

# **ОБЩАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ С ОСНОВАМИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ РУКОВОДСТВО К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ**

Под редакцией  
акад. РАМН, проф. В.И. Покровского,  
чл.-корр. РАМН, проф. Н.И. Брико

---

**Учебное пособие**



Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

616.9-036.2  
0280

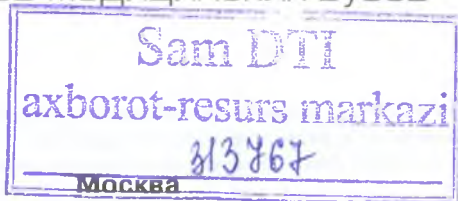
# ОБЩАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ С ОСНОВАМИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ РУКОВОДСТВО К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ

Под редакцией  
акад. РАМН, проф. В.И. Покровского,  
чл.-корр. РАМН, проф. Н.И. Брико

---

## Учебное пособие

Рекомендовано Учебно-методическим  
объединением по медицинскому  
и фармацевтическому образованию  
вузов России в качестве учебного пособия  
для студентов медицинских вузов



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

2010

УДК 616.9(075.8)

ББК 51.9я73

О28

**Рецензенты:**

*Стасенко В.Л.* — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эпидемиологии Омской государственной медицинской академии;

*Далматов В.В.* — д-р мед. наук, проф. кафедры эпидемиологии Омской государственной медицинской академии;

*Лучшев В.И.* — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, тропической медицины и эпидемиологии Российского государственного медицинского университета.

**Авторский коллектив:**

Сотрудники кафедры эпидемиологии ГОУ ВПО ММА им. А.М. Сеченова: доц., канд. мед. наук *Бражников А.Ю.*; чл.-корр. РАМН, проф. *Брико Н.И.*; доц., канд. мед. наук *Кирьянова Е.В.*; доц., канд. мед. наук *Миндлина А.Я.*; асс. *Отвагин С.А.*; акад. РАМН, проф. *Покровский В.И.*; асс. *Полибин Р.В.*; ст. преп., канд. мед. наук *Торчинский Н.В.* В главах 1–3 использованы материалы доц., канд. мед. наук *Палтышева И.П.*

О28 **Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям:** учеб. пособие / Под ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 400 с.

ISBN 978-5-9704-1365-4

В учебном пособии изложены материалы, направленные на приобретение студентами базовых знаний и умений организации и проведения эпидемиологических исследований и использования принципов доказательности в принятии решений по проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий. Использован деятельностный подход к обучению студентов. 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. Отражены методология работы с источниками доказательной информации, базами данных, информационными системами, принципы составления систематических обзоров и метаанализа. Материал изложен в соответствии с образовательной программой нового курса по общей эпидемиологии с основами доказательной медицины. В каждом из тематических разделов, а также в приложениях приведены современные информационные источники, действующие нормативно-правовые и инструктивные материалы. Учебные вопросы отрабатываются при решении ситуационных задач. Для итогового контроля знаний представлен перечень текстовых заданий и вопросов.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов.

УДК 616.9(075.8)

ББК 51.9я73

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

© Коллектив авторов, 2008

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2010

ISBN 978-5-9704-1365-4

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Статистические показатели, используемые для измерения заболеваемости населения. Дизайн эпидемиологических исследований.....	8
ГЛАВА 2. Описательные эпидемиологические исследования, их предназначение в оценке состояния здоровья населения.....	51
ГЛАВА 3. Аналитические исследования. Выявление и оценка факторов риска возникновения и распространения болезней.....	135
ГЛАВА 4. Оценка эффективности и безопасности профилактических и лекарственных препаратов.....	186
ГЛАВА 5. Оценка эффективности диагностических и скрининговых тестов.....	215
ГЛАВА 6. Поиск доказательной информации. Базы данных.....	236
ГЛАВА 7. Доказательная медицина. Систематические обзоры. Метаанализ.....	266
ГЛАВА 8. Структура и содержание научной публикации.....	312
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	320

## АББРЕВИАТУРЫ

- BMJ — British Medical Journal  
EF — etiological fraction  
GCP — Guideline for Good Clinical Practice  
ICH — Международная Конференция по Гармонизации  
JAMA — Journal of the American Medical Association  
NEJM — New England Journal of Medicine  
PR — превалентность периода  
PRM — моментная превалентность  
АД — артериальное давление  
БД — база данных  
БИ — брошюра исследователя  
ВГА — вирус гепатита А  
ДДУ — детское дошкольное учреждение  
ИП — интенсивные показатели  
КИ — клиническое исследование  
КЭ — Клещевой энцефалит  
ЛС — лекарственное средство  
ОП<sup>-</sup> — отношение правдоподобия для отрицательного результата  
ОП<sup>+</sup> — отношение правдоподобия для положительного результата  
ПВСИ (PICO) — Пациент-Вмешательство-Сравнение-Исход  
(Patient-Intervention-Comparison-Outcome)  
ПЦ<sup>-</sup> — прогностическая ценность отрицательного результата  
ПЦ<sup>+</sup> — прогностическая ценность положительного результата  
РКИ — рандомизированное клиническое исследование  
СОП — стандартные операционные процедуры  
ЭП — экстенсивные показатели  
ЭСО/НЭК — экспертный совет организации/Независимого  
этического комитета  
ВЭЖХ (HPLC) — высокоэффективная жидкостная хроматография

## ВВЕДЕНИЕ

Руководство к практическим занятиям 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 специальности.

Реорганизация санитарно-эпидемиологической службы привела к изменению соотношения функций, выполняемых специалистами учреждений Роспотребнадзора. Приоритет в настоящее время отдают аналитической деятельности, позволяющей определить причины и факторы риска инфекционной и неинфекционной заболеваемости. Одновременно с реформированием здравоохранения происходит глобализация высшего образования и практическая реализация Болонской декларации. Последняя предусматривает создание общеевропейского образовательного пространства и автономии высших учебных заведений с прозрачностью и демократизацией подготовки и перемещения преподавательского состава и студентов, сопоставимостью учебных планов и программ по каждой дисциплине, взаимному признанию дипломов. Создание 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 изменений и дополнений в действующие учебные планы и программы. В настоящее время требуются 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, наряду с основными разделами эпидемиологии, существенно возрастает роль медицинских аспектов, непосредственно связанных с эпидемиологией. Это прежде всего умение с учетом доказательной медицины использовать и объективно оценивать ведущие, основополагающие диагностические признаки, различные лечебные мероприятия. В связи с этим нами, с учетом современных требований к преподаванию эпиде-

миологии в Европе и мире, была разработана образовательная программа нового курса по общей эпидемиологии с основами доказательной медицины (см. Приложение 5). Во многих странах, в том числе и в нашей, доказательная медицина признана государственной политикой в области медицины.

Для достижения поставленной цели студенты должны быть подготовлены прежде всего по организации проведения различных видов эпидемиологических исследований как описательных, так и аналитических (наблюдательных и экспериментальных). В результате изучения курса эпидемиологии студенты должны уметь выявлять причины (факторы риска) развития болезни (заболеваемости); проводить оценку потенциальной эффективности и безопасности профилактических средств и мероприятий и скрининговых тестов; проводить статистическую обработку полученных в эпидемиологических исследованиях результатов.

В руководстве также отражена методология работы с источниками доказательной информации, базами данных, информационными системами, принципы составления систематических обзоров и метаанализ. Значительная часть данных, составляющих информационную базу, — результаты обобщений эмпирических наблюдений, часто расходящихся друг с другом. Поэтому современному практическому работнику здравоохранения нужно уметь критически анализировать предлагаемую информацию и сопоставлять материалы, полученные разными авторами, а также эффективно находить нужные данные с использованием современных информационных технологий.

Контроль знаний осуществляется с использованием исходных, рубежных, итоговых тестовых заданий, ситуационных задач. В руководстве представлена рекомендуемая литература и варианты тестов для контроля знаний студентов.

Отработка тем осуществляется путем решения ситуационных задач, выполнения студентами самостоятельной работы по поиску доказательной информации, работе с базами данных, анализу статей, посвященным различным видам эпидемиологических исследований. Более глубокое изучение определенных тем осуществляется в форме элективных курсов и самостоятельной работы студентов.

Данное руководство к практическим занятиям по общей эпидемиологии с основами доказательной медицины — первое в стране подобное учебное издание и авторы с благодарностью примут все высказанные замечания и предложения.

**Цель обучения** — подготовка выпускника, владеющего базовыми знаниями и умениями по вопросам организации и проведения эпидемиологических исследований и использования принципов доказательности в принятии обоснованных решений по проведению профилактических мероприятий, необходимыми для использования в будущей профессиональной деятельности в учреждениях Роспотребнадзора и лечебно-профилактических учреждениях.

**В результате изучения курса эпидемиологии студенты должны знать:**

- *виды эпидемиологических исследований и их предназначение;*
- *дизайн и основы организации эпидемиологических исследований;*
- *наблюдательные описательные и аналитические эпидемиологические исследования, их предназначение и особенности организации;*
- *экспериментальные аналитические эпидемиологические исследования, их предназначение и особенности организации;*
- *систему доказательств и принципы доказательности в принятии обоснованных решений по проведению профилактических мероприятий;*
- *современные БД, источники и требования к научно-обоснованной информации;*
- *принципы составления систематических обзоров и проведения метаанализа;*
- *правовые и этические аспекты проведения эпидемиологических исследований.*

**В результате изучения курса эпидемиологии студенты должны уметь:**

- *выявлять причины (факторы риска) возникновения и развития болезни (заболеваемости);*
- *проводить оценку потенциальной эффективности и безопасности профилактических средств и мероприятий;*
- *проводить оценку потенциальной эффективности и безопасности диагностических и скрининговых тестов;*
- *использовать систему доказательств и принципы доказательности в принятии обоснованных решений по проведению профилактических мероприятий;*
- *проводить статистическую обработку полученных в эпидемиологических исследованиях результатов;*
- *работать с различными источниками информации, в том числе электронными;*
- *анализировать научные статьи и систематические обзоры на предмет их научной обоснованности;*
- *составлять систематические обзоры и проводить метаанализ.*



# Глава 1

## Статистические показатели, используемые для измерения заболеваемости населения. Дизайн эпидемиологических исследований

**Цель занятия:** изучить основные статистические показатели, используемые для измерения заболеваемости населения, ознакомиться с основными типами дизайна эпидемиологических исследований.

**В результате изучения темы студенты должны знать:**

- 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, влияющие 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;
- термины, используемые для описания дизайна эпидемиологических исследований;
- этапы эпидемиологического исследования;
- программа и план исследования.

**В результате изучения темы студенты должны уметь:**

- 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;
- описать особенности дизайна эпидемиологических исследований.

## САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЮ

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

### Вопросы для самоподготовки

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

### Контроль самоподготовки

Выполнить 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.

Выполнить предложенные задания.

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

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

**Задача 2.** На основании приведенных в табл. 1-1 данных, рассчитать следующее:

- *Какие ИП и ЭП могут быть рассчитаны на основании данных, приведенных в табл. 1-1?*
- *Рассчитайте возможные показатели и дайте их эпидемиологическую интерпретацию.*
- *Представьте данные о распространенности и заболеваемости сахарным диабетом в виде показателей наглядности, приняв исходный уровень — показатели 2001 г.*

**Таблица 1-1.** Количество больных сахарным диабетом в Российской Федерации в 2001—2005 гг., чел.

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

\*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 было обследовано 40 женщин с соответствующим диагнозом. При этом у 17 (42,5 %) выявлено нарушение толерантности к глюкозе.

- *Какой показатель использован в этом исследовании?*
- *Данный показатель интенсивный или экстенсивный?*

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

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 ИП и ЭП, а также используемые реже показатели наглядности и соотношения. Они рассчитываются путем деления, отношения абсолютного числа заболевших (числитель) на другую величину (знаменатель), т. е. основание показателя.

Количественные показатели заболеваемости являются основой всех эпидемиологических выводов, в том числе о частоте заболеваний в разных группах населения, о риске заболевания людей в этих группах и т. д. На основании этих выводов, в свою очередь, 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 больных каким-либо заболеванием. Любые цифры отражают только выявленную и учтенную часть объективно существующей заболеваемости. Количество выявленных случаев заболевания почти всегда меньше — иногда значительно меньше — объективно существующего количества больных с изучаемой болезнью. Это несоответствие принято обозначать термином «феномен айсберга».

Общий уровень заболеваемости связан исключительно с влиянием объективных факторов, а именно с 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. В свою очередь полнота обращаемости больных и качество постановки им диагноза определяется как объективными (разнообразие клинического течения данной болезни), так и субъективными (квалификация врачей, доступность медицинской помощи для населения, социальное положение населения и т. д.) 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 «ви-

новаты» 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 ИП и ЭП.

### **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 определяются 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,  $\frac{0}{100}$ ;
- в промилле — на 1000 человек,  $\frac{0}{1000}$ ;
- в продецимилле — на 10 000 человек,  $\frac{0}{10000}$ ;
- в просантимилле — на 100 000 человек,  $\frac{0}{100000}$ .

В приведенных таблицах и графиках будут использоваться знаки размерности, а не их словесное выражение. Например, «заболеваемость на 100 000 человек населения» будет обозначаться как  $\frac{0}{100000}$ .

Из формулы следует, что показатель частоты отличается от абсолютного числа заболеваний прежде всего 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 ( $\frac{0}{100000}$ ), 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  $1532,1 \frac{0}{100000}$  при переводе в другие размерности будет выглядеть как  $153,2 \frac{0}{10000}$ , или  $15,3 \frac{0}{1000}$ , или  $1,5 \frac{0}{100}$ .

Если важно заострить внимание на риске появления какой-либо болезни, следует выбрать наиболее наглядную размерность показателя. Так, в приведенном выше примере этот показатель гораздо легче воспринимается в процентах (1,5 случая на 100 человек), чем в просантимилле (1532,1 случая на 100 000 человек). Так же трудно воспринимается, например, данный показатель, обозначенный  $0,02 \frac{0}{100}$ , т. е. 0,02 случая

на 100 человек. Лучше выразить его в процедиимилле, т. е.  $2,0^0/_{000}$  (2 случая на 10000) 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 — заболеваемость острыми кишечными инфекциями в г. Москве составила  $1276,3^0/_{0000}$  или же заболеваемость острыми кишечными инфекциями в г. Москве в 2002 году 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, но нет названия группы риска. Абсолютно точная информация, соответствующая этому показателю, выглядит следующим образом: заболеваемость острыми кишечными инфекциями детей до 14 лет в г. 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 г. N означает, что речь идет об общей численности населения г. 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 главе 3.

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 показателями 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, т. е. 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 г. Москвы в 2002 г. составил  $1075,0^0/_{0000}$ . Это означает, что частота заболеваний гриппом всего населения г. 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 г. Москвы в 2002 г. составила  $1,07^0/_{0}$ . Эта же величина, естественно, одновременно отражает и средний риск заболеть гриппом для любого жителя Москвы в 2002 г.

Все ИП являются кумулятивными, т. е. 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 литературе 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 г. 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 г. Москвы в 2002 г. составил

$$I = (3007 / 7332358) \times 100\,000 = 41,0^0 /_{0000}.$$

Долю взрослого населения г. Москвы, заболевшего ВИЧ-инфекцией в 2002 г., лучше выразить в процентах, т. е. приблизительно  $0,4^0 /_0$ . Средний риск заболеть ВИЧ-инфекцией для любого взрослого человека в г. Москве в 2002 г. наиболее полно отражается размерностью на 1000: чуть больше 4 случаев на 1000 человек ( $4,1^0 /_{00}$ ).

## Показатель 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 использования 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 и т. п.).

Показатель превалентности на момент времени называют *показателем PRM*. Соответственно показатель превалентности за период времени — показателем превалентности периода, или PRP. Различия между двумя разновидностями показателя превалентности показаны на рис. 1.

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

Формула расчета:

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

где  $A$  — все зарегистрированные, т. е. вновь выявленные и выявленные ранее случаи болезни в группе риска на данный момент (для PRM) или период (для PRP) времени на данной территории;

axborot-resurs markazi  
313767

$N$  — 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

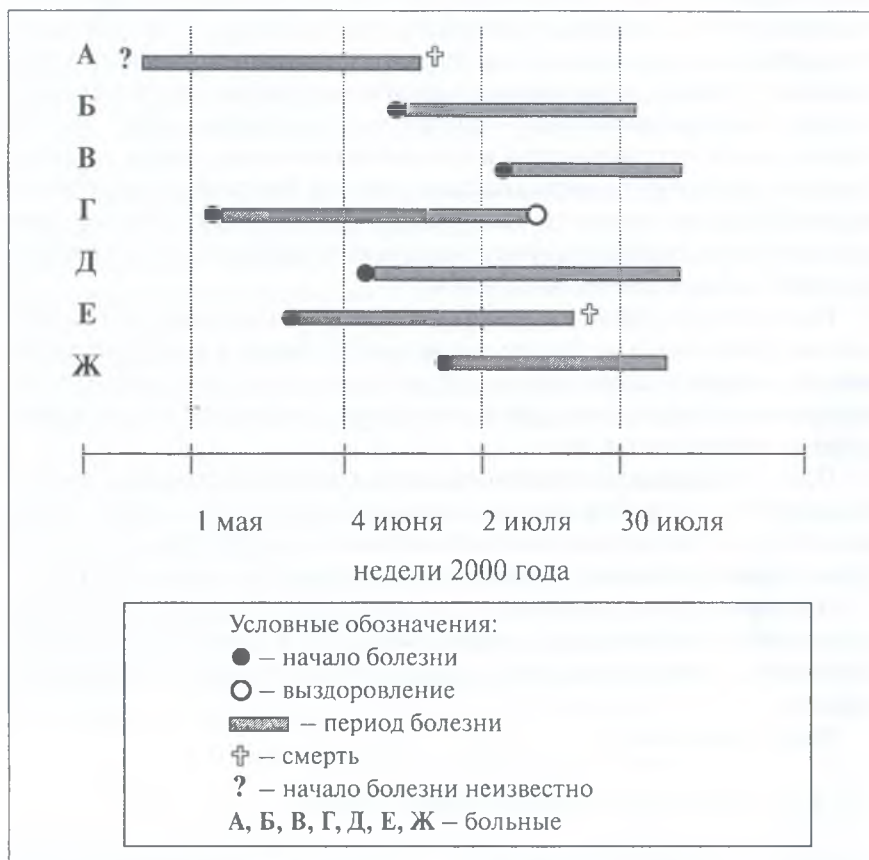


Рис. 1. Даты возникновения, выздоровления и смерти от болезни X в группе риска из 50 человек за период с 1 мая по 30 июля 2000 г.

или смертью в любой день до конца периода. Таким образом, показатель превалентности отличается от показателя инцидентности только числителем. Размерность показателя заболеваемости, так же, как и инцидентности, может быть любой — от процентов до просантимилле.

По данным рисунка 1.1 можно, в частности, рассчитать следующие показатели.

**PRM:**

PRM для 1 мая =	1 (больной А)	$\times 100 = 2,0\%$
	50	
PRM для 4 июня =	3 (больные А, Г, Е)	$\times 100 = 6,0\%$
	50	

**PR:**

PRP с 1 мая по 30 июля =	7 (все случаи болезни)	$\times 100 = 14,0\%$
	50	
PRP со 2 июля по 30 июля =	6 (все больные, кроме умершего А)	$\times 100 = 12,0\%$
	50	

Для сравнения рассчитаем показатели инцидентности:

I с 1 мая по 30 июля =	7 (все случаи болезни)	$\times 100 = 14,0\%$
	50	
I со 2 июля по 30 июля =	6 (все новые случаи болезни)	$\times 100 = 12,0\%$
	50	

Показатель превалентности отражает:

- частоту всех зарегистрированных (новых и выявленных ранее) случаев болезни в определенной группе населения на данный момент или за данный промежуток времени;
- средний риск (вероятность) быть больным (болеть) для каждого лица, относящегося к определенной группе населения, на данный момент или за данный промежуток времени;
- долю болеющих в определенной группе населения на данный момент или за данный промежуток времени.

Как и любые величины заболеваемости, показатель превалентности отражает влияние на него объективных и субъективных факторов. Однако среди объективных факторов следует выделить продолжительность

болезни, которая влияет только на величину показателя превалентности, никак не сказываясь на величине инцидентности. Чем больше время заболевания, тем больше показатель превалентности по сравнению с показателем инцидентности, и наоборот, чем быстрее заканчиваются случаи болезни выздоровлением или смертью, тем меньше превалентность отличается от инцидентности.

В свою очередь продолжительность болезни зависит:

- *от особенностей клинического течения данной болезни у лиц из определенных групп (с учетом пола, возраста, национальности и т. д.);*
- *качества и эффективности оказания медицинской помощи населению (ее доступность, качество лечения и т. д.).*

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

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

Показатель превалентности особенно важен для оценки распространенности болезней:

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

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

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

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

### 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 за 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;

Р — размерность показателя, как правило, 100 (%).

При изучении структуры заболеваемости используются 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 г. 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 важным является анализ структурных распределений, составленных с учетом времени возникновения болезни.

Например, данные таблицы 1-2 позволяют оценить долю заболевших в каждом месяце относительно общего количества заболевших за год.

**Таблица 1-2.** Помесячное распределение больных скарлатиной среди всего населения г. N в 2000 г.

Месяцы	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

Окончание табл. 1-2

Месяцы	Число больных	Процент к годовому итогу, %
10	19	4,4
11	27	6,3
12	42	9,8
Итого за год	430	100,0

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

В 2000 г. в г. 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.

Соответственно удельный вес каждой указанной возрастной группы составил:

- $P$  больных детей до 7 лет =  $(696\ 835 / 2\ 727\ 954) \times 100 = 25,5\ %$ ;
- $P$  больных детей 7—14 лет =  $(649\ 395 / 2\ 727\ 954) \times 100 = 23,8\ %$ ;
- $P$  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 должна быть обозначена (названа) общая сумма заболевших, принимаемая за «А всего» — сумма заболевших, составляющих данное структурное распределение.

Абсолютно бесполезной является следующая информация: в г. 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 5 687 детей до 14 лет больных скарлатиной) будет существенно различаться в зависимости от того, какие цифры принимаются за суммарное количество больных. Например, возможны следующие варианты:

- доля больных скарлатиной детей до 14 лет, рассчитанная исходя из общего числа больных детей до 14 лет в г. Москве в 2002 г. независимо от наименования инфекционной болезни, составит:  $P = (5\ 687 / 1\ 341\ 569) \times 100 = 0,42\ %$ ;



- доля больных скарлатиной детей до 14 лет, рассчитанная исходя из общего числа всех (независимо от возраста) больных инфекционными и паразитарными болезнями в г. Москве в 2002 г. составит:  $P = (5\ 687 / 2\ 712\ 880) \times 100 = 0,21\%$ ;
- 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:  $P = (5\ 687 / 108\ 638) \times 100 = 5,2\%$ .

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

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

По результатам предыдущего примера доля больных всеми инфекционными и паразитарными болезнями в г. Москве в 2000 г. детей до 7 лет — 25,5%, 7—14 лет — 23,8%.

Таким образом, вклад всех детей в общую заболеваемость всеми инфекционными и паразитарными болезнями в г. 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 может 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 груп-

пам 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 наоборот, высокий риск возникновения болезни в группе небольшой численности может проявиться незначительной долей заболевших.

Таблица 1-3. Заболеваемость дизентерией в различных группах населения г. N в 2000 г.

Контингенты, их численность	Величины		
	Число выявленных больных	P (%)	I <sup>0</sup> / <sub>000</sub>
Дети, не посещающие детские дошкольные учреждения (ДДУ) 5242	51	9,6	927,9
Дети, посещающие ДДУ 13342	114	21,3	854,4
Дети в возрасте 7—14 лет 39979	137	25,7	342,7
Взрослые 299257	232	43,4	77,5
Все население 357820	534	100,0	149,2

Как следует из данных табл. 1-3, основная доля (43,4%) заболевших дизентерией в 2000 г. в г. 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.

Именно 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.

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

Поскольку все величины в табл. 1-4 относятся к численности населения г. Москвы в 2002 г., соотношение ЭП соответствует соотношению интенсивных величин заболеваемости. Следовательно, таким же является и соотношение риска для населения г. 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. 1-5). 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 приведет 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 других группах населения.

Как следует из данных табл. 1-6, 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 г. Н. Выявленная динамика ЭП может быть следствием различных ситуаций.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что число заболевших в группах детей абсолютно не изменилось, тогда как среди взрослых число заболевших постепенно увеличивалось. Учитывая, что числен-

**Таблица 1-4.** Заболеваемость населения г. Москвы различными инфекционными и паразитарными болезнями (за исключением гриппа и ОРВИ) в 2002 г.

Величины	Учетные формы заболеваний											
	Все инфекционные и паразитарные болезни		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	Энтеробкоз	Остальные 55 учетных форм
А	319633	5322	12549	5687	44710	56401	73588	8786	12822	17316	266,32	21567
%	100,0	1,7	3,9	1,8	14,0	17,6	23,0	2,7	4,0	8,3	8,3	6,7

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

**Таблица 1-5.** Заболеваемость населения г. N в различных возрастных группах болезнью К в течение пяти условных лет

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

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

**Таблица 1-6.** Данные табл. 1-5 дополнены абсолютными числам (абс. ч.) и заболевших (А)

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 континентов по годам не изменялась.

ность возрастных групп не изменялась (см. Примечание к табл. 1-6), без расчета ИП можно сделать вывод о том, что риск болезни К постепенно увеличился только для взрослого населения г. N. В результате каждый год увеличивалось число заболевших среди взрослых и, естественно, на ту же величину возрастало общее число заболевших среди всего населения. Несмотря на то что абсолютное число больных в остальных группах не изменялось, 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, из-за увеличения общего числа заболеваний. Поскольку общая численность всего населения не изменялась, частота заболеваний всего населения также увеличилась.

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 отдельной (независимо от других) 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 (при прочих равных условиях) 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 одном и том же риске заболеть в разных группах доля больных зависит от численности этих групп. С дру-

гой стороны, 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 1-7.** Заболеваемость эпидемическим паротитом в различных группах населения г. N в 2000 г.

Контингенты	Показатель заболеваемости ( $\%_{10000}$ )	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 табл. 1-7 следует, что показатели наглядности, сохранив фактическое соотношение величин, более доступно демонстрируют различия в частоте заболеваний эпидемическим паротитом в различных группах населения г N в 2000 г.

### Дизайн эпидемиологических исследований

Дизайн, способы проведения и организации исследований — эти термины являются синонимами термина *структура*.

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. 1-8.

**Таблица 1-8.** Основные термины, характеризующие отдельные особенности эпидемиологических исследований

Классификационный признак	Название исследования в соответствии с классификационным признаком
1	2
Цель исследования: <ul style="list-style-type: none"> <li>• описать заболеваемость или другое явление, относящееся к предметной области эпидемиологии;</li> <li>• объяснить выявленные проявления заболеваемости и т. д.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• описательное</li> <li>• аналитическое (основные варианты — исследование случай — контроль и когортное исследование)</li> </ul>
Общенаучный метод: <ul style="list-style-type: none"> <li>• наблюдение;</li> <li>• эксперимент</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наблюдательное;</li> <li>• экспериментальное (рандомизированное полевое и клиническое испытание)</li> </ul>
Объем изучаемого явления: <ul style="list-style-type: none"> <li>• все явление (генеральная совокупность)</li> <li>• специально выбранная часть явления</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сплошное</li> <li>• выборочное</li> </ul>
Вид познавательной деятельности: <ul style="list-style-type: none"> <li>• научная (специальная);</li> <li>• обыденная</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• научное (специальное)</li> <li>• рутинное</li> </ul>

Окончание табл. 1-8

1	2
Наличие изучаемых случаев (болезнь, смерть и др.) к началу исследования: <ul style="list-style-type: none"> <li>• случаи уже состоялись (произошли);</li> <li>• предполагается появление случаев;</li> <li>• случаи состоялись, но также предполагается появление новых случаев</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ретроспективное</li> <li>• проспективное</li> <li>• комбинированное</li> </ul>
Время проведения исследования: <ul style="list-style-type: none"> <li>• какой-либо момент;</li> <li>• какой-либо период</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• одномоментное (поперечное)</li> <li>• динамическое (продольное)</li> </ul>
Место проведения исследования: <ul style="list-style-type: none"> <li>• в клинике и других лечебно-профилактических учреждениях;</li> <li>• вне клиник</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• клиническое</li> <li>• полевое</li> </ul>

\* *Примечание.* Часть терминов, не вошедших в таблицу, описываются в разделах, которые посвящены отдельным типам исследований.

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 — выявить 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 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 являются 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 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, и 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 рассчитывается по формуле

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

При известной численности популяции размер выборки рассчитывается 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 равен  $1,96 \approx 2$ );

$I$  — предполагаемая частота заболеваний;

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

$\Delta$  — выбранная предельно допустимая ошибка показателя.

Обычно максимально допустимая ошибка составляет не более 25 % от величины показателя ( $I$ ).

Допустим, что в г.  $N$  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 г.  $N$  составляет 15 400. По данным проводившегося несколько лет назад исследования частота новых случаев заболевания артериальной гипертензией в этой группе мужчин в г.  $N$  составляла около  $70,0^0/_{00}$  ( $I = 70,0^0/_{00}$ ). Следовательно,  $\Delta$  составит 25 % от  $70,0$ , т. е.  $\Delta = (25 \times 70,0) / 100 = 17,5^0/_{00}$ ,  $\Delta^2 = 306,2^0/_{00}$ . 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* — случай). 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. Выбор способа зависит

- от дизайна исследования;
- предполагаемой точности результатов;
- объема генеральной совокупности;
- возможности использования 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 является обязательным 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. И в значительной степени при соблюдении дизайна исследования обеспечивает надежные выводы. Однако следует помнить, что никакой дизайн не может полностью исключить недобросовестность конкретного исследователя.

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

### *Механический отбор*

Вначале единицы наблюдения располагают по порядку исходя из какого-либо случайного признака: номер истории болезни, амбулаторная карта, первая буква фамилии и т. п. Затем необходимо определить интер-

вал, 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, такие как возраст, профессия, воздействие предполагаемых факторов риска, болезнь и т. п. Далее случайным или механическим способом из каждой группы отбирается 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 используется в наблюдательных аналитических исследованиях.

#### *Серийный (гнездовой) отбор*

Серийный (гнездовой) отбор похож на 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 и т. д. 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. Например, влияние курения на риск заболеть раком легких хорошо известно, но это не единственный фактор. Поэтому 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 над сплошным заключается в том, что при правильной организации достоверные данные можно получить, затратив гораздо меньше сил, средств и времени. При проведе-

нии 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 изучаются 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. данных 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. Другой 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, целью которого является выявление факторов риска изучаемой болезни. Основную группу отбирают из больных изучаемым заболеванием, контрольную группу составляют лица, не страдающие данным заболеванием. Факт воздействия изучаемых факторов риска определяется опросом лиц в сравниваемых группах, их родственников, по архивным данным. Сравнение частоты встречаемости отдельных факторов в основ-

ной и контрольной группе позволяет рассчитать показатель отношение шансов (OR), по величине которого ориентировочно оценивается наличие причинно-следственной связи.

*Когортное исследование* — аналитическое исследование, в котором определенная когорта лиц наблюдается в течение некоторого периода с целью выяснения, что с ними произойдет в дальнейшем. Когортное исследование позволяет оценить относительный возникновение (распространения) болезни, связанный с предполагаемыми факторами риска.

Особенности организации исследований случай-контроль и когортных исследований подробно описаны в главе «Аналитические исследования».

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

Во время *экспериментального исследования*, наоборот, предусмотрено контролируемое и воспроизводимое вмешательство в естественное развитие заболеваемости с целью выявления ее причин (подробнее см. главу «Аналитические исследования»). 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» являются некорректными. Поскольку в результате эксперимента нужно ответить на вопрос, почему произошло так, как описано в эксперименте, любое экспериментальное исследование всегда аналитическое.

Наиболее оптимальный дизайн эпидемиологических экспериментов — *рандомизированные контролируемые испытания* в двух вариантах: клинические (КИ) и полевые.

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.

*Перспективное 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). Перспективные исследования всегда только аналитические.

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

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. Типичным примером динамического исследования является рутинный оперативный и ретроспективный анализ заболеваемости населения, проводимый специалистами центров санитарно-эпидемиологического надзора.

Хотя понятие «*клинический*» 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 называют РКИ.

*Полевым* считается исследование, проводимое вне лечебно-профилактических учреждений. Его масштабы весьма разнообразны, от исследования 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 выше 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 клиническое или полевое испытание.

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

- *подготовительный;*
- *сбор информации и первичная статистическая обработка;*
- *статистический и логический анализ полученной информации;*
- *формулирование выводов (заключительный этап).*

Подготовительный этап включает в себя:

- *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 является описательный раздел. Не менее важными являются 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 с 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 могут вноситься коррективы, однако если это приводит к изменению программы, то исследование следует начать заново.

Объектом исследования (наблюдения) в эпидемиологических исследованиях являются 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 как в научных, так и в практических исследованиях уже на подготовительном этапе определить критерии, на основании которых человек будет считаться 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 информа-

ции — это регистрационный документ, существующий или специально разработанный, в котором содержится перечень учетных признаков, необходимых для выполнения промежуточных и конечной целей исследования. Учетные признаки используются на следующих этапах для группировки полученных данных, поэтому они являются группировочными признаками. Существуют различные классификации учетных (группировочных) признаков.

Основная эпидемиологическая классификация группировочных признаков основана на выделении:

- *диагноза;*
- *признаков времени;*
- *признаков места (территории);*
- *признаков «лица» (индивидуальных признаков).*

С помощью таких признаков можно провести разнообразную группировку и больных, и здоровых лиц. Кроме указанной классификации учетные признаки подразделяют, в частности, на факторные (факториальные) и результативные. Факторными являются 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-следственных 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 кроме учетных признаков должна быть «паспортная» часть. В ней отмечают:

- *номер регистрационного документа (данной единицы наблюдения);*
- *дата заполнения;*
- *номер страхового полиса;*
- *удостоверение личности;*
- *фамилия 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 учет-

ные 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 главным образом 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 указывается 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.

В настоящее время при организации научных эпидемиологических исследований большое значение придается проведению так называемых пилотных (пробных, ориентировочных) исследований.

Пилотные исследования, в частности, 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.*

Важным является этап сбора информации и ее первичной статистической обработки.

Под сбором информации понимается 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 оценивается ее качество, контролируется соблюдение установленных правил. Собираемую информацию неоднократно сводят и группируют в соответствии с маке-

тами таблиц. Такие действия называются 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 эпидемиологического исследования включает дальнейшую статистическую и логическую обработку полученной информации, организацию полученных эпидемиологических данных и описание исследования, формулирование выводов (заключения).

Дальнейшая — после 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 создаются новые таблицы, в которых обязательно указываются 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.

## Эталоны ответов к заданиям для самоподготовки

К тестовым заданиям — см. «Сборник тестовых заданий» / Приложение к учебнику «Инфекционные болезни и эпидемиология». М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004 г.

**К задаче 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.*

**К задаче 2.** На основании представленных данных могут быть рассчитаны:

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

Результаты расчетов приведены в табл. 1-9.

**Таблица 1-9.** Заболеваемость сахарным диабетом в РФ в 2001—2005 гг.

Годы	Среднегодовая численность населения	Число лиц с сахарным диабетом на конец года	Число новых случаев сахарного диабета	Показатель PR на 100 000 человек	Показатель инцидентности на 100 000 человек	Доля новых случаев сахарного диабета, (%)
2001	144387000	2117686	182937	1466,7	126,7	8,6
2002	143526000	2184033	208916	1521,7	145,6	9,6
2003	143453000	2268362	214420	1581,3	149,5	9,5
2004	143821000	2387107	240253	1659,8	167,1	10,1
2005	143114000	2518429	250880	1759,7	175,3	10,0

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. составляла 175,3 на 100 000.

Показатель PR (распространенности) представляет частоту заболеваний сахарным диабетом жителей РФ, отражая риск (вероятность) того, что житель РФ болен сахарным диабетом. 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 приведены в табл. 1-10:

**Таблица 1-10.** Заболеваемость сахарным диабетом в РФ в 2001—2005 гг.

Годы	Показатель PR на 100 000 человек	Показатель наглядности PR	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

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

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

## РАБОТА НА ЗАНЯТИИ

### Вопросы для отработки на практическом занятии

- Сравнительные характеристики ИП и ЭП, области их применения (задачи 1—4).
- Эпидемиологический смысл ИП и ЭП (задачи 1—4).
- Возможные ошибки интерпретации ИП и ЭП (задачи 5, 6).  
Указанные вопросы отрабатываются при решении следующих ситуационных задач.

### Ситуационные задачи

**Задача 1.** По данным, представленным в табл. 1-11:

- *рассчитайте показатели распространенности (превалентности) и заболеваемости (инцидентности) ревматизмом населения г. Москвы в 1998г.;*
- *выявите и объясните причины различий между значениями показателей распространенности (превалентности) и заболеваемости (инцидентности) ревматизмом населения г. Москвы в 1998г. и в изучаемый период;*
- *раскройте эпидемиологический смысл показателей распространенности (превалентности) и заболеваемости (инцидентности) ревматизмом населения г. Москвы в 1998г.*

**Таблица 1-11.** Заболеваемость ревматизмом населения г. Москвы в 1992—1998 гг. в показателях превалентности и инцидентности на 100 000 человек

Год	Население	Количество больных:		Превалентность $\frac{0}{0000}$	Инцидентность $\frac{0}{0000}$
		всего	впервые выявленные		
1992	9044600	2689	40	29,73	0,44
1993	8837050	2290	45	25,91	0,51
1994	8792900	2161	48	24,58	0,55
1995	8792900	2045	39	23,26	0,44
1996	8755100	1999	45	22,83	0,51
1997	8690900	1942	46	22,35	0,53
1998	8690800	1832	55	??????	??????

**Задача 2.**

- По данным, представленным в таб. 1-12, рассчитайте показатель заболеваемости (инцидентности) скарлатиной населения г. Москвы в 1998 г.
- Выскажите и аргументируйте ваши соображения о возможности расчета показателя PR по представленным данным.
- Выскажите и аргументируйте ваши соображения о целесообразности оценки заболеваемости скарлатиной с помощью показателя PR.
- Раскройте эпидемиологический смысл показателя заболеваемости скарлатиной населения г. Москвы в 1998 г.

**Таблица 1-12.** Заболеваемость скарлатиной населения г. Москвы в 1992—1998 гг. на 100 000 человек

Год	Население	Выявлено случаев	Заболеваемость (инцидентность) ‰ / <sub>0000</sub>
1992	9044600	6653	73,6
1993	8337050	7700	87,1
1994	8/92900	7990	90,9
1995	3792900	6831	78,3
1996	8755100	7465	85,3
1997	8690900	5726	65,9
1998	8690800	9353	???????

**Задача 3.**

- По данным, представленным в табл. 1-13, рассчитайте долю детей до 14 лет среди заболевших острыми вирусными гепатитами в РФ в 2005 г.
- Какие данные (абсолютные числа или ИП) вы выбрали для расчета? Объясните почему.
- Можно ли по данным таблицы 3 рассчитать величину показателя заболеваемости (инцидентности) острыми вирусными гепатитами взрослых (старше 14 лет), их долю среди заболевших? Рассчитайте возможные показатели. Объясните свое решение.
- Объясните, почему при более высокой заболеваемости детей до 14 лет их удельный вес среди заболевших острыми вирусными гепатитами в Российской Федерации в 2005 году меньше, чем удельный вес взрослых.

**Таблица 1-13.** 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	13307	57,65



**Задача 4.**

- По данным, представленным в табл. 1-14, рассчитайте доли заболевших гепатитами А, В и С среди заболевших острыми вирусными гепатитами в Российской Федерации в 2005 г.
- Какие данные (абсолютные числа или ИП) вы выбрали для расчета? Объясните почему.

**Таблица 1-14.** 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	64967	44,94	13307	57,65
В т. ч. гепатит А	43433	30,05	12246	53,05
Гепатит В	12379	8,56	438	1,90
Гепатит С	6455	4,47	179	0,78

**Задача 5.**

- Объясните причины увеличения в 2005 году доли заболевших гепатитом А в структуре заболеваемости острыми вирусными гепатитами в РФ.

**Таблица 1-15.** Заболеваемость острыми вирусными гепатитами в Российской Федерации в 2004—2005 гг.

Инфекция	2004:			2005:		
	абс. число	на 100 000 человек	%	абс. число	на 100 000 человек	%
Острые вирусные гепатиты	67906	47,31	100	64967	44,94	100
В т. ч. гепатит А	43396	30,24	63,91	43433	30,05	66,85
Гепатит В	14967	10,44	22,04	12379	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 выявления заболевания мы не выявили. Причины данной возрастной

зависимости требуют дальнейшего изучения». «Российский медицинский журнал» т. 11, № 24 (196), 2003.

- *Оцените соответствие названия таблицы 1-16 представленным в ней данным. Какие терминологические и методические ошибки допущены авторами в данном фрагменте исследования?*
- *С какими выводами авторов можно согласиться, а какие являются ошибочными?*

**Таблица 1-16.** 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. Почему при изучении заболеваемости необходимо использовать относительные величины?
2. Какие объективные и субъективные факторы влияют на величину показателей заболеваемости?
3. В чем заключается различие между ИП и ЭП заболеваемости?
4. В чем заключается различие эпидемиологической интерпретации показателей инцидентности и превалентности?
5. При каких характеристиках заболевания целесообразно использовать показатель превалентности?
6. Какие показатели следует использовать для изучения структуры заболеваемости?
7. Почему нельзя использовать ЭП для выводов о частоте и риске заболеваемости? Какие распределения ЭП заболеваемости являются исключением из этого правила?
8. Можно ли по величине показателя наглядности оценить частоту заболеваемости?
9. Что такое дизайн эпидемиологического исследования?

10. Как классифицируются эпидемиологические исследования в зависимости от их целей?
11. Как классифицируются эпидемиологические исследования в зависимости от применяемого общенаучного метода?
12. Что такое репрезентативная выборка? Как обеспечивается репрезентативность выборочных исследований?
13. Какой классификационный признак используется при разделении эпидемиологических исследований на ретроспективные и проспективные?
14. На каком этапе эпидемиологического исследования формулируется рабочая гипотеза?
15. В чем различие между объектом и единицей исследования?
16. Что включает в себя программа эпидемиологического исследования?
17. Что включает в себя первичная статистическая обработка полученной информации? На каком этапе эпидемиологического исследования она проводится?
18. Что входит в заключительный этап эпидемиологического исследования?

## Глава 2

### Описательные эпидемиологические исследования, их предназначение в оценке состояния здоровья населения

**Цель занятия:** на примере описательного ретроспективного анализа заболеваемости освоить методику проведения описательных эпидемиологических исследований.

**В результате изучения темы студенты должны знать:**

- *эпидемиологическую, социальную и экономическую значимость болезней как обоснование эпидемиологических исследований;*
- *цели и предназначение описательных эпидемиологических исследований;*
- *этапы проведения описательного исследования;*
- *проявления заболеваемости во времени, в пространстве и среди различных групп населения;*
- *методы формальной логики, используемые в описательной эпидемиологии для формулирования гипотез о факторах риска;*
- *направления использования результатов описательных эпидемиологических исследований в дальнейшем анализе заболеваемости и практике здравоохранения.*

**В результате изучения темы студенты должны уметь:**

- *определять тип эпидемиологического исследования, его структуру;*
- *оценивать представленные материалы (таблицы, диаграммы и т. д.);*
- *описывать особенности распределения заболеваемости во времени и выявлять время наибольшего риска заболеть;*
- *описывать особенности распределения заболеваемости в социально-возрастных группах населения, структуру заболевших, выявлять группы с наибольшим риском заболевания и оценивать эпидемиологическую значимость групп населения;*
- *описывать 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.*

## 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. Способы группировки эпидемиологических данных, основные группировочные признаки.
5. Способы представления эпидемиологических данных, требования, предъявляемые к таблицам.
6. Виды диаграмм, используемые в описательных эпидемиологических исследованиях, и предъявляемые к ним требования.
7. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости, его этапы.
8. Алгоритмы описания многолетней, внутригодовой динамики заболеваемости, распределения показателей заболеваемости в группах населения и по территории.
9. Возможные ошибки в описательных эпидемиологических исследованиях.

### Контроль самоподготовки

Выполните предложенные задания.

**Задача 1.** Дайте оценку представленному графическому изображению заболеваемости клещевым энцефалитом в РФ, обоснуйте сделанные выводы.

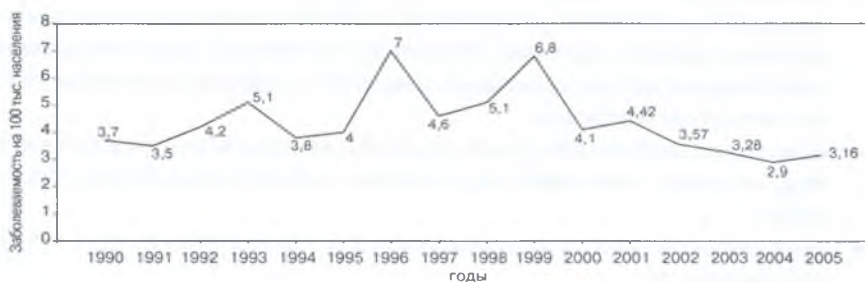


Рис. 2-1. Заболеваемость клещевым энцефалитом совокупного населения России в 1990—2005 гг.

*При выполнении задач № 2—4 (в письменном виде) необходимо самостоятельно выбрать и представить графики, отображающие распределение заболеваемости во времени, по территории, в группах населения. Можно использовать научные медицинские журналы по любой специальности, монографии или учебные пособия.*

**Задача 2.** Представьте диаграмму, отображающую распределение заболеваемости во времени: многолетнюю или внутригодовую динамику заболеваемости болезнью X. Оцените правильность выбора диаграммы и опишите представленные результаты, обоснуйте выявленные ошибки.

**Задача 3.** Представьте диаграмму, отображающую распределение заболеваемости болезнью X в различных группах населения: возрастных, профессиональных и т. д. Оцените правильность выбора диаграммы и опишите представленные результаты, обоснуйте выявленные ошибки.

**Задача 4.** Представьте диаграмму, отображающую распределение заболеваемости болезнью X на разных территориях. Оцените правильность выбора диаграммы и опишите представленные результаты, обоснуйте выявленные ошибки.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Описательные (дескриптивные) исследования относят к наблюдательным (обсервационным) исследованиям. Описание может быть самостоятельным законченным исследованием, в то же время полученные в результате новые эпидемиологические данные побуждают ученых к проведению аналитических исследований, конечный результат которых — выяснение причины возникновения и распространения изучаемой болезни. Именно поэтому описательное исследование чаще всего лишь первый этап полноценного эпидемиологического исследования, отменить который невозможно, так как именно 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 и по территории, сформулировать гипотезы о факторах риска. При этом описание ограничено наблюдением за заболеваемостью (т. е. без вмешательства в изучаемое явление) и не предполагает проверку гипотез о причинах заболеваний. Кроме того, изучают тяжесть течения и исходы болезни (смертность, инвалидность, бесплодие и т. д.), исходы воздействий (например, наркотиков, алкоголя, курения и т. д.).

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

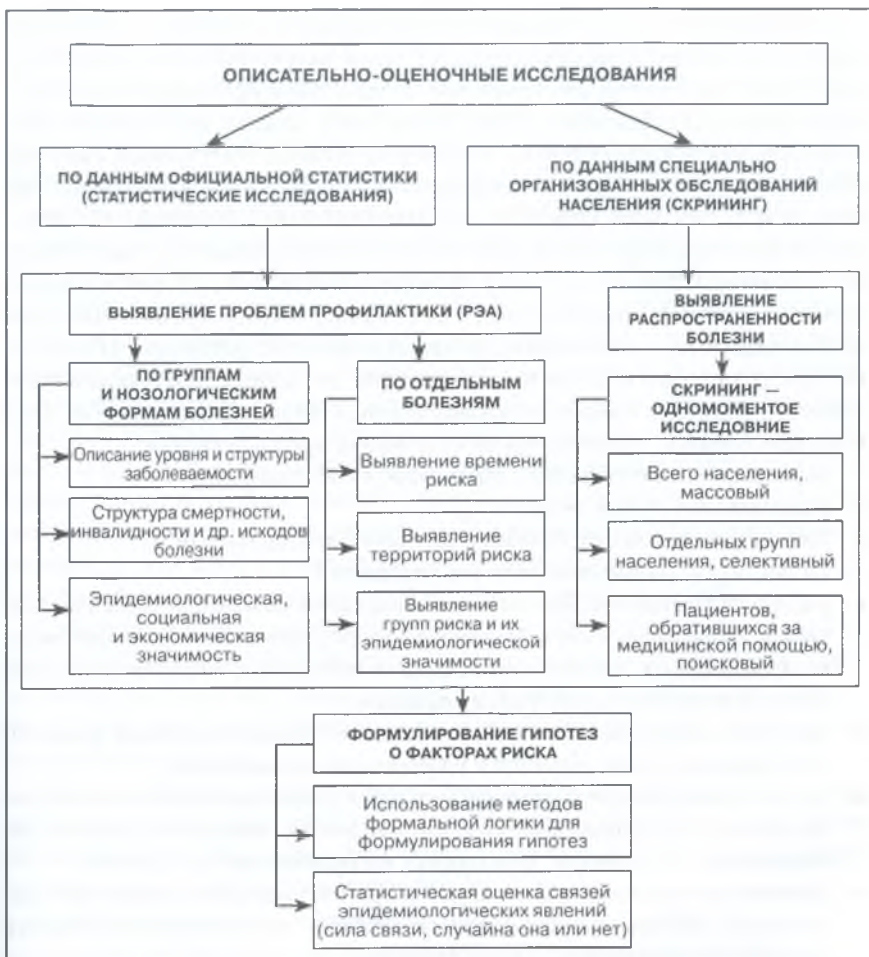
База данных официальной статистики содержит данные о заболеваемости, выявленной

- *по обращаемости* — данные характеризуются доступностью и простотой получения информации, из считают основным источником информации об острых и хронических заболеваниях (к сожалению, существуют недостатки, связанные с особенностями учета и регистрации, неполнотой обращения);
- *по данным медицинских осмотров* — позволяют выявить начальные стадии или скрытые формы заболеваний. Возможности метода ограничены из-за недостаточной материально-технической базы, неполного финансирования осмотров декретированных групп населения, высокой стоимости и т. д. Виды медицинских осмотров: профессиональные (выявление болезней и нарушений здоровья, обусловленных профессией), целевые (выявление конкретной нозологической формы), предварительные (при устройстве на работу) и периодические профилактические для определенного контингента (в течение года).

Специально организованные исследования, направленные на выявление распространенности тех или иных болезней, проводят однократно или периодически (регулярно). В качестве примера последних можно назвать диспансеризацию населения, проводимую с определенной периодичностью. Получение и накопление данных о распространенности заболеваемости на основе скрининга, сопряжено с определенными трудностями:

- *в ряде случаев требуют значительных затрат;*
- *оказываются достаточно точными только для скоротечных болезней.*

Типы и содержание описательных эпидемиологических исследований представлены на рис. 2-2.



\*Примечание: РЭА — ретроспективный эпидемиологический анализ

Рис.2-2. Типы описательно-оценочных исследований

### 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.



*Одномоментное описательное исследование* (поперечное, *prevalence study*, *cross-sectional study*) в равной степени может быть как описательным, так и аналитическим. Критерий определения: проводят или нет проверку гипотезы о факторах риска. Более того, термин «одномоментное» трактуют, как исследование на основе результатов, полученных один раз (кратность проведения) или исследование, проведенное в определенный момент времени (время проведения). Иногда термин «одномоментное исследование» заменяют термином «скрининг» (просеивание), «поперечное исследование». Все эти термины правомерно использовать 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 и т. д.*

Недостатки одномоментных исследований:

- *распространенность болезни устанавливают на момент обследования, что не позволяет учитывать случаи болезни, закончившиеся выздоровлением, летальным исходом, отслеживать пациентов, 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.

Наиболее широко методы дескриптивной эпидемиологии в нашей стране используют работники санитарно-эпидемиологической службы. Описательные эпидемиологические исследования — один из инструментов в практической работе эпидемиолога по выявлению особенностей распределения болезней. Это повседневные, рутинные исследования в рамках одной из основных — эпидемиолого-диагностической (анали-

тической) — функции управленческой деятельности. Только правильно поставив эпидемиологический диагноз заболеваемости, можно успешно осуществлять профилактику. К основным разделам эпидