось так, как описано?

Другие комментарии

Этот раздел любого исследования является главным. Именно в нем излагаются сведения, которые позволяют выявить сильные и слабые стороны исследования, возможности применения его результатов. В то же время это самый трудный для чтения раздел. Правильное описание методов статистического анализа должно содержать указание на применяемые статистические критерии и их конкретные варианты. Если применялся не общепринятый критерий или метод расчета, должно быть объяснение, почему использован именно он. Поскольку результаты применения многих критериев может зависеть от используемого алгоритма вычислений, в статье должны быть указаны программа и пакет статистических программ, с помощью которых проводились вычисления.

Результаты

- Представлены ли результаты в последовательности, логически отвечающей на вопрос исследования?
- Представлены ли данные в таблицах, схемах, на фотографиях или рисунках?
 - Если нет, не стоит ли их таким образом представить?
 - Если да, выбраны ли оптимальные средства представления данных?
- Адекватно ли используется текст при графических средствах презентации (для интерпретации и прояснения данных, а не для их повтора)?
- Согласуются ли между собой цифровые значения, несколько раз повторяющиеся в этом разделе (в виде текста и графически) и в других местах текста, например в разделе «Обсуждение»?
- Сообщаются ли в этом разделе результаты только данного исследования?
- Упоминается ли метод при каждом результате и результат при каждом методе?

Другие комментарии

Для читателей очень полезно графическое представление данных. Особенно представление фактических данных до статистической обработки. Главное в изучении табличных данных — установить, насколько полно подтверждены фактами выводы, приведенные в тексте.

Обсуждение

- Обсуждается ли в этом разделе исследование?
- Отвечает ли этот раздел на вопрос исследования?

- Описывает ли этот раздел, как это исследование помогает решить общую проблему, изложенную в введении?
- Какой вывод (выводы) представлен в этом разделе?
- Обоснованы ли выводы всей организации и структурой данной работы?
- Достаточно ли близко к началу раздела дается ответ на вопрос исследования?
- Каков порядок подачи доказательств: преподносятся ли самые сильные доказательства в первую очередь?
- Имеется ли четкая связь между вопросами обсуждения и изысканиями работы?
- Достаточно ли умело интегрирована новая и ранее имевшаяся информация (включая исторические материалы)?
- Возникает ли к концу ощущение завершенности?
- Создает ли способ подачи информации правильную перспективу?
- Какие темы вводятся в начале и конце этого раздела?
- Уделено ли обсуждению более важных проблем больше места, чем обсуждению менее важных?
- Если в тексте обсуждаются второстепенные вопросы, делается ли это в середине раздела и с достаточной краткостью?
- Объективно ли представлены данные, вступающие в противоречие друг с другом (или данными более ранних исследований), и ограничения данного исследования?
- Четко ли проведена грань между фактами и мнениями авторов?

Другие комментарии

Раздел «Дискуссия» — самый большой по объему из всей публикации. Включает краткое резюме полученных результатов, их интерпретацию с учетом существующих объяснений и собственного мнения по изученному вопросу. Предполагается формулирование направлений дальнейших исследований поставленной проблемы.

Список литературы

Список упоминаемой литературы — важная часть статьи. Его следует оценивать так же, как и все другие разделы статьи. Кроме того, это ценный источник информации. По форме списки литературы могут быть различными. В России продолжает действовать ГОСТ СССР 7.1–84 «Библиографическое описание произведений печати». Реально необходимые требования уместаются в «Инструкции для авторов», публикуемых в журналах. Список литературы — зеркало

качества научной публикации. Поверхностный, неполный, содержащий ошибки список литературы, — надежный признак недоброкачественной статьи.

РАБОТА НА ЗАНЯТИИ

Каждый из студентов на конференции докладывает результаты проведенной оценки научно-практической публикации (с указанием типа исследования) и представляет материалы в письменном виде.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)

ГОСТ Р 52379-2005

(извлечение из документа)

Утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст.

Дата введения — 1 апреля 2006 г.

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения».

Сведения о стандарте

- Подготовлен Ассоциацией международных фармацевтических производителей (АИРМ), Международной конфедерацией обществ потребителей (КонфОП), Российской академией медицинских наук (РАМН) по собственному аутентичному переводу, указанному в пункте 4.
- Внесен Техническим комитетом по стандартизации ТК 450 «Лекарственные средства».

- Утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст.
- Настоящий стандарт идентичен Руководству по надлежащей клинической практике (Consolidated Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH). При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации.
- Введен впервые.

Введение

Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice – GCP) представляет собой международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований.

Соблюдение указанного стандарта служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), и что данные клинического исследования достоверны.

Целью настоящего национального стандарта (далее — настоящий стандарт) является установление единых со странами Европейского союза, Соединенными Штатами Америки и Японией правил, что должно способствовать взаимному признанию данных клинических исследований уполномоченными органами названных стран.

Настоящий стандарт идентичен ICH GCP — Руководству по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH), которое, в свою очередь, разработано с учетом действующих требований надлежащей клинической практики Европейского

союза, Соединенных Штатов Америки и Японии, а также Австралии, Канады и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Область применения

Настоящий стандарт необходимо соблюдать при проведении клинических исследований (КИ), данные которых запланировано представить в уполномоченные органы.

Принципы, установленные настоящим стандартом, применимы также и к иным КИ, которые могут оказать влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта.

Термины и определения

В настоящем стандарте применяются следующие термины с соответствующими определениями.

Аудит (audit). Комплексная и независимая проверка деятельности и документации, относящихся к исследованию, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу, стандартные операционные процедуры (СОП) спонсора, надлежащей клинической практике (GCP) и нормативным требованиям.

Благополучие субъектов исследования [well-being (of the trial subjects)]. Физическое и психическое здоровье субъектов, участвующих в КИ.

Брошюра исследователя — БИ (investigator's brochure). Сводное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого продукта, значимых для его исследования на человеке.

Договор (contract). Датированное и подписанное соглашение между двумя сторонами или более, которое устанавливает договоренности, касающиеся распределения объема работ и обязанностей при проведении КИ, а также, если уместно, финансовых вопросов. Основой договора может служить протокол исследования.

Документальный след (audit trail). Документация, позволяющая восстановить ход событий.

Документация (documentation). Все записи в любой форме, включая записи на бумажных, электронных, магнитных или оптических носителях, сканограммы, рентгеновские снимки, электрокардиограммы, которые описывают либо регистрируют методы, организацию и/или результаты КИ, а также влияющие на исследование факторы и принятые меры.

Заключение (применительно к Независимому этическому комитету) [opinion (in relation to Independent Ethics Committee)]. Заключение и/или рекомендации Независимого этического комитета.

Законный представитель (legally acceptable representative). Физическое, юридическое лицо или иной субъект права, имеющий в силу закона право давать согласие на участие в КИ от имени потенциального субъекта исследования.

Идентификационный код субъекта (subject identification code). Уникальный код, присваиваемый исследователем каждому субъекту исследования для обеспечения конфиденциальности его личных данных и используемый вместо имени субъекта в отчетах по нежелательным явлениям и/или других данных, относящихся к исследованию.

Индивидуальная регистрационная карта — ИРК (Case Report Form; CRF). Документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования.

Инспекция (inspection). Действие уполномоченных органов, заключающееся в официальной проверке документации, оборудования, иных материалов, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к КИ и находящихся в исследовательском центре, в помещениях спонсора и/или контрактной исследовательской организации, а также в иных организациях, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к исследованию.

Информированное согласие (informed consent). Процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия.

Исследователь (investigator). Физическое лицо, несущее ответственность за проведение КИ в исследовательском центре. В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы.

Исследователь-координатор (coordinating investigator). Исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей всех исследовательских центров, участвующих в многоцентровом КИ.

Исследователь/организация (investigator/institution). Термин, означающий «исследователь и/или организация в зависимости от нормативных требований».

Исследовательский центр (trial site). Фактическое место проведения КИ.

Исследуемый продукт (investigational product). Лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в КИ, в том числе зарегистрированный лекарственный продукт в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.

Клиническое испытание/исследование (clinical trial/study). Любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность.

Термины «клиническое испытание» и «клиническое исследование» являются синонимами.

Контрактная исследовательская организация (contract research organization; CRO). Физическое лицо или организация (коммерческая, научно-исследовательская или иная), которая в рамках договора со спонсором выполняет одну или более из его обязанностей и функций, связанных с проведением КИ.

Контроль качества (quality control — QC). Методы и меры, являющиеся частью системы обеспечения качества и используемые для проверки соответствия выполняемых при проведении исследования процедур предъявляемым требованиям к их качеству.

Координационный комитет (coordinating committee). Комитет, который может быть организован спонсором для координации проведения многоцентрового КИ.

Конфиденциальность (confidentiality). Сохранение в тайне от неуполномоченных лиц информации, принадлежащей спонсору, или информации, позволяющей идентифицировать субъекта исследования.

Многоцентровое КИ (multicentre trial). КИ, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре более чем одним исследователем.

Мониторинг (monitoring). Деятельность, заключающаяся в контроле за ходом КИ, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом, СОП, надлежащей клинической практикой (GCP) и нормативными требованиями.

Надлежащая клиническая практика (GCP). Стандарт планирования, организации, проведения, мониторинга, аудита, документирования КИ, а также анализа и представления их результатов, служащий гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также обеспечивающий защиту прав, здоровья и конфиденциальности субъектов исследования.

Нежелательная реакция — НР (adverse drug reaction — ADR). Относительно предрегистрационного клинического применения нового лекарственного продукта или его применения по новым показаниям, особенно если терапевтические дозы точно не установлены; все негативные реакции, связанные с применением любой дозы лекарственного продукта. Термин «связанные с применением лекарственного продукта» означает, что существует хотя бы минимальная возможность причинно-следственной связи между лекарственным продуктом и нежелательным явлением (взаимосвязь не исключена).

Для зарегистрированных лекарственных продуктов этот термин означает все негативные реакции, связанные с применением лекарственного продукта в обычных дозах, используемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, а также для изменения физиологических функций.

Нежелательное явление — НЯ (adverse event — АЕ). Любое выявленное у пациента или субъекта КИ после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, нежелательное явление (НЯ) может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи.

Независимый комитет по мониторингу данных — НКМД [Independent Data-Monitoring Committee; IDMC (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)]. Независимый комитет, который может быть образован по инициативе спонсора для периодического рассмотрения хода КИ, данных по безопасности

и/или основных параметров эффективности, а также для выработки рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений.

Независимый этический комитет — НЭК (Independent Ethics Committee; IEC). Независимый орган (экспертный совет или комитет, действующий на уровне организации, региональном, национальном или международном уровне), состоящий из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и выступает для общества гарантом такой защиты, в частности путем рассмотрения, утверждения/одобрения протокола исследования, кандидатур исследователей, исследовательских центров, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования. Правовой статус, состав, функции, деятельность независимых этических комитетов, а также относящиеся к ним нормативные требования могут различаться в разных странах, тем не менее НЭК должны функционировать в соответствии с GCP.

Незаинтересованный свидетель (impartial witness). Физическое лицо, непричастное к проведению КИ, на которое не могут оказать давление участники КИ и которое в случае, если субъект исследования или его законный представитель не умеет или не может читать, присутствует во время получения информированного согласия, а также зачитывает текст информированного согласия и любые другие предоставляемые субъекту исследования письменные материалы.

Доклинические исследования (nonclinical study). Биомедицинские исследования, проводимые без участия человека в качестве субъекта.

Непредвиденная нежелательная реакция (unexpected adverse drug reaction). Нежелательная реакция, сущность или тяжесть которой не согласуется с известной информацией о продукте (например, с БИ для незарегистрированного исследуемого продукта или с листком-вкладышем/сводной характеристикой лекарственного продукта в случае зарегистрированного продукта).

Нормативные требования (applicable regulatory requirement [s]). Все законы и подзаконные акты, регулирующие проведение КИ исследуемых продуктов.

Обеспечение качества (quality assurance — QA). Совокупность систематических и планомерных действий, которые имеют целью обес-

печатать соответствие проведения исследования, сбора, регистрации и представления данных надлежащей клинической практике (GCP) и нормативным требованиям.

Организация (медицинская) [institution (medical)]. Любая организация вне зависимости от ее организационно-правовой формы либо медицинское, либо стоматологическое подразделение, где проводят КИ.

Оригинальные медицинские записи (original medical record).

Основные документы (essential documents). Документы, которые в совокупности или по отдельности позволяют оценить ход КИ и качество полученных данных.

Отчет монитора (monitoring report). Письменный отчет монитора спонсору после каждого визита в исследовательский центр и/или контакта с исследователями в соответствии с СОП спонсора.

Отчет об аудите (audit report). Письменное заключение аудитора спонсора о результатах аудита.

Отчет о клиническом испытании/исследовании (clinical trial/study report). Отчет в письменной форме, представляющий собой описание клинического испытания/исследования какого-либо терапевтического, профилактического или диагностического средства с участием человека в качестве субъекта, объединяющий клиническое и статистическое описания, представление данных и их анализ.

Первичная документация (source documents). Исходные документы, данные и записи (например, истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные записи, заметки, дневники субъектов исследования, вопросники, журналы выдачи медикаментов, записи автоматических устройств, верифицированные и заверенные копии или выписки, микрофиши, фотонегативы, микроплёнки или магнитные носители, рентгеновские снимки, любые записи, относящиеся к пациенту, в том числе хранящиеся в аптеке, лабораториях и отделениях инструментальной диагностики, используемых в КИ).

Первичные данные (source data). Вся информация, содержащаяся в оригинальных медицинских записях и их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований и другой деятельности, позволяющая воссоздать ход КИ и оценить его. Первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях).

Поправка (к протоколу) [amendment (to the protocol)].

Поправка к протоколу (protocol amendment). Оформленное в письменном виде описание изменений или официальное разъяснение протокола.

Препарат сравнения [comparator (product)]. Исследуемый или зарегистрированный лекарственный продукт (активный контроль) либо плацебо, используемые как контроль в клиническом исследовании.

Промежуточный отчет о клиническом испытании/исследовании (interim clinical trial/study report). Отчет о промежуточных результатах и их оценке, основанный на проведенном в ходе КИ анализе данных.

Протокол (protocol). Документ, который описывает цели, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию исследования. Кроме этого протокол обычно содержит полученные ранее данные и обоснование исследования, однако эта информация может быть представлена и в других документах, на которые ссылается протокол исследования. Применительно к настоящему стандарту термин подразумевает как сам протокол исследования, так и поправки к нему.

Прямой доступ (direct access). Разрешение на изучение, анализ, проверку и копирование любых записей и отчетов, необходимых для оценки КИ. Лица, имеющие право прямого доступа (например, представители национальных или иностранных уполномоченных органов, мониторы и аудиторы спонсора), должны принимать все разумные меры для соблюдения нормативных требований по защите конфиденциальности информации, позволяющей идентифицировать субъектов, и информации, принадлежащей спонсору.

Рандомизация (randomization). Процесс распределения субъектов исследования по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность.

Сертификат аудита (audit certificate). Документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита.

Серьезное нежелательное явление — СНЯ и/или серьезная нежелательная реакция — СНР (serious adverse event; SAE or serious adverse drug reaction; serious ADR). Любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного продукта:

- привело к смерти;
- представляет угрозу для жизни;
- требует госпитализации или ее продления;
- привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности, представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения.

Слепой метод/маскировка (blinding/masking). Метод, при применении которого одной или нескольким участвующим в КИ сторонам неизвестно, какое лечение назначено субъекту исследования. Простой

слепой метод предусматривает неосведомленность о назначенном им виде лечения субъектов исследования, в то время как двойной слепой метод подразумевает неосведомленность субъектов исследования, исследователей, мониторов и в некоторых случаях лиц, выполняющих статистическую обработку данных.

Соблюдение требований (применительно к КИ) [compliance (in relation to trials)]. Следование всем связанным с КИ требованиям, надлежащей клинической практике (GCP) и нормативным требованиям.

Соисследователь (subinvestigator). Любой член исследовательского коллектива, назначенный исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры КИ в исследовательском центре (например, интерн, ординатор, научный сотрудник).

Спонсор (sponsor). Физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором КИ и несущее ответственность за его организацию и/или финансирование.

Спонсор-исследователь (sponsor-investigator). Лицо, которое самостоятельно или совместно с другими лицами инициирует и проводит КИ и под непосредственным руководством которого исследуемый продукт либо назначают, либо выдают субъекту исследования, либо последний принимает его. Спонсором-исследователем может быть только физическое лицо. Обязанности спонсора-исследователя включают обязанности и спонсора, и исследователя.

СОП (standard operating procedures; SOPs). Подробные письменные инструкции, предназначенные для достижения единообразия при осуществлении определенной деятельности.

Субъект/субъект исследования (subject/trial subject). Физическое лицо группы, получающей исследуемый продукт, либо в составе контрольной группы.

Уполномоченные органы (regulatory authorities). Органы, обладающие правом осуществлять регулирующие функции. Применительно к настоящему стандарту термин «уполномоченные органы» включает в себя инстанции, уполномоченные рассматривать предоставленные им клинические данные, а также проводить инспекции. Эти органы также иногда называют компетентными органами.

Утверждение (применительно к Экспертному совету организации) [approval (in relation to Institutional Review Boards)]. Принятое Экспертным советом организации (ЭСО) заключение, подтверждающее факт проведения экспертизы КИ и являющееся разрешением на его проведение в данной организации в соответствии с инструкциями ЭСО, норматив-

ными документами медицинской организации, а также надлежащей клинической практикой (GCP) и нормативными требованиями.

Уязвимые субъекты исследования (vulnerable subjects). Лица, на чье желание участвовать в КИ может оказать чрезмерное влияние ожидание (обоснованное или необоснованное) тех или иных преимуществ, связанных с участием в исследовании, или санкции вышестоящих в иерархии лиц в случае отказа от участия. В качестве примера членов иерархических структур могут быть названы учащиеся высших и средних медицинских, фармацевтических и стоматологических учебных заведений, младший персонал клиник и лабораторий, служащие фармацевтических компаний, военнотружущие и заключенные. К уязвимым субъектам исследования также относятся больные, страдающие неизлечимыми заболеваниями, лица, находящиеся в домах по уходу, нищие и безработные, пациенты, находящиеся в неотложном состоянии, представители национальных меньшинств, бездомные, кочевники, беженцы, несовершеннолетние и лица, находящиеся под опекой или попечительством, а также лица, неспособные дать согласие.

Экспертный совет организации — ЭСО (Institutional Review Board; IRB). Независимый орган, состоящий из лиц, работающих в области медицины, в том числе научной, а также не относящихся к медицине специальностей, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и предоставляет общественную гарантию такой защиты, в том числе путем рассмотрения, утверждения/одобрения протокола исследования и поправок к нему, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования.

Принципы надлежащей клинической практики (GCP)

- Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА и отраженными в GCP и нормативных требованиях.
- До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.
- Права, безопасность и благополучие субъекта исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.

- Информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом продукте должна быть достаточной для обоснования предполагаемого клинического исследования.
- Клинические исследования должны отвечать научным требованиям и быть четко и подробно описаны в протоколе.
- Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, утвержденным/одобренным Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК).
- Ответственность за оказываемую субъекту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач.
- Все привлекаемые к проведению исследования лица должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.
- Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта до его включения в исследование.
- Всю полученную в клиническом исследовании информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы были обеспечены точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации.
- Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями.
- Производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (good manufacturing practice; GMP). Исследуемые продукты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом.
- Для обеспечения качества каждого аспекта исследования должны быть внедрены соответствующие системы и операционные процедуры.

Экспертный совет организации/ Независимый этический комитет (ЭСО/НЭК)

Обязанности

- Экспертный совет организации/Независимый этический комитет призван защищать права, безопасность и благополучие всех субъектов исследования. Исследованиям с участием уязвимых субъектов должно быть уделено особое внимание.

- ЭСО/НЭК должен получить следующие документы:
 - протокол исследования/поправки;
 - письменную форму информированного согласия и ее последующие редакции, предлагаемые исследователем для использования в исследовании;
 - описание действий, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании (например, рекламные объявления);
 - письменные материалы, которые будут предоставлены субъектам;
 - брошюру исследователя;
 - известную информацию, касающуюся безопасности;
 - информацию о выплатах и компенсациях субъектам исследования;
 - текущую версию научной биографии исследователя (*curriculum vitae*) и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию;
 - любые другие документы, которые могут потребоваться ЭСО/НЭК для выполнения его обязанностей. ЭСО/НЭК должен рассмотреть вопрос о проведении предлагаемого клинического исследования в разумные сроки и документально оформить свое мнение, четко идентифицируя исследование, рассмотренные документы и даты при вынесении следующих решений:
 - утверждения/одобрения;
 - требования о внесении изменений, необходимых для получения утверждения/одобрения;
 - отрицательного заключения/неодобрения;
 - отмены/приостановления данных ранее утверждения/одобрения.
- ЭСО/НЭК должен оценить соответствие квалификации исследователя предлагаемому исследованию на основании его научной биографии (*curriculum vitae*) и/или другой соответствующей документации, запрошенной ЭСО/НЭК.
- ЭСО/НЭК должен рассматривать каждое текущее исследование с периодичностью, адекватной риску для субъектов исследования, но не реже одного раза в год.
- ЭСО/НЭК может потребовать, чтобы субъектам исследования помимо информации, указанной в 4.8.10, были предоставлены дополнительные сведения об исследовании, если, по мнению ЭСО/НЭК, эта информация позволит существенно повысить степень защиты прав, безопасности и/или благополучия субъектов.
- Если согласие на участие субъекта в исследовании, не связанном с лечением, дает его законный представитель, ЭСО/НЭК должен

убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований.

- Если протокол предусматривает невозможность получения согласия на участие в исследовании у субъекта или его законного представителя до момента включения субъекта в исследование, ЭСО/НЭК должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований (например, при неотложных состояниях).
- ЭСО/НЭК рассматривает размер и порядок выплат субъекту исследования, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения субъектов исследования. Размер выплат субъектам должен быть заранее определен и не должен целиком зависеть от того, завершил субъект исследование полностью или нет.
- ЭСО/НЭК должен убедиться в том, что информация, касающаяся выплат субъектам исследования, включая методы, суммы и график выплат, отражена в письменной форме информированного согласия и любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам. Должно быть указано, каким образом будет определен размер выплат.

Состав, функции и порядок работы

- ЭСО/НЭК должен иметь в своем составе достаточное число лиц, суммарно обладающих необходимым опытом и квалификацией для оценки научных, медицинских и этических аспектов предлагаемого исследования. Рекомендуется, чтобы в ЭСО/НЭК входили:
 - не менее пяти членов;
 - как минимум один член, чьи интересы лежат вне сферы науки;
 - как минимум один член, который не зависит от организации/исследовательского центра. Голосовать/выражать мнение по исследованию имеют право только те члены ЭСО/НЭК, которые не зависят от исследователя и спонсора данного исследования. ЭСО/НЭК должен вести список своих членов с указанием их квалификации.
- ЭСО/НЭК должен осуществлять деятельность в соответствии с письменными процедурами, документировать свою работу, вести протоколы заседаний, а также соблюдать GCP и нормативные требования.

- ЭСО/НЭК принимает решения на объявленных заседаниях при наличии и кворума, установленного его письменными процедурами.
- Право голосовать/высказывать свое мнение и/или рекомендации имеют только те члены ЭСО/НЭК, которые участвуют в рассмотрении документации и обсуждении.
- Исследователь может предоставлять информацию по любым аспектам исследования, но не может участвовать в прениях или в голосовании/выработке мнения ЭСО/НЭК.
- ЭСО/НЭК может обращаться за помощью к экспертам, не являющимся его членами.

Процедуры

ЭСО/НЭК должен разработать, документально оформить и соблюдать свои процедуры, определяющие:

- его состав (фамилии и квалификацию членов) и учредивший его орган;
- порядок назначения заседаний, оповещения его членов о предстоящих заседаниях, а также организацию заседаний;
- порядок первичного и последующего рассмотрения документации по исследованию;
- периодичность последующего рассмотрения документации по исследованию;
- порядок, согласно нормативным требованиям, ускоренного рассмотрения и утверждения/одобрения незначительных изменений для исследований, ранее утвержденных/одобренных им же;
- недопустимость включения субъектов в исследование до того, как ЭСО/НЭК выдаст письменное утверждение/одобрение на проведение исследования;
- недопустимость отклонений от протокола или его изменений без предварительного утверждения/одобрения соответствующих поправок ЭСО/НЭК, кроме тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу субъектам исследования либо когда изменения касаются только административных либо технических аспектов исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона);
- обязанность исследователя незамедлительно сообщать ЭСО/НЭК:
 - об отклонениях от протокола или изменениях протокола, произведенных для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования;

- об изменениях, увеличивающих риск для субъектов и/или существенно влияющих на проведение исследования;
- обо всех нежелательных реакциях, которые являются одновременно серьезными и непредвиденными;
- о новых данных, которые могут свидетельствовать о возрастании риска для субъектов или неблагоприятно повлиять на ход исследования;
- обязанность ЭСО/НЭК незамедлительно в письменном виде сообщать исследователю/организации:
 - о своих решениях/заключениях, касающихся исследования;
 - о причинах принятия решений/заключений;
 - о порядке обжалования его решений/заключений.

Документация

ЭСО/НЭК должен хранить все документы (например, свои процедуры, списки членов с указанием рода деятельности и места работы, представленные на рассмотрение документы, протоколы заседаний и переписку) в течение минимум трех лет после завершения исследования и предоставлять их по запросу уполномоченных органов. Исследователи, спонсор, уполномоченные органы могут запрашивать у ЭСО/НЭК его процедуры и списки членов.

Исследователь

Квалификация и обязательства исследователя

- Исследователь должен иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему принять на себя ответственность за надлежащее проведение КИ. Квалификация исследователя должна соответствовать нормативным требованиям и быть подтверждена его научной биографией (*curriculum vitae*) и/или другими документами, которые могут быть запрошены спонсором, ЭСО/НЭК и/или уполномоченными органами.
- Исследователь должен детально знать, как применять исследуемый продукт в соответствии с протоколом, текущей редакцией БИ, информацией о продукте и другими источниками, предоставляемыми спонсором.
- Исследователь должен знать и соблюдать GCP и нормативные требования.
- Исследователь/организация не должны препятствовать мониторингу и аудиту со стороны спонсора, а также инспекциям уполномоченных органов.

- Исследователь должен вести список обладающих необходимой квалификацией лиц, которые по его поручению осуществляют определенную деятельность в рамках исследования.

Соответствующие ресурсы

- Исследователь должен быть способен продемонстрировать, например на основании ретроспективных данных, возможность набора в течение оговоренного периода требуемого количества подходящих субъектов исследования.
- Исследователь должен иметь достаточное количество времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить исследование в течение оговоренного периода.
- Исследователь должен располагать достаточным количеством квалифицированных сотрудников и материальных ресурсов (помещения, оборудование) в период исследования, чтобы провести это исследование надлежащим и безопасным образом.
- Исследователь отвечает за то, чтобы все занятые в КИ сотрудники были хорошо знакомы с протоколом и исследуемым продуктом, а также со своими функциями и обязанностями.

Оказание медицинской помощи субъектам исследования

- Являющийся исследователем или соисследователем врач несет ответственность за все принимаемые в рамках исследования решения медицинского характера.
- Во время и по завершении участия субъекта в исследовании исследователь/организация должны обеспечить оказание необходимой медицинской помощи субъекту в случае любых связанных с исследованием нежелательных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь/организация обязаны информировать субъекта о ставших известными исследователю интеркуррентных заболеваниях, требующих медицинской помощи.
- Исследователю рекомендуется сообщить лечащему врачу, если таковой имеется, об участии субъекта в исследовании при условии, что субъект не возражает против информирования лечащего врача.
- Хотя субъект не обязан сообщать о причинах, побудивших его досрочно прекратить участие в исследовании, исследователь должен попытаться установить эти причины, проявляя при этом полное уважение к правам субъекта.

Контакты с ЭСО/НЭК

- Перед тем как начать исследование, исследователь/организация должны получить письменное и датированное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК протокола исследования, письменной формы информированного согласия и ее последующих редакций, мер, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании (например, рекламных объявлений), и любых других письменных материалов, которые предполагается предоставить субъектам.
- Вместе с другими документами исследователь/организация должны предоставить ЭСО/НЭК последнюю редакцию БИ. Если БИ дополняют в ходе исследования, исследователь/организация обязаны предоставить ЭСО/НЭК новую редакцию БИ.
- В течение исследования исследователь/организация должны предоставлять ЭСО/НЭК все подлежащие рассмотрению документы.

Соблюдение протокола

- Исследователь/организация должны проводить исследование в соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и при необходимости с уполномоченными органами, утвержденным/одобренным ЭСО/НЭК. В подтверждение договоренности исследователь/организация и спонсор подписывают протокол или отдельный договор.
- Исследователь не должен отклоняться от протокола или вносить в него изменения без согласия спонсора и без предварительного рассмотрения и документально оформленного утверждения/одобрения поправки к протоколу ЭСО/НЭК, кроме тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу субъектам исследования или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования, например замены монитора, изменения номера телефона.
- Исследователь или назначенное им лицо должно объяснять и документально оформлять любые отклонения от утвержденного протокола.
- Исследователь может отклоняться от протокола или вносить в него изменения для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования без предварительного утверждения/одобрения ЭСО/НЭК. В кратчайшие сроки описание отклонений или изменений с указанием их причин и при необходимости предлагаемые поправки к протоколу должны быть направлены:
 - а) ЭСО/НЭК для рассмотрения и утверждения/одобрения;
 - б) спонсору для согласования с ним;
 - в) уполномоченным органам, если необходимо.

Исследуемые продукты

- Ответственность за учет исследуемых продуктов в исследовательском центре возложена на исследователя/организацию.
- Если это разрешено/требуется, исследователь/организация могут/должны передать некоторые или все обязанности исследователя/организации по учету исследуемых продуктов в исследовательском центре аптечному работнику или иному лицу, подконтрольному исследователю/организации.
- Исследователь/организация и/или аптечный работник или иное уполномоченное исследователем/организацией лицо должны вести учет поставок продуктов в исследовательский центр, их фактического количества в центре, использования каждым субъектом, а также возврата спонсору либо иного распоряжения неиспользованными продуктами. Записи по учету должны включать даты, количество, номера партий/серий, сроки годности (где применимо) и уникальные коды исследуемых продуктов и субъектов исследования. Исследователь должен вести записи, подтверждающие, что субъекты получали исследуемые продукты в дозах, предусмотренных протоколом, в количествах, согласующихся с общим количеством исследуемых продуктов, полученным от спонсора.
- Исследуемые продукты следует хранить в соответствии с инструкциями спонсора и нормативными требованиями.
- Исследователь должен обеспечить, чтобы исследуемые продукты были использованы только в соответствии с утвержденным протоколом.
- Исследователь или уполномоченное исследователем/организацией лицо должно объяснить каждому субъекту правила применения исследуемых продуктов и через приемлемые интервалы времени (в зависимости от исследования) проверять соблюдение этих инструкций каждым субъектом.

Рандомизация и раскрытие кода

Исследователь должен соблюдать предусмотренную в исследовании методику рандомизации, если таковая имеется, и обеспечить раскрытие кода только в соответствии с протоколом. Если исследование проводится слепым методом, исследователь должен незамедлительно документально оформить и объяснить спонсору любое преждевременное раскрытие кода исследуемых продуктов, например случайное раскрытие кода, раскрытие кода в связи с серьезным нежелательным явлением.

Информированное согласие субъектов исследования

- При получении и документальном оформлении информированного согласия исследователь должен соблюдать нормативные требования, придерживаться GCP и этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. До начала исследования исследователь должен получить письменное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК письменной формы информированного согласия и любых других письменных материалов, предоставляемых субъектам.
- Письменная форма информированного согласия и любые другие письменные материалы, предоставляемые субъектам, следует дополнять/исправлять по мере появления новой важной информации, которая может оказаться существенной для согласия субъекта. Любая дополненная/исправленная письменная форма информированного согласия и любые другие дополненные/исправленные письменные материалы, предоставляемые субъектам, должны быть утверждены/одобрены ЭСО/НЭК до их использования в исследовании. Субъект или его законный представитель должен быть своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании. Факт передачи этой информации должен быть документально оформлен.
- Ни исследователь, ни другие занятые в исследовании лица не должны принуждать субъекта или использовать иные некорректные методы воздействия с целью склонить его к участию либо продолжению участия в исследовании.
- Ни устная, ни письменная информация, касающаяся исследования, включая письменную форму информированного согласия, не должна содержать формулировок, прямо или косвенно склоняющих субъекта или его законного представителя отказаться от законных прав, а также формулировок, прямо или косвенно освобождающих исследователя, организацию, спонсора или их представителей от ответственности за халатность.
- Исследователь или назначенное им лицо должно в полной мере проинформировать субъекта или, если субъект не способен дать информированное согласие, его законного представителя обо всех значимых аспектах исследования, в том числе ознакомить с письменной информацией об исследовании и одобрением/положительным заключением ЭСО/НЭК.

- Устная и письменная информация об исследовании, включая письменную форму информированного согласия, должна содержать как можно меньше специальных терминов и быть понятна субъекту или его законному представителю и незаинтересованному свидетелю.
- Перед получением информированного согласия исследователь или назначенное им лицо должно предоставить субъекту или его законному представителю достаточное количество времени и возможность для получения более подробной информации об исследовании и для принятия решения об участии в нем или отказе от такого участия. Субъект или его законный представитель должен получить исчерпывающие ответы на все вопросы об исследовании.
- До начала участия в исследовании субъект или его законный представитель, а также лицо, проводившее разъяснительную беседу, должны подписать и собственноручно датировать письменную форму информированного согласия.
- Если субъект или его законный представитель не способен читать, то в течение всей разъяснительной беседы должен присутствовать незаинтересованный свидетель. После того как субъекту или его законному представителю прочитали и разъяснили письменную форму информированного согласия и другие предоставляемые субъекту письменные материалы и после того как субъект или его законный представитель дал устное согласие на участие субъекта в исследовании и, если способен, подписал и собственноручно датировал письменную форму информированного согласия, свидетель должен ее подписать и собственноручно датировать. Подписывая форму согласия, свидетель подтверждает, что информация, содержащаяся в форме согласия и всех других письменных материалах, была точно разъяснена и понята субъектом или его законным представителем и что согласие на участие в исследовании дано субъектом или его законным представителем добровольно.
- Как в ходе разъяснительной беседы, так и в письменной форме информированного согласия, а также любых других письменных материалах, предоставляемых субъектам, должно быть разъяснено следующее:
 - а) исследование носит экспериментальный характер;
 - б) цель исследования;

- в) варианты лечения в процессе исследования и вероятность случайного распределения в одну из групп лечения;
- г) процедуры исследования, включая все инвазивные процедуры;
- д) обязанности субъекта;
- е) те аспекты исследования, которые носят экспериментальный характер;
- ж) ожидаемый риск или неудобства для субъекта, а также (в соответствующих случаях) для эмбриона, плода или грудного ребенка;
- з) ожидаемые выгода и/или польза. Если пользы с медицинской точки зрения не предполагается, то субъект должен быть поставлен об этом в известность;
- и) иные, помимо предусмотренных в исследовании, процедуры или методы лечения, которые могут быть доступны субъекту, а также их значимые потенциальные выгода и/или польза, а также риск;
- к) компенсация и/или лечение, доступные субъекту в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в исследовании;
- л) планируемые выплаты субъекту за его участие в исследовании, если таковые предусмотрены;
- м) планируемые расходы субъекта, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании;
- н) участие субъекта в исследовании является добровольным, и он может отказаться от участия или выйти из исследования в любой момент без каких-либо санкций для себя или потери положенных выгод;
- о) мониторы, аудиторы, ЭСО/НЭК и уполномоченные органы в той мере, в какой это допускается законодательством, будут иметь прямой доступ к оригинальным медицинским записям субъекта для проверки процедур и/или данных КИ, не нарушая при этом конфиденциальности данных субъекта, и что субъект или его законный представитель, подписывая письменную форму информированного согласия, дает разрешение на такой доступ;
- п) записи, идентифицирующие субъекта, будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством. При публикации результатов исследования конфиденциальность данных субъекта будет сохранена;

- р) субъект или его законный представитель будет своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании;
 - с) лица, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации об исследовании и правах субъектов исследования, а также в случае причинения вреда здоровью субъекта в результате его участия в исследовании;
 - т) возможные обстоятельства и/или причины, по которым участие субъекта в исследовании может быть прекращено;
 - у) предполагаемая длительность участия субъекта в исследовании;
 - ф) приблизительное количество субъектов, которое предполагается включить в исследование.
- Перед включением в исследование субъект или его законный представитель должен получить подписанный и датированный экземпляр письменной формы информированного согласия и все другие предоставляемые субъектам письменные материалы. Во время участия субъекта в исследовании субъект или его законный представитель должен получать подписанные и датированные экземпляры всех последующих редакций формы информированного согласия и копии всех поправок к другим письменным материалам, предоставляемым субъектам.
 - Если в КИ (связанном либо не связанном с лечением) участвуют субъекты, которые могут быть включены в исследование только на основании согласия их законных представителей (например, несовершеннолетние, пациенты с выраженным слабоумием), то субъект должен быть проинформирован об исследовании в соответствии с его способностью понять эту информацию, и, если субъект в состоянии, он должен подписать и собственноручно датировать письменную форму информированного согласия.
 - Кроме случаев, описанных в п. 4.8.14, в исследование, не связанное с лечением (в котором не предполагается непосредственной с медицинской точки зрения пользы для субъекта), могут быть включены только субъекты, которые лично дают свое согласие и собственноручно подписывают и датируют письменную форму информированного согласия.
 - В исследования, не связанные с лечением, субъекты могут быть включены с согласия их законных представителей при соблюдении следующих условий:

- а) цели исследования не могут быть достигнуты посредством исследования с участием субъектов, которые могут дать свое согласие лично;
- б) ожидаемый риск для субъектов незначителен;
- в) отрицательное воздействие на здоровье субъекта сведено к минимуму и незначительно;
- г) исследование не запрещено законодательством;
- д) для включения таких субъектов должно быть запрошено специальное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК, учитывающее этот аспект.

Подобные исследования (за исключением обоснованных случаев) должны проводиться с участием пациентов, имеющих заболевание, для лечения которого предназначен исследуемый продукт. Субъекты в таких исследованиях должны находиться под особо тщательным наблюдением, и их участие должно быть прекращено, если есть основания полагать, что они испытывают чрезмерный дискомфорт.

- При неотложных состояниях, когда до включения в исследование невозможно получить согласие самого субъекта, оно должно быть запрошено у его законного представителя, если таковой присутствует. Если предварительное согласие самого субъекта невозможно и отсутствует его законный представитель, то для включения субъекта в исследование должны быть предприняты предусмотренные протоколом и/или другими документами и утвержденные/одобренные ЭСО/НЭК меры, направленные на защиту прав, безопасности и благополучия субъекта, а также обеспечивающие соответствие нормативным требованиям. Субъект или его законный представитель должен быть в кратчайшие сроки поставлен в известность об исследовании, и у него должно быть запрошено согласие на продолжение участия в исследовании, а также другое согласие, как это положено.

Записи и отчеты

- Исследователь должен обеспечивать правильность, полноту, разборчивость и своевременность предоставления спонсору данных, содержащихся в ИРК и во всех требуемых отчетах.
- Данные в ИРК должны соответствовать первичной документации, из которой они перенесены; имеющиеся расхождения должны быть объяснены.
- Любые изменения или исправления в ИРК должны быть подписаны, датированы, объяснены (при необходимости) и не должны

скрывать первоначальную запись (должен быть сохранен «документальный след»); это относится как к письменным, так и к электронным изменениям или исправлениям. Спонсор должен предоставить исследователям и/или их уполномоченным представителям инструкцию о порядке оформления таких исправлений. Спонсор должен иметь письменные процедуры, предусматривающие, что изменения или исправления в ИРК, вносимые его уполномоченными представителями, документально оформляются, являются необходимыми и одобряются исследователем. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

- Исследователь/организация должны вести документацию по исследованию согласно разделу 8 настоящего стандарта и нормативным требованиям. Исследователь/организация должны принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.
- Основные документы должны храниться не менее двух лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата в России или стране-участнице ИСН и до тех пор, пока ни одна из заявок не будет находиться на рассмотрении и не будет планироваться новых заявок, или не менее двух лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого продукта. Эти документы должны храниться более длительный срок в случае, если это предусмотрено нормативными требованиями или договором со спонсором. Ответственностью спонсора является информирование исследователя/организации об истечении срока хранения документации.
- Финансовые аспекты исследования должны быть отражены в договоре между спонсором и исследователем/организацией.
- По запросу монитора, аудитора, ЭСО/НЭК или уполномоченного органа исследователь/организация должны обеспечить прямой доступ ко всем записям, относящимся к исследованию.

Отчеты о ходе исследования

- Исследователь должен представлять ЭСО/НЭК краткие письменные отчеты о ходе исследования ежегодно или чаще, если этого требует ЭСО/НЭК.
- Исследователь должен незамедлительно предоставлять письменные отчеты спонсору, ЭСО/НЭК и в соответствующих случаях организации о любых изменениях, существенно влияющих на проведение исследования и/или увеличивающих риск для субъектов.

Отчетность по безопасности

- Обо всех серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) необходимо немедленно сообщать спонсору, за исключением тех СНЯ, которые в протоколе или в другом документе (например, в БИ) определены как не требующие немедленного сообщения. После первичного немедленного сообщения необходимо в кратчайшие сроки представить подробный письменный отчет. Первичный и последующие отчеты должны идентифицировать субъектов исследования по присвоенным им уникальным кодам, а не по именам субъектов, персональным идентификационным номерам и/или адресам. Исследователь должен также соблюдать нормативные требования, регламентирующие предоставление отчетов о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях уполномоченным органам и ЭСО/НЭК.
- Обо всех нежелательных явлениях и/или отклонениях лабораторных показателей от нормы, определенных протоколом как критические для оценки безопасности, необходимо сообщать спонсору в соответствии с требованиями к отчетам и в сроки, определенные спонсором в протоколе.
- При сообщениях о смерти исследователь обязан по запросу спонсорами ЭСО/НЭК предоставить любую дополнительную информацию, например протокол вскрытия и посмертный эпикриз.

Преждевременное прекращение или приостановка исследования

Если по какой-либо причине исследование преждевременно прекращено или приостановлено, исследователь/организация должны незамедлительно информировать субъектов исследования, обеспечить им соответствующее лечение и наблюдение и, если предусмотрено нормативными требованиями, информировать уполномоченные органы. Кроме того:

- если исследователь преждевременно прекращает или приостанавливает исследование без предварительного согласия спонсора, он должен сообщить об этом организации, где оно применимо, и исследователь/организация должны незамедлительно проинформировать об этом спонсора и ЭСО/НЭК и предоставить спонсору и ЭСО/НЭК подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования;
- если спонсор прекращает или приостанавливает исследование, исследователь должен незамедлительно сообщить об этом

организации, где оно применимо, и исследователь/организация должны незамедлительно проинформировать об этом ЭСО/НЭК и предоставить ЭСО/НЭК подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования;

- если ЭСО/НЭК окончательно или временно отзывает утверждение/одобрение на проведение исследования, исследователь должен сообщить об этом организации, где оно применимо, и исследователь/организация должны незамедлительно проинформировать об этом спонсора и предоставить спонсору подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

Итоговый отчет исследователя

Если требуется, по завершении исследования исследователь должен сообщить об этом организации; исследователь/организация должны предоставить ЭСО/НЭК краткий отчет об итогах исследования, а также все требуемые отчеты уполномоченным органам.

Спонсор

Обеспечение и контроль качества

- Спонсор отвечает за внедрение и поддержание систем обеспечения и контроля качества с письменными СОП, которые имеют своей целью обеспечить проведение исследования, сбор, регистрацию и представление данных в соответствии с протоколом, GCP и нормативными требованиями.
- Спонсор отвечает за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа во все участвующие в исследовании центры, ко всем первичным данным/документам и отчетам в целях их мониторинга и аудита спонсором, а также инспекции национальными и иностранными уполномоченными органами.
- Контроль качества следует осуществлять на всех этапах работы с данными, чтобы обеспечить их достоверность и правильность обработки.
- Договоры между спонсором и исследователем/организацией или любой другой участвующей в исследовании стороной должны быть составлены в письменной форме как часть протокола или в качестве самостоятельных документов.

Контрактная исследовательская организация

- Спонсор может полностью или частично передать обязанности и функции, связанные с проведением исследования, контрактной исследовательской организации, однако ответственность за качество и полноту полученных в ходе исследования данных всегда лежит на спонсоре. Контрактная исследовательская организация должна осуществлять меры по обеспечению и контролю качества.
- Передача контрактной исследовательской организации любых связанных с исследованием обязанностей и функций должна быть документально оформлена.
- Все связанные с исследованием обязанности и функции, не переданные контрактной исследовательской организации, остаются в компетенции спонсора.
- Все, что в настоящем стандарте касается спонсора, также применимо к контрактной исследовательской организации в той мере, в которой контрактная исследовательская организация принимает на себя обязанности и функции спонсора по проведению исследования.

Медицинская квалификация

Спонсор должен назначить обладающий соответствующей медицинской квалификацией персонал, который должен быть всегда доступен для решения связанных с исследованием вопросов медицинского характера. При необходимости для этой цели могут быть привлечены внешние консультанты.

Дизайн исследования

- Спонсор должен привлекать квалифицированных лиц, например биостатистиков, клинических фармакологов, врачей, на всех этапах исследования — от разработки протокола, ИРК и плана статистического анализа до подготовки промежуточного и финального отчетов.
- Руководство ICH «Структура и содержание отчета о клиническом исследовании» и другие соответствующие руководства ICH по дизайну, протоколу и организации исследования.

Менеджмент исследования, работа с данными и ведение документации

- Спонсор обязан привлекать обладающих соответствующей квалификацией лиц для общего руководства исследованием, работы с данными, верификации данных, проведения статистического анализа и подготовки отчетов об исследовании.

- Спонсор может принять решение об образовании независимого комитета по мониторингу данных для рассмотрения хода КИ, включая рассмотрение данных по безопасности и основных параметров эффективности, а также для выработки рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений. НКМД должен иметь письменные операционные процедуры и вести письменные записи всех своих заседаний.
- При использовании электронных систем для работы с данными исследования и/или электронных систем удаленного доступа к данным спонсор должен:
 - а) обеспечить и документально оформить соответствие систем электронной обработки данных установленным спонсором требованиям к полноте, точности и надежности данных, а также стабильность достижения требуемого результата (валидацию);
 - б) иметь СОП по использованию этих систем;
 - в) обеспечить работу систем таким образом, чтобы можно было изменять данные и при этом вносимые изменения были бы задокументированы, а ранее введенные данные не были бы удалены (т.е. имелся документальный след);
 - г) иметь систему защиты, предотвращающую несанкционированный доступ к данным;
 - д) иметь список лиц, наделенных правом вносить изменения в данные;
 - е) обеспечивать адекватное резервное копирование данных;
 - ж) сохранять маскировку в исследованиях, проводимых слепым методом (при вводе и обработке данных).
- Если в процессе обработки данные трансформируются, всегда должна существовать возможность сравнения исходных данных с обработанными.
- Спонсор должен использовать уникальный идентификационный код субъекта, позволяющий идентифицировать все данные по каждому субъекту.
- Спонсор или другие владельцы данных должны хранить все относящиеся к спонсору основные документы по исследованию.
- Спонсор должен хранить все относящиеся к нему основные документы по исследованию в соответствии с нормативными требованиями тех стран, в которых продукт одобрен и/или в которых спонсор собирается обратиться за одобрением.

- Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого продукта (по одному или всем показаниям, путям введения, лекарственным формам), он должен хранить все относящиеся к спонсору основные документы по исследованию в течение по крайней мере двух лет с момента официального прекращения разработки или в соответствии с нормативными требованиями.
- Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого продукта, он должен сообщить об этом всем участвующим в исследовании исследователям/организациям и уполномоченным органам.
- Любая передача прав собственности на данные должна быть доведена до сведения уполномоченных органов в соответствии с нормативными требованиями.
- Относящиеся к спонсору основные документы должны храниться не менее двух лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата в России или стране-участнице ИСН и до тех пор, пока ни одна из заявок не будет находиться на рассмотрении и не будет планироваться новых заявок, или не менее двух лет после официального прекращения клинической фазы разработки исследуемого продукта. Эти документы должны храниться более длительный срок в случае, если это предусмотрено нормативными требованиями или необходимо спонсору.
- Спонсор должен в письменной форме информировать исследователей/организации о необходимости хранения связанных с исследованием записей, а также письменно известить их, как только необходимость в дальнейшем хранении отпадет.

Выбор исследователя

- Спонсор несет ответственность за выбор исследователей/организаций. Каждый исследователь должен иметь квалификацию, опыт и ресурсы, достаточные для проведения исследования, для которого он выбран. Если в многоцентровых исследованиях необходимо организовать координационный комитет и/или выбрать координаторов из числа исследователей, то это — обязанность спонсора.
- До подписания договора с исследователем/организацией на проведение исследования спонсор должен предоставить исследователю/организации протокол и БИ в текущей редакции и дать исследователю/организации достаточное время для ознакомления с протоколом и предоставленной информацией.

- Спонсор должен получить согласие исследователя/организации:
 - а) проводить исследование в соответствии с GCP и нормативными требованиями, а также с протоколом, согласованным со спонсором и утвержденным/одобренным ЭСО/НЭК;
 - б) соблюдать процедуры регистрации/представления данных;
 - в) на проведение мониторинга, аудита и инспекций;
 - г) хранить основные документы, связанные с исследованием, до тех пор, пока спонсор не сообщит исследователю/организации, что эти документы больше не требуются.
- Спонсор и исследователь/организация должны подписать протокол или иной документ, подтверждающий это согласие.

Распределение обязанностей

До начала исследования спонсор должен установить и распределить все связанные с исследованием обязанности и функции.

Компенсации субъектам и исследователям

- Если предусмотрено нормативными требованиями, спонсор должен обеспечить страхование или гарантировать юридическую и финансовую поддержку исследователя/организации в случае предъявления им претензий, связанных с исследованием, за исключением тех претензий, которые возникли в результате умысла или неосторожности со стороны исследователя или членов исследовательского коллектива.
- Правила и процедуры спонсора должны предусматривать возмещение расходов на лечение субъектов в случае причинения вреда их здоровью в результате участия в исследовании в соответствии с нормативными требованиями.
- Если субъекты исследования получают компенсацию, порядок и способ компенсации должны соответствовать нормативным требованиям.

Финансирование

Финансовые аспекты исследования должны быть документально оформлены в виде договора между спонсором и исследователем/организацией.

Уведомление уполномоченных органов/подача заявки в уполномоченные органы

До начала КИ спонсор (или спонсор совместно с исследователем, если это предусмотрено нормативными требованиями) должен подать

в соответствующие органы все требуемые заявки для их рассмотрения, принятия и/или получения разрешения начать исследование (в зависимости от нормативных требований). Все уведомления/заявки должны быть датированы и содержать достаточную информацию для идентификации протокола.

Подтверждение рассмотрения ЭСО/НЭК

- Спонсор должен получить от исследователя/организации:
 - а) наименование и адрес ЭСО/НЭК исследователя/организации;
 - б) подтверждение от ЭСО/НЭК, что он организован и действует согласно GCP и соответствующему законодательству;
 - в) документально оформленное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК и (по требованию спонсора) копию текущей версии протокола, письменной формы информированного согласия и любых других предоставляемых субъектам письменных материалов, а также описание действий по привлечению субъектов к участию в исследовании, документов, относящихся к предусмотренным для субъектов выплатам и компенсациям, и любых других документов, которые могли быть затребованы ЭСО/НЭК.
- Если ЭСО/НЭК обуславливает выдачу своего утверждения/одобрения внесением изменений в какие-либо аспекты исследования, например в протокол, письменную форму информированного согласия или любые иные предоставляемые субъектам письменные материалы и/или другие процедуры, спонсор должен получить от исследователя/организации копии всех измененных документов и дату полученного утверждения/одобрения ЭСО/НЭК.
- Спонсор должен получить от исследователя/организации документацию и даты любых повторных утверждений/одобрений ЭСО/НЭК, а также решений об отзыве или приостановке ранее выданного утверждения/одобрения.

Информация об исследуемых продуктах

- При планировании исследований спонсор должен располагать достаточным объемом полученных в доклинических и/или клинических исследованиях данных по безопасности и эффективности, оправдывающих применение исследуемого продукта с использованием соответствующих путей введения и доз при соответствующей длительности и в соответствующей популяции.
- Спонсор должен обновлять БИ по мере получения новой существенной информации.

Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемых продуктов

- Спонсор должен обеспечить, чтобы исследуемые продукты (включая в соответствующих случаях активные препараты сравнения и плацебо) имели характеристики, соответствующие стадии разработки данных продуктов, были произведены в соответствии с применимыми требованиями Good Manufacturing Practice и закодированы и маркированы таким образом, чтобы обеспечить защиту маркировки. Кроме того, маркировка должна соответствовать нормативным требованиям.
- Спонсор должен определить для исследуемых продуктов температуру хранения, условия хранения, например в защищенном от света месте, срок хранения, растворители и процедуры для разведения и восстановления, а также, если таковые предусмотрены, устройства для введения продукта. Спонсор должен информировать об этих требованиях все вовлеченные стороны (например, мониторов, исследователей, провизоров, лиц, ответственных за хранение).
- Исследуемые продукты должны быть упакованы так, чтобы предотвратить загрязнение и приход в негодность при транспортировке и хранении.
- Для исследований, в которых используется слепой метод, система кодирования исследуемого продукта должна включать механизм, позволяющий в экстренных случаях быстро идентифицировать продукт, но в то же время не допускающий возможности незаметно раскрыть код.
- Если лекарственная форма исследуемого продукта или препарата сравнения на клиническом этапе изучения была существенно изменена, то до использования новой лекарственной формы в КИ должны быть получены результаты любых дополнительных исследований данной лекарственной формы продукта (например, стабильности, растворимости, биодоступности), необходимые для оценки того, способны ли данные изменения существенно повлиять на фармакокинетический профиль продукта.

Поставка исследуемых продуктов и правила обращения с ними

- Спонсор отвечает за поставку исследователю/организации исследуемого продукта.
- Спонсор не должен поставлять исследуемый продукт исследователю/организации до тех пор, пока не получит всю требуемую

документацию (например, утверждение/одобрение ЭСО/НЭК и уполномоченных органов).

- Письменные процедуры спонсора должны включать в себя инструкции для исследователя/организации по правилам хранения исследуемого продукта и обращения с ним, а также по ведению соответствующей документации. Процедуры должны описывать безопасное получение исследуемого продукта, обращение с ним, его хранение и выдачу, изъятие неиспользованного исследуемого продукта у субъектов и возврат его спонсору (либо иное распоряжение неиспользованным продуктом, если это санкционировано спонсором и соответствует нормативным требованиям).
- Спонсор должен:
 - а) обеспечить своевременную поставку исследуемых продуктов исследователям;
 - б) документировать поставки, получение, выдачу, возврат и уничтожение (либо иное распоряжение) исследуемых продуктов;
 - в) иметь систему возврата исследуемого продукта и документирования подобного изъятия, например отзыва бракованного продукта, возврата продукта после окончания исследования или по истечении срока годности;
 - г) иметь систему уничтожения (либо иного распоряжения) неиспользованных исследуемых продуктов и документирования подобного уничтожения (либо иного распоряжения).
- Спонсор должен:
 - а) принять меры по обеспечению стабильности исследуемых продуктов на протяжении всего периода использования;
 - б) иметь достаточное количество используемого в исследованиях исследуемого продукта, чтобы подтвердить в случае необходимости его соответствие спецификациям, а также вести учет анализов и характеристик образцов продукта из партии. В зависимости от стабильности образцы должны быть сохранены либо до окончания анализа данных по исследованию, либо в течение срока, определенного соответствующими нормативными требованиями, исходя из того, какой период является более длительным.

Доступ к записям

- Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователя/организации обес-

печить прямой доступ к первичным данным/документации для целей мониторинга, аудита, экспертизы ЭСО/НЭК, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

- Спонсор должен убедиться в том, что каждый субъект дал письменное согласие на прямой доступ к его оригинальным медицинским записям для целей мониторинга, аудита, экспертизы ЭСО/НЭК, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

Информация, относящаяся к безопасности

- Спонсор отвечает за постоянную оценку безопасности исследуемых продуктов.
- Спонсор должен незамедлительно уведомить всех занятых в исследовании исследователей/организации, а также уполномоченные органы о полученных данных, которые могут неблагоприятно отразиться на безопасности субъектов, повлиять на проведение исследования либо изменить утверждение/одобрение ЭСО/НЭК на продолжение исследования.

Сообщения о нежелательных реакциях

- Спонсор должен в возможно более короткий срок сообщать всем участвующим в исследовании исследователям/организациям, ЭСО/НЭК, где это требуется, а также уполномоченным органам обо всех нежелательных реакциях, которые одновременно являются серьезными и непредвиденными.
- Такие экспресс-отчеты должны соответствовать нормативным требованиям и руководству ИСН «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности».
- Спонсор должен представлять на рассмотрение уполномоченным органам все новые данные и периодические отчеты по безопасности исследуемого продукта в соответствии с нормативными требованиями.

Мониторинг

- Целью мониторинга исследования является проверка того, что:
 - а) права и благополучие субъектов защищены;
 - б) представленные данные являются точными, полными и подтверждаются первичной документацией;
 - в) исследование проводится в соответствии с утвержденной текущей версией протокола/поправок, GCP и нормативными требованиями.

- Выбор мониторов и их квалификация:
 - а) мониторы должны назначаться спонсором;
 - б) мониторы должны иметь соответствующую подготовку, а также обладать научными и/или клиническими знаниями, необходимыми для проведения надлежащего мониторинга исследования. Квалификация мониторов должна быть подтверждена документально;
 - в) мониторы должны детально знать исследуемые продукты, протокол, письменную форму информированного согласия и все другие предоставляемые субъектам письменные материалы, СОП спонсора, GCP и нормативные требования.
- Объем и содержание мониторинга. Спонсор должен обеспечить надлежащий мониторинг исследований. Спонсор должен определить необходимый объем и содержание мониторинга, исходя из целей, задач, методологии, сложности, маскировки, объема и оцениваемых параметров исследования. По общему правилу, с целью мониторинга требуется посещать исследовательские центры до, во время и после окончания исследования. Однако в исключительных случаях спонсор может решить, что мониторинг без визитов в исследовательские центры в сочетании с такими процедурами, как тренинг и проведение совещаний исследователей, предоставление им подробного письменного руководства может гарантированно обеспечить надлежащее проведение исследования в соответствии с GCP. Статистически определяемые контрольные выборки могут служить приемлемым методом для отбора проверяемых данных.
- Обязанности монитора. Монитор в соответствии с требованиями спонсора должен обеспечить надлежащее проведение и документальное оформление исследования. С этой целью монитор, когда уместно и необходимо, с учетом конкретного исследования и исследовательского центра выполняет ниже перечисленные действия:
 - а) выступает в качестве основного связующего звена между спонсором и исследователем;
 - б) проверяет в начале и на протяжении всего исследования адекватность квалификации и ресурсов исследователя, а также достаточность для безопасного и надлежащего проведения исследования имеющихся людских и материальных ресурсов, включая лаборатории, оборудование и персонал;

- в) в отношении исследуемых продуктов монитор проверяет следующее:
- сроки и условия хранения приемлемы и количество достаточно до конца исследования;
 - исследуемые продукты получают только те субъекты, которым он назначен, и в дозах, установленных протоколом;
 - субъектам предоставлены необходимые инструкции по правильному применению исследуемых продуктов, обращению с ними, их хранению и возврату;
 - получение, применение и возврат исследуемых продуктов в исследовательском центре должным образом контролируются и оформляются документально;
 - уничтожение (либо иное распоряжение) неиспользованных исследуемых продуктов в исследовательском центре осуществляют в соответствии с нормативными требованиями и по согласованию со спонсором;
- г) проверяет соблюдение исследователем утвержденного протокола и всех утвержденных поправок к нему, если таковые имеются;
- д) проверяет, чтобы письменное информированное согласие каждого субъекта было получено до начала участия в исследовании;
- е) обеспечивает наличие у исследователя текущей редакции БИ, всех других документов и материалов, необходимых для проведения исследования надлежащим образом и в соответствии с нормативными требованиями;
- ж) обеспечивает, чтобы исследователь и его сотрудники, занятые в исследовании, были достаточно информированы об исследовании;
- з) проверяет, что исследователь и его сотрудники, занятые в исследовании, выполняют связанные с исследованием обязанности в соответствии с протоколом и всеми другими письменными соглашениями между спонсором и исследователем/организацией и не передают выполнение своих функций неуполномоченным лицам;
- и) проверяет соблюдение исследователем критериев отбора при включении субъектов исследования;
- к) сообщает о скорости набора субъектов в исследование;
- л) проверяет правильность, полноту и своевременность регистрации данных в первичных и других относящихся к исследованию документах, а также порядок их ведения;

- м) проверяет, что исследователь предоставляет все требуемые отчеты, уведомления, запросы и подобные документы и что они являются правильными, полными, своевременными, разборчивыми, датированы и идентифицируют исследование;
 - н) проверяет правильность и полноту данных в ИРК, первичных документах и других относящихся к исследованию записях путем сопоставления их между собой. В особенности монитор должен проверить следующее:
 - правильность внесения требуемых протоколом данных в ИРК и их соответствие данным в первичной документации;
 - любые изменения дозы и/или терапии четко документально оформляются для каждого субъекта исследования;
 - нежелательные явления, сопутствующее лечение и интеркуррентные заболевания регистрируются в ИРК в соответствии с протоколом;
 - пропущенные субъектом визиты, непроведенные анализы и невыполненные обследования ясно отражены в ИРК как таковые;
 - все случаи исключения и выбывания субъектов из исследования зарегистрированы и объяснены в ИРК;
 - о) сообщает исследователю о любых допущенных в ИРК ошибках, пропусках и неразборчивых записях. Монитор должен проследить за тем, чтобы соответствующие исправления, добавления или вычеркивания были сделаны, датированы, объяснены (если необходимо) и подписаны самим исследователем либо уполномоченным на подписание за него измененный в ИРК членом исследовательского коллектива. Данные полномочия должны быть закреплены документально;
 - п) проверяет соблюдение сроков сообщения о нежелательных явлениях, определенных GCP, протоколом, ЭСО/НЭК, спонсором и нормативными требованиями;
 - р) проверяет ведение исследователем основных документов;
 - с) сообщает исследователю об отклонениях от протокола, СОП, GCP и нормативных требований, а также предпринимает необходимые действия с целью предотвратить повторение подобных отклонений.
- Процедуры мониторинга. Монитор должен соблюдать письменные СОП спонсора, а также процедуры, специально определенные спонсором для мониторинга конкретного исследования.

- Отчет монитора:

- а) после каждого визита в исследовательский центр или связанного с исследованием контакта монитор должен представить спонсору письменный отчет;
- б) отчеты должны включать в себя дату, наименование центра, имя монитора, имя исследователя или иного лица, с которым состоялся контакт;
- в) отчеты должны содержать краткое описание объектов проверки, сообщение монитора о существенных данных/фактах, отклонениях и недостатках, выводы, описание действий, предпринятых либо планируемых и/или рекомендуемых для обеспечения соблюдения требований протокола, GCP и уполномоченных органов;
- г) проверка спонсором отчета и последующие действия по нему должны быть документально оформлены уполномоченным представителем спонсора.

Аудит

При проведении аудита в пределах мер, направленных на обеспечение качества, спонсоры должны учитывать:

- целью спонсорского аудита, проводимого отдельно и независимо от рутинных функций по мониторингу и контролю качества, является оценка соответствия проводимого исследования протоколу, СОП, GCP и нормативным требованиям;
- выбор и квалификацию аудиторов:
 - а) для проведения аудита спонсор должен назначить лиц, независимых от КИ;
 - б) спонсор обязан удостовериться в том, что аудиторы обладают достаточной квалификацией, подготовкой и опытом для проведения надлежащим образом аудита. Квалификация аудитора должна быть подтверждена документально;
- процедуры аудита:
 - а) спонсор должен убедиться, что аудит КИ/программ проводится в соответствии с письменными процедурами спонсора, определяющими объект аудита, методы проведения аудита, частоту аудитов, а также форму и содержание отчетов об аудите;
 - б) разработанный спонсором план аудита и процедуры аудита исследования должны быть определены значимостью данного исследования для подачи заявок в уполномоченные

органы, количеством субъектов, участвующих в исследовании, типом и сложностью исследования, степенью риска для субъектов исследования, а также должны быть приняты во внимание любые выявленные проблемы;

в) замечания и выводы аудита должны быть оформлены документально;

г) для сохранения независимости и ценности функции аудита уполномоченные органы не должны в рутинном порядке запрашивать отчеты об аудите. Уполномоченные органы могут обращаться за допуском к отчетам об аудите, если имеются свидетельства серьезного несоответствия GCP или в случае судебных разбирательств;

д) если это требуется соответствующим местным законодательством или подзаконными актами, спонсор должен представить свидетельство о проведенном аудите.

Несоблюдение применимых требований

- Несоблюдение протокола, СОП, GCP и/или соответствующих нормативных требований исследователем/организацией или сотрудником спонсора должно вести к безотлагательным действиям спонсора, направленным на обеспечение их соблюдения.
- При обнаружении в ходе мониторинга или аудита серьезных и/или повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований со стороны исследователя/организации спонсор должен прекратить участие исследователя/организации в исследовании. Если участие исследователя/организации прекращено в результате серьезных и/или повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований, спонсор должен безотлагательно уведомить об этом уполномоченные органы.

Досрочное прекращение или приостановка исследования

Если исследование досрочно прекращено или приостановлено, спонсор должен незамедлительно сообщить исследователям/организациям и уполномоченным органам о прекращении или приостановке, а также указать причины прекращения или приостановки. ЭСО/НЭК также должен быть немедленно информирован спонсором или исследователем/организацией (в соответствии с нормативными требованиями), в том числе и о причинах прекращения или приостановки исследования.

Отчет о КИ

Независимо от того, было ли КИ завершено по протоколу или прекращено досрочно, спонсор должен обеспечить составление и представление в уполномоченные органы (в соответствии с нормативными требованиями) отчетов о КИ. Спонсор также должен обеспечить соответствие отчетов о КИ, входящих в состав заявки на регистрацию, стандартам руководства ИСН «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании». (Примечание: руководство ИСН «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании» указывает, что в отдельных случаях могут быть приемлемы сокращенные отчеты.)

Многоцентровые исследования

При многоцентровых исследованиях спонсор должен обеспечить следующее.

- Все исследователи проводят исследование в строгом соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и, если требуется, с уполномоченными органами и утвержденным/одобренным ЭСО/НЭК.
- ИРК разработаны таким образом, чтобы собрать все требуемые данные из всех центров, участвующих в многоцентровом исследовании. Тем исследователям, которые собирают дополнительные данные, должны быть также предоставлены дополнительные ИРК, разработанные для сбора дополнительных данных.
- Обязанности исследователей-координаторов и других исследователей документально закреплены до начала исследования.
- Всем исследователям предоставлены инструкции по соблюдению протокола, единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению ИРК.
- Связь между исследователями не затруднена.

Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

По общему правилу, содержание протокола исследования должно иметь указанную ниже структуру. Однако информация, имеющая отношение только к одному исследовательскому центру, может быть представлена на отдельных страницах протокола или содержаться в отдельном соглашении, а часть приведенной ниже информации

может также содержаться в других документах, ссылки на которые имеются в протоколе, например в БИ.

Общая информация

- Название протокола, идентификационный номер протокола и дата. Любая поправка также должна иметь номер поправки и дату.
- Наименование/имя и адрес спонсора и монитора (если они различаются).
- Имя и должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу.
- Имя, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию.
- Имя и должность исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров.
- Имя, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, отвечающего за принятие всех решений медицинского характера (если данное лицо не является исследователем).
- Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченных в исследование.

Обоснование исследования

- Название и описание исследуемых продуктов.
- Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов КИ, значимых для данного исследования.
- Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования, если таковые имеются.
- Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения.
- Указание на то, что исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, GCP и нормативными требованиями.
- Описание исследуемой популяции.
- Ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.

Цели и задачи исследования

Детальное описание целей и задач исследования.

Дизайн исследования

Научная обоснованность исследования и достоверность полученных в исследовании данных существенно зависят от дизайна исследования. Описание дизайна исследования должно включать:

- Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования.
- Описание типа/дизайна проводимого исследования (например, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное) и графическую схему дизайна исследования, процедур и этапов исследования.
- Описание мер, направленных на минимизацию/исключение субъективности, в том числе:
 - а) рандомизации;
 - б) слепого метода/маскировки.
- Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов. Также включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов.
- Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.
- Описание «правил остановки» или «критериев исключения» для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом.
- Процедуры учета исследуемых продуктов, включая плацебо (при наличии) и препараты сравнения.
- Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия.
- Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

Отбор и исключение субъектов

- Критерии включения субъектов.
- Критерии невключения субъектов.
- Критерии исключения субъектов (основания прекращения применения исследуемого продукта/исследуемого лечения), а также процедуры, определяющие:
 - а) когда и как субъектов исключать из исследования/лечения исследуемым продуктом;

- б) какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам;
- в) заменены ли и каким образом выбывшие субъекты;
- г) последующее наблюдение за субъектами, исключенными из лечения исследуемым продуктом/исследуемым лечением.

Лечение субъектов

- Осуществляемое лечение, включая названия всех продуктов, их дозировки, частоту приема, пути/способы введения, а также продолжительность лечения, включая периоды последующего наблюдения для каждой группы лечения исследуемыми продуктами.
- Лекарства/способы лечения, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и/или во время исследования.
- Методы контроля за соблюдением процедур субъектами.

Оценка эффективности

- Перечень параметров эффективности.
- Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности.

Оценка безопасности

- Перечень параметров безопасности.
- Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности.
- Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях.
- Метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных явлений.

Статистика

- Описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки каждого планируемого промежуточного анализа.
- Планируемое количество субъектов. В случае многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре. Обоснование размера выборки, включая рассуждения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической правомерности исследования.

- Применяемый уровень значимости.
- Критерии прекращения исследования.
- Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных.
- Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана (все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в протоколе и/или финальном отчете об исследовании).
- Отбор субъектов для анализа (например, все рандомизированные субъекты, все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, все субъекты, соответствующие критериям отбора, субъекты, данные которых пригодны для оценки).

Прямой доступ к первичным данным/документации

Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователей/организаций не препятствовать прямому доступу к первичным данным/документации для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

Контроль и обеспечение качества

Этика

Описание этических аспектов исследования.

Работа с данными и ведение записей

Финансирование и страхование

Финансирование и страхование, если они не описаны в отдельном договоре.

Публикации

Политика в отношении публикаций, если она не описана в отдельном договоре.

Брошюра исследователя

Введение

Брошюра исследователя (БИ) представляет собой сводное изложение клинических и доклинических данных по исследуемому продукту, которые имеют значение для его изучения с участи-

ем человека в качестве субъекта исследования. Назначением БИ является предоставление исследователям и другим лицам, вовлеченным в проведение исследования, информации, помогающей пониманию и соблюдению многих существенных положений протокола, таких, как доза, частота/периодичность доз, способы введения, а также процедуры мониторинга безопасности. БИ также обеспечивает понимание, способствующее клиническому ведению субъектов исследования в течение курса КИ. Информация должна быть представлена в краткой, простой, объективной, взвешенной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю понять ее и сформировать свою собственную объективную оценку целесообразности предлагаемого исследования, исходя из соотношения риска и пользы. По этой причине в редактировании БИ обычно должен принимать участие медицинский эксперт, но содержание БИ должно быть одобрено специалистами тех областей, где были получены описываемые данные.

Настоящий стандарт определяет минимальный объем информации, которая должна быть включена в БИ, и дает рекомендации по структуре изложения данной информации. Предполагается, что характер и объем доступной информации будут изменяться в зависимости от стадии разработки исследуемого продукта. Если исследуемый продукт находится на рынке и большинству практикующих врачей хорошо известны его фармакологические свойства, БИ может быть менее подробной. Где это допускается уполномоченными органами, вместо БИ могут быть использованы материалы, содержащие основную информацию о продукте, листок-вкладыш или информация на этикетке при условии, что альтернативный вариант содержит актуальную, всестороннюю и подробную информацию обо всех характеристиках исследуемого продукта, которые могут быть важны для исследователя. Если зарегистрированный продукт исследуется на предмет нового применения (по новому показанию), БИ должна быть составлена с учетом нового применения. БИ следует пересматривать не реже одного раза в год и при необходимости дополнять в соответствии с письменными процедурами спонсора. В зависимости от стадии разработки продукта и по мере поступления новой значимой информации БИ можно дополнять и более часто. Однако в соответствии с надлежащей клинической практикой (GCP) новая информация может быть настолько важна, что ее необходимо сооб-

шить исследователям и, возможно, ЭСО/НЭК и/или уполномоченным органам до ее включения в новую редакцию БИ.

Как правило, спонсор отвечает за предоставление исследователям актуальной редакции БИ, а исследователи отвечают за предоставление актуальной редакции БИ соответствующему ЭСО/НЭК. Если спонсором исследования является исследователь, он должен удостовериться, доступна ли брошюра коммерческого производителя. Если исследуемый продукт предоставляется самим спонсором-исследователем, он должен довести необходимую информацию до сведения занятого в исследовании персонала. Если отсутствует практическая необходимость составления БИ стандартного формата, в качестве альтернативы спонсор-исследователь должен представить минимальный объем актуальной информации, описанной в настоящем стандарте, в расширенном разделе обоснования исследования.

Общие положения

БИ должна включать:

- титульный лист. Должно быть указано наименование спонсора, идентификаторы каждого исследуемого продукта (номер исследования; химическое или одобренное дженерическое название; а также торговые названия, где разрешено законодательством и по желанию спонсора) и дата редакции БИ. Рекомендуется указывать номер версии БИ, а также номер и дату предыдущей редакции БИ;
- указание на конфиденциальность. По желанию спонсор может включить в БИ уведомление исследователей/получателей о том, что они должны рассматривать БИ как конфиденциальный документ, предназначенный исключительно для ознакомления и использования исследовательским коллективом и ЭСО/НЭК.

Содержание БИ

БИ должна иметь следующие разделы, каждый из которых, где подходит, следует сопровождать списком ссылок на литературные источники:

- оглавление. Пример оглавления приведен в приложении 2;
- резюме. Должно быть представлено краткое резюме (не превышающее двух страниц) доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических и клиниче-

ских свойствах, соответствующей текущей стадии клинической разработки исследуемого продукта;

- введение. В кратком вводном разделе должно быть указано химическое название (а также дженерическое и торговое названия, если одобрены) исследуемого продукта, все активные ингредиенты, фармакологическая группа, к которой относится исследуемый продукт, и место, на которое он в ней претендует, например преимущества, обоснование для изучения исследуемого продукта, а также его ожидаемые профилактические, терапевтические или диагностические показания. Кроме того, в вводном разделе должен быть сформулирован общий подход к оценке исследуемого продукта;
- физические, химические и фармацевтические свойства и лекарственная форма. Должны быть представлены описание компонентов исследуемого продукта (включая химические и/или структурные формулы), а также краткая справка о его существенных физических, химических и фармацевтических свойствах. Для обеспечения адекватных мер безопасности в ходе исследования должен быть указан и, если требуется, обоснован состав лекарственной формы, включая дополнительные вещества. Также должны быть предоставлены инструкции по хранению и использованию лекарственных форм. Следует упомянуть любое структурное сходство с другими известными веществами;
- доклинические исследования.

Введение. Должны быть представлены в краткой форме результаты всех существенных доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма исследуемого продукта. Должны быть описаны использованные методы, представлены полученные результаты, а также их обсуждение в связи с исследуемыми терапевтическими и возможными неблагоприятными эффектами у человека. В зависимости от наличия/доступности информации указывают:

- использованные в исследованиях виды животных;
- количество и пол животных в каждой группе;
- единицы измерения дозы (например, миллиграмм/килограмм; мг/кг);
- кратность введения;
- путь введения;
- длительность курса введения;

- информация, относящаяся к системному распределению;
 - продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата;
 - результаты, включая раскрытие следующих аспектов:
 - характера и частоты фармакологических или токсических эффектов;
 - выраженности или степени тяжести фармакологических или токсических эффектов;
 - дозозависимости эффектов;
 - времени до наступления эффектов;
 - обратимости эффектов;
 - продолжительности эффектов.
- Для большей наглядности данные следует по возможности представлять в виде таблиц/списков. Последующие разделы должны содержать обсуждение наиболее важных результатов исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также любые иные аспекты, требующие исследования у человека. Там, где необходимо, должно быть проведено сравнение эффективных и нетоксических доз препарата на животных одного и того же вида (необходимо предоставить обсуждение терапевтического индекса). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, предлагаемыми для применения у человека. Во всех случаях, где возможно, при проведении сравнений рекомендуется указывать концентрации препарата в крови/ткани, а не дозировки, выраженные в мг/кг.
- А. Доклиническая фармакология. Данный раздел должен включать краткое описание фармакологических свойств исследуемого продукта и, если это возможно, его основных метаболитов по результатам исследований на животных. Краткое описание должно включать исследования по оценке возможной терапевтической активности (например, эффективность при экспериментальной патологии, лигандрецепторное взаимодействие и специфичность действия), а также исследования по оценке безопасности (например, специальные исследования для изучения иных, не имеющих терапевтической направленности, фармакологических эффектов).
- Б. Фармакокинетика и метаболизм продукта у животных. Данный раздел должен включать краткое описание фармакокинетики, метаболизма и распределения исследуемого продукта в тканях

животных всех видов, на которых проводились исследования. Должны быть освещены всасывание, местная и системная биодоступность исследуемого продукта и его метаболитов, а также их связь с данными фармакологических и токсикологических исследований на животных.

В. Токсикология. Данный раздел должен включать краткое описание токсических эффектов исследуемого продукта, выявленных в исследованиях на животных разных видов. Следует по возможности придерживаться нижеприведенной структуры оглавления данного раздела:

- Токсичность при однократном введении.
- Токсичность при многократном введении.
- Канцерогенность.
- Специальные исследования, например местно-раздражающее и аллергизирующее действие.
- Репродуктивная токсичность.
- Генотоксичность (мутагенность).

• Действие у человека.

Введение. В этом разделе подробно обсуждают известные эффекты исследуемого продукта у человека, включая информацию, относящуюся к фармакокинетике, метаболизму, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности, а также другим видам фармакологической активности. По возможности должно быть дано краткое описание каждого завершённого КИ. Также должна быть представлена информация о результатах любого использования исследуемого продукта вне рамок КИ, например сведения, полученные во время пострегистрационного применения продукта.

А. Фармакокинетика и метаболизм у человека. Данный раздел должен содержать краткую информацию, относящуюся к фармакокинетике исследуемого продукта, и включать (в зависимости от наличия данных) следующее:

- фармакокинетику, в том числе метаболизм, всасывание, связывание с белками плазмы, распределение и выведение;
- биодоступность исследуемого продукта (абсолютную, где это возможно, и/или относительную) с использованием определенной лекарственной формы в качестве сравнения;
- субпопуляций населения, например различия по полу, возрасту или нарушениям функций органов;

- взаимодействия, например лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи;
- другие данные по фармакокинетике, например результаты проведенных в рамках КИ фармакокинетических исследований на различных группах.

Б. Безопасность и эффективность. Кратко должна быть представлена информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости эффектов исследуемого продукта (и его метаболитов, если есть данные), полученная в ходе проведенных КИ (с участием здоровых добровольцев и/или пациентов). Должна быть представлена интерпретация этих данных. Если часть КИ уже завершена, для более ясного восприятия данных рекомендуется представить по законченным исследованиям сводные отчеты по эффективности и безопасности исследуемого продукта по отдельным показаниям у различных популяций. Также рекомендуется использовать сводные таблицы нежелательных реакций по всем КИ, включая исследования для любых изучавшихся показаний. Должны быть освещены значимые различия в характере/частоте нежелательных реакций как для различных показаний, так и для различных популяций.

В БИ должны быть описаны возможные риски и нежелательные реакции, которые можно ожидать, основываясь на накопленном опыте применения как исследуемого продукта, так и сходных с ним продуктов. Должны быть также описаны меры предосторожности или специальные методы наблюдения, которые необходимо применять при использовании продукта с исследовательскими целями.

В. Пострегистрационный опыт применения. В БИ должны быть указаны страны, в которых исследуемый продукт уже имеется в продаже или был зарегистрирован. Любая значимая информация, полученная в ходе пострегистрационного применения продукта, должна быть представлена в обобщенном виде, например лекарственные формы, дозировки, пути введения и нежелательные реакции. Также в БИ должны быть указаны страны, в которых заявителю было отказано в одобрении/регистрации продукта для коммерческого использования или же разрешение на продажу/свидетельство о регистрации было аннулировано.

- Обсуждение данных и инструкции для исследователя. В этом разделе должно быть представлено обсуждение доклинических и клинических данных и обобщена информация, полученная из разных источников по различным свойствам исследуемого продукта. Таким образом, исследователю предоставляются наиболее информативная интерпретация имеющихся данных, а также выводы о значимости этой информации для последующих КИ. Должны быть освещены опубликованные работы по сходным продуктам, если таковые имеются. Это позволит исследователю быть готовым к нежелательным реакциям или другим проблемам, которые могут возникнуть в ходе КИ. Основная цель данного раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить четкое представление о возможных рисках и нежелательных реакциях, а также о специальных тестах, методах наблюдения и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе КИ. Это представление должно быть основано на доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого продукта. Клиническому исследователю также должны быть предоставлены инструкции по диагностике и лечению возможных передозировок и нежелательных реакций, которые основаны на предыдущем клиническом опыте и фармакологических свойствах исследуемого продукта.

ВСЕМИРНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ХЕЛЬСИНКСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ

ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ ЛЮДЕЙ В КАЧЕСТВЕ СУБЪЕКТОВ

Принята на 18-й Генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., изменения внесены:

- на 29-й Генеральной ассамблее ВМА, Токио, Япония, октябрь 1975 г.;
- на 35-й Генеральной ассамблее ВМА, Венеция, Италия, октябрь 1983 г.;
- на 41-й Генеральной ассамблее ВМА, Гонконг, сентябрь 1989 г.;
- на 48-й Генеральной ассамблее ВМА, Сомерсет Вест, ЮАР, октябрь 1996 г.;
- на 52-й Генеральной ассамблее ВМА, Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.;
- на 53-й Генеральной ассамблее ВМА, Вашингтон, 2002 г. (добавлено разъяснение к пункту 29);
- на 55-й Генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004 г. (добавлено разъяснение к пункту 30);
- на 59-й Генеральной ассамблее ВМА, Сеул, октябрь 2008 г.

Хельсинкская декларация — один из основных международных документов, призванных обеспечивать этическое регулирование медицинских исследований с участием человека. Авторитет этого документа исключительно высок, так как его основные положения легли в основу многих национальных законодательств. Пересмотр Хельсинкской декларации и принятие новой редакции, безусловно, окажут существенное влияние на практику проведения медицинских исследований.

Введение

1. Всемирная медицинская ассоциация (ВМА) разработала Хельсинкскую декларацию в качестве свода этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований, включающих работу с биологическими материалами или данными, по которым можно идентифицировать конкретное лицо, от которого они получены. Текст декларации предназначен для использования в качестве целостного документа, и каждое отдельное положение не должно применяться без учета других применимых положений.

2. Хотя декларация адресована, прежде всего, врачам, ВМА призывает других участников медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта следовать этим принципам.

3. Долг врача — поддерживать и охранять здоровье пациентов, в том числе лиц, участвующих в медицинском исследовании. Знания и сознание врача должны быть направлены на служение этому долгу.

4. Женевская декларация ВМА определяет долг врача следующими словами: «Здоровье моего пациента будет моей главной заботой», а международный Кодекс медицинской этики гласит: «Врач при оказании медицинской помощи должен действовать в интересах пациента».

5. Прогресс медицины основан на научных исследованиях, которые в конечном итоге должны включать исследования с участием людей в качестве субъектов. Популяциям, которые в недостаточной мере привлекаются к медицинским исследованиям, необходимо обеспечивать соответствующую возможность участия.

6. В медицинских исследованиях с участием людей в качестве субъектов забота о благополучии конкретного участника должна превалировать над всеми другими интересами.

7. Основная цель медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта состоит в том, чтобы понять причины, механизмы развития и исходы заболеваний и совершенствовать профилактические, диагностические и терапевтические вмешательства (методы, процедуры и лечение). Даже лучшие на сегодняшний день вмешательства должны постоянно подвергаться оценке на предмет их безопасности, эффективности, адекватности, доступности и качества.

8. В медицинской практике и в медицинских исследованиях большинство вмешательств сопряжено с определенными рисками и неудобствами.

9. Медицинские исследования должны проводиться с соблюдением этических норм, в основе которых лежат уважение к человеку и защита его здоровья и прав. Участниками исследования могут быть особо уязвимые группы людей, нуждающиеся в специальной защите. К ним относятся те, кто не может самостоятельно дать свое согласие либо отказаться от участия в исследовании, а также те, в отношении которых может применяться злоупотребление влиянием или принуждение.

10. Врачи должны учитывать этические и правовые нормы и стандарты проведения исследований с участием человека своей страны, так же как и соответствующие международные нормы и стандарты. Никакими национальными или международными этическими или правовыми требованиями не допускается ограничение или исключение мер по защите субъектов исследования, установленных настоящей Декларацией.

Основные принципы всех медицинских исследований

11. Долг врача, участвующего в медицинском исследовании, заключается в защите жизни, физического и морального здоровья, достоинства, права на самоопределение, частную жизнь и конфиденциальность персональных данных субъектов исследования.

12. Медицинские исследования с участием человека в качестве субъекта должны соответствовать общепринятым научным принципам и основываться на глубоком знании научной литературы, других источников информации, на результатах лабораторных исследований, выполненных в достаточном объеме, и при необходимости исследований на животных. Необходимо проявлять гуманность по отношению к животным, используемым в исследованиях.

13. При проведении медицинских исследований, которые могут оказать неблагоприятное воздействие на окружающую среду, должны предприниматься необходимые меры предосторожности.

14. Дизайн и порядок выполнения каждого исследования с участием человека в качестве субъекта должны быть четко описаны в протоколе исследования. Протокол должен включать обсуждение этических аспектов исследования и подтверждать соблюдение принципов настоящей Декларации. Протокол должен содержать информацию об источниках финансирования, спонсорах исследования, связи с какими-либо организациями и других возможных конфликтах интересов,

**Форма
Информационного листка испытуемого**

Исследование проводится доктором	Имя, адрес, номер телефона
Цель исследования	Сравнить эффективность лечения X и Y пациентов, больных _____ с целью определить терапевтическую ценность _____ прописанного на _____ срок
Сравниваемые препараты	Новый препарат, еще не вышедший на рынок, произведенный фармацевтической компанией _____. Эффективность которого проверяется в сравнении с _____ искусственным препаратом, не содержащим испытуемого вещества (плацебо), или препаратом старого поколения, использующимся в настоящее время
Другие возможные методы лечения вашего заболевания	Отметить основные препараты, доступные в настоящий момент (например, терапевтические классы)
Для участия в настоящем исследовании в дополнение к вашему обычному курсу лечения вы должны	<ul style="list-style-type: none"> • Появляться каждый _____ (расписание) • Проходить анализы _____ (указать анализы, необходимые для исследования в дополнение к обычным анализам для мониторинга)
Срок проведения испытания	В течение _____ (сроки проведения лечения и исследования, если они отличаются)
Возможные риски	Непереносимость исследуемого препарата, которая может проявиться в _____
В случае экстренной необходимости обращайтесь	Имя, номер телефона _____
Если вы пострадаете, вам будет выплачена компенсация	_____ Страховая компания

Форма Информационного листка испытуемого (продолжение)

Исследование проводится доктором	Имя, адрес, номер телефона
Ожидаемый эффект от лечения	Разработка препарата, который, возможно, будет более эффективным, чем препараты старого поколения, и который, возможно, принесет вам пользу в ходе его испытания или после его проведения. Кроме того, ваше участие в испытании может помочь другим пациентам
Данные о вашем состоянии являются конфиденциальной информацией и могут быть просмотрены только уполномоченными лицами	Список организаций _____
Вы имеете полное право	Отказаться от участия в данном исследовании или, в случае вашего согласия, изменить решение в любой момент, и ваш уход не окажет влияния на ваше дальнейшее медицинское обслуживание

методах стимулирования субъектов исследования, условиях лечения и/или компенсации субъектам в случае нанесения вреда их здоровью в результате участия в исследовании. Протокол должен описывать условия доступа для субъектов исследования после его окончания к способам лечения или иным вмешательствам, признанным в результате исследования эффективными, либо доступа к иным приемлемым методам лечения или преимуществам.

15. Перед началом исследования протокол должен быть направлен для рассмотрения, комментирования, рекомендаций и одобрения в комитет по этике. Такой комитет должен быть независим от исследователя, спонсора и любого иного неуместного влияния. Комитет должен учитывать законы и правила страны или стран, в которых планируется проведение исследования, так же как и соответствующие международные нормы и стандарты, однако при этом не допускается какое-либо ущемление прав или ограничение мер по защите субъектов исследования, установленных настоящей Декларацией. У комитета должно быть право осуществлять мониторинг текущих исследований. Исследователь обязан предоставлять комитету информацию, необходимую для такого мониторинга, в особенности информацию о любых серьезных нежелательных явлениях. Никакие изменения не могут быть внесены в протокол без рассмотрения и одобрения комитета.

16. Медицинские исследования с участием человека в качестве субъекта должны проводиться только лицами, имеющими достаточный научный опыт и квалификацию. Исследование с участием пациентов или здоровых добровольцев требует наблюдения со стороны компетентного и имеющего достаточную квалификацию врача или иного медицинского работника. Ответственность за защиту субъектов исследования всегда несет врач или иной медицинский работник, и ни в коем случае такая ответственность не может быть возложена на субъекта исследования, даже если он дал свое согласие.

17. Медицинское исследование с участием заведомо находящихся в неблагоприятных условиях либо уязвимых категорий лиц или социальных групп оправдано только в том случае, если такое исследование имеет отношение к потребностям и приоритетам оказания медицинской помощи этой категории лиц или в этой социальной группе, и если есть достаточные основания полагать, что эта категория лиц или социальная группа может получить пользу от результатов данного исследования.

18. Каждому медицинскому исследованию с участием человека в качестве субъекта должно предшествовать тщательное сопоставление возможного риска и неудобств с ожидаемыми выгодами как для отдельного субъекта исследования или группы лиц, включенных в исследование, так и для других индивидуумов или групп населения, страдающих от заболевания/состояния, при котором проводится данное исследование.

19. Каждое клиническое исследование должно быть зарегистрировано в публично доступной базе данных, прежде чем в него будет включен первый субъект.

20. Врачи не должны участвовать в исследовательских проектах с привлечением людей в качестве субъектов исследования, если они не уверены в том, что произведена надлежащая оценка возможного риска, и что его можно адекватно контролировать. Врач обязан немедленно прекратить любое исследование, если в ходе его выяснится, что риски превышают ожидаемую пользу, или если получены неопровержимые доказательства положительного или благоприятного результата.

21. Медицинское исследование с участием человека в качестве субъекта может проводиться только тогда, когда важность цели исследования превышает связанные с ним риски и неудобства для субъекта.

22. Участие дееспособных лиц в медицинском исследовании в качестве субъектов исследования должно быть добровольным. Несмотря на то что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно дееспособное лицо не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия.

23. Должны быть приняты все меры для защиты частной жизни и конфиденциальности персональных данных субъекта исследования, а также для минимизации возможного негативного влияния исследования на его физическое, душевное и социальное благополучие.

24. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования дееспособных лиц, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, аффилированности исследователя с конкретными организациями, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, а также о любых иных значимых

аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования должен быть информирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие.

25. В медицинских исследованиях, в которых используются биологические материалы или данные, по которым можно идентифицировать лицо, от которых они получены, врач обычно должен получить согласие на получение, анализ, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Однако могут быть случаи, когда получение такого согласия невозможно или нецелесообразно либо может поставить под угрозу достоверность результатов исследования. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

26. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осторожность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом положении по отношению к врачу или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

27. Если потенциальным субъектом исследования является недееспособное лицо, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Недееспособные лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной выгоды, если только такое исследование не проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на дееспособных лицах, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

28. Если потенциальный субъект, признанный недееспособным, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию

в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Особое мнение потенциального субъекта должно приниматься во внимание.

29. Исследования с участием субъектов, физически или психически неспособных дать согласие, например пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой популяции пациентов. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель недоступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

30. Как авторы, так и редакторы и издатели несут этические обязательства в отношении публикации результатов исследования. Авторы обязаны обеспечить открытый доступ к результатам проведенных ими исследований с участием человека в качестве субъекта, и несут ответственность за полноту и достоверность отчетов об исследованиях. Авторы должны неукоснительно придерживаться общепринятых этических принципов при подготовке отчетов об исследованиях. Как положительные, так и отрицательные, а также не позволяющие сделать окончательные выводы результаты исследований должны публиковаться или иным образом становиться публично доступными. В публикации должны быть указаны источники финансирования, аффилированность и имеющиеся конфликты интересов. Отчеты об исследованиях, проведенных с нарушением принципов, установленных настоящей Декларацией, не должны приниматься к публикации.

Дополнительные принципы при проведении медицинских исследований, совмещенных с оказанием медицинской помощи

31. Врач может сочетать медицинское исследование с оказанием медицинской помощи пациенту только в тех случаях, когда исследование оправдано с точки зрения его потенциальной профилак-

ческой, диагностической или терапевтической ценности, и если врач имеет достаточные основания полагать, что участие в исследовании не скажется неблагоприятным образом на здоровье пациентов, являющихся субъектами исследования.

32. Польза, риски, неудобства и эффективность нового вмешательства должны оцениваться в сравнении с лучшими из имеющихся вмешательств, за исключением следующих случаев:

- использование в исследованиях плацебо или отсутствие лечения является приемлемым, если не существует доказанного метода вмешательства, либо
- когда существуют убедительные научно обоснованные методологические причины использования плацебо для оценки эффективности или безопасности исследуемого вмешательства, и пациенты, получающие плацебо или не получающие никакого лечения, не будут подвергаться риску причинения серьезного или необратимого ущерба здоровью. Должны быть предприняты особые меры для того, чтобы избежать злоупотребления этой возможностью.

33. По завершении исследования принимавшие в нем участие пациенты имеют право на получение информации о результатах исследования и на доступ к выявленным в результате исследования преимуществам, например на доступ к вмешательствам, признанным в результате проведенного исследования благоприятными, или к другим приемлемым методам лечения или преимуществам.

34. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

35. При лечении пациента, когда проверенных вмешательств не существует или они не оказывают должного эффекта, врач, после консультации с экспертами и получения информированного согласия пациента или его законного представителя, может использовать неапробированное вмешательство, если, по мнению врача, его применение дает надежду спасти жизнь пациента, восстановить его здоровье или облегчить страдания. Когда возможно, это вмешательство должно стать объектом исследования, организованного с целью оценки его эффективности и безопасности. В любом случае, всю новую информацию необходимо документировать и в соответствующих случаях делать публично доступной.

ПРАВА ПАЦИЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Права пациентов, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения регламентированы статьей 43 Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (извлечение из документа):

1. Участие пациентов в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения является добровольным.

2. Пациент или его законный представитель должен быть информирован в письменной форме:

- 1) о лекарственном препарате для медицинского применения и сущности клинического исследования этого лекарственного препарата;
- 2) о безопасности лекарственного препарата для медицинского применения, его ожидаемой эффективности и степени риска для пациента;
- 3) об условиях участия пациента в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения;
- 4) о цели или целях и продолжительности клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения;
- 5) о действиях пациента в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного препарата для медицинского применения на состояние его здоровья;
- 6) об условиях обязательного страхования жизни, здоровья пациента;
- 7) о гарантиях конфиденциальности участия пациента в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения.

3. Добровольное согласие пациента на участие в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского приме-

нения подтверждается его подписью или подписью его законного представителя на информационном листке пациента.

4. Пациент или его законный представитель имеет право отказаться от участия в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения на любой стадии проведения такого исследования.

5. Проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения с участием в качестве пациентов детей допускается только с согласия в письменной форме их родителей, усыновителей. Дети могут рассматриваться в качестве потенциальных пациентов такого исследования, только если его проведение необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте либо если целью такого исследования является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей. В этих случаях такому исследованию должно предшествовать клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения на совершеннолетних гражданах.

6. Запрещается проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения с участием в качестве пациентов:

- детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей;
- женщин в период беременности, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если проводится клиническое исследование лекарственного препарата, предназначенного для указанных женщин, при условии необходимости получения информации только во время проведения соответствующих клинических исследований и принятия всех необходимых мер по исключению риска нанесения вреда женщине в период беременности, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку;
- военнослужащих, за исключением случаев проведения клинического исследования лекарственного препарата, специально разработанного для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов. Клиническое исследование такого лекарственного препарата может проводиться с участием в качестве пациентов военнослужащих, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, с соблюдени-

ем требований, установленных настоящим Федеральным законом в отношении гражданских лиц;

- сотрудников правоохранительных органов;
- лиц, отбывающих наказание в местах лишения свободы, а также лиц, находящихся под стражей в следственных изоляторах.

7. Допускается проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения, предназначенного для лечения психических заболеваний, с участием в качестве пациентов лиц с психическими заболеваниями, признанных недееспособными в порядке, установленном законодательством Российской Федерации. Клиническое исследование лекарственного препарата в этом случае проводится при наличии согласия в письменной форме законных представителей указанных лиц.

Примечание.

Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»:

- принят Государственной думой 24 марта 2010 г.;
- одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 г.;
- вступает в силу 1 сентября 2010 г.

Основные принципы информированного согласия пациентов (Малышева Е.А., Мохов О.И., 2002)

В различных странах приняты различные структуры документов Информированного согласия (ИС). В некоторых странах одна форма Информированного согласия (Informed Consent Form/ICF) служит выполнению требований относительно информирования и согласия. В других странах используются две формы: в Информационном листке пациента (Patient Information Sheet/PIS) дается описание самого исследования, а на форме Информированного согласия потенциальный испытуемый и свидетель ставят подпись о согласии.

Получение ИС представляет процесс передачи информации об исследовании, который способствует пониманию потенциальным испытуемым целей исследования и т.д. Документы ИС должны быть написаны простым, общедоступным языком и не должны быть сложными с юридической или медицинской точки зрения, так как это может затруднить их понимание пациентом. Форма ИС должна быть переведена на родной язык пациента. В идеальном случае письменный перевод этого документа делает независимый

переводчик. Если такой возможности нет, то следует проверить перевод, попросив другого переводчика перевести его обратно на язык оригинала. Это делается для того, чтобы проверить, насколько оба текста идентичны.

При разработке и переводе ИС следует избегать специальных терминов и языковых сложностей. При наличии специальных терминов необходимы расшифровка или объяснение в тексте. Шрифтформы ИС должны быть четкими и крупными, разделы отделены друг от друга, важная информация выделена. К составлению документов ИС можно привлечь ведущего авторитета или другого консультанта. Процесс разработки этих документов включает составление проекта Информированного согласия, рецензию, внесение исправлений и окончательную формулировку. Он сходен с процессом разработки Протокола и Индивидуальной регистрационной карты (ИРК). Окончательный вариант ИС должен включать все необходимые содержательные элементы и входить в окончательный вариант Протокола. Форма ИС должна быть одобрена компанией-спонсором, утверждена официальными инстанциями страны, где проходит клиническое исследование и Этическим комитетом. Сотрудники компании-спонсора несут ответственность за качество перевода и его соответствие оригиналу.

Ответственность за получение Информированного ненормированного согласия от каждого испытуемого несет исследователь или любой другой сотрудник исследовательского центра.

Содержательные элементы информированного согласия.

- Исследование носит научный характер.
- Цель (цели) научного исследования.
- Описание исследования, включая:
 - длительность участия;
 - количество предполагаемых визитов, медицинские процедуры, подлежащие применению;
 - маскировка и рандомизация там, где это требуется.
- Альтернативные методы лечения (преимущества и недостатки).
- Реально прогнозируемый риск, связанный с проведением исследования, включая болевые ощущения, дискомфорт и любые другие реакции:
 - а) риск, выявленный клиническим опытом использования лекарственного средства. Если применение лекарственного средства было ограниченным или оно не испытывалось на

людях, то этот факт должен быть отражен отдельно. Также должно быть соответствующее описание риска, проявившегося на стадии доклинического исследования и имеющего отношение к клиническому применению;

- б) любой другой реально прогнозируемый риск, который может быть связан с исследованием;
 - в) возможность существования неизвестного риска, который может проявиться в результате участия в исследовании;
 - г) там, где требуется назначение плацебо, объяснение риска (если он имеется), которому подвергается испытуемый во время применения плацебо.
- Реально прогнозируемая польза от участия в исследовании.
 - Возможность отказа от участия как до начала, так и в процессе исследования без неблагоприятных последствий для пациента и изменения отношения к нему медицинского персонала.
 - Обстоятельства, при которых участие испытуемого может быть независимо от его воли прервано, как, например, исключение испытуемого из исследования в целях защиты его безопасности, при несоблюдении испытуемым Протокола или по любой другой обоснованной причине.
 - Положение о том, что мониторы, аудиты, представители ЭК и официальных инстанций получают доступ к медицинской документации с целью проверки правильности выполнения процедур клинического исследования (соблюдая конфиденциальность).
 - Имена и телефоны контактных лиц, к которым пациент может обратиться по всем вопросам, связанным с исследованием.

Правильно составленная форма ИС содержит следующее.

- Время получения формы ИС. ИС должно быть получено до совершения любого действия, если оно:
 - выполняется для целей исследования;
 - влияет или может повлиять на здоровье и благополучие пациента;
 - не было бы совершено по отношению к пациенту в рамках обычной медицинской практики.
- Если пациент госпитализируется перед началом клинического исследования, то:
 - ИС должно быть получено перед госпитализацией;
 - в исходные медицинские документы пациента и материалы исследования необходимо внести запись о цели госпитализации (например, диагностическом обследовании).

- При наличии любых инвазивных манипуляций:
 - ИС должно быть получено до любой манипуляции, проводимой для целей исследования (скрининг и т.д.);
 - если обследование было назначено пациенту независимо от участия в исследовании, ИС до выполнения процедуры можно не получать.
- При наличии вводного периода исследования, с использованием плацебо:
 - ИС необходимо получить перед любым вмешательством, изменяющим ход обычного лечения или медицинского наблюдения, а не непосредственно перед назначением исследуемого препарата.
- Если вносятся изменения в сопутствующую терапию, то:
 - ИС должно быть получено до изменений (отмены) препарата;
 - интересы пациента должны преобладать над интересами науки.

Краткая форма Информированного согласия

Настоящим я даю согласие на участие в испытании (название исследуемого препарата и номер протокола), проводимом по просьбе (название заказчика/спонсора); (имя исследователя).

Я был осведомлен о следующем:

- лечение все еще является экспериментальным;
- о целях данного исследования;
- о тестах, которые будут произведены с целью определения эффекта от лечения;
- о возможных рисках.

Мною в письменном виде были получены вышеназванная информация и ответы на все мои вопросы. Я даю согласие на просмотр моей медицинской карты сотрудниками спонсора, задействованными в исследовании, при условии сохранения ими профессиональной конфиденциальности. Мною были получены гарантии того, что я имею право прекратить участие в испытании и получать при этом соответствующее лечение. Я даю согласие на то, чтобы данные обо мне были занесены в компьютерный файл, обеспечивающий гарантию защиты лицами, определенными законодательством. Я имею право обращаться к этим данным и при необходимости исправлять их через выбранного мною врача.

Ф.И.О. пациента

Дата

Подпись

ТЕМЫ РЕФЕРАТОВ И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ РАБОТ

- Эпидемиологические исследования и доказательная медицина.
- История КИ.
- От сплошного исследования к выборочному рандомизированному.
- Методы и методики рандомизации.
- Особенности проведения слепых исследований.
- Правовые и этические аспекты при проведении эпидемиологических исследований.
- Стандарты КИ.
- Методики оценки безопасности ЛС.
- Анализ особенностей проведения КИ ЛС на примере опубликованной статьи или обзора.
- Анализ особенностей проведения КИ иммунобиологического препарата на примере опубликованных статьи или обзора.
- Проведение метаанализа нескольких КИ ЛС.
- Проведение метаанализа нескольких КИ иммунобиологического препарата.
- Проведение систематического обзора литературы по оценке эффективности и безопасности разных вакцин при вакцинации против гепатита А или краснухи.
- Дизайн эпидемиологических исследований.
- Эпидемиологический смысл ИП и ЭП.
- Методы формальной логики, используемые в описательной эпидемиологии для формулирования гипотез о факторах риска.
- Особенности аналитических эпидемиологических исследований.
- Случайные и систематические ошибки в аналитических исследованиях.
- Проведение ретроспективного аналитического исследования на основе выборки данных историй болезни.
- Характеристика диагностических и скрининговых тестов и их предназначение.

- Проведение исследования по определению чувствительности и специфичности нового диагностического (скринингового) теста, ПЦ⁻ и ПЦ⁺ теста, отношения правдоподобия, предтестовой и посттестовой вероятности и шансов.
- Современные компьютерные технологии.
- Принципы поиска и оценки доказательной информации, полученной в результате проведения эпидемиологических исследований.
- Характеристика структуры научного сообщения.
- Подробный алгоритм оценки научной публикации.

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы, литературы по ветеринарии и агротехнике.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ учебной литературы для вузов и колледжей, атласов, руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. (495) 921-39-07.

Учебное издание

ОБЩАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ С ОСНОВАМИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Руководство к практическим занятиям

Зав. редакцией *О.В. Кириллова*
Выпускающий редактор *Е.А. Бакалина*
Корректоры *О.В. Набатова, М.Ю. Никитина*
Компьютерная верстка *А.И. Килимник*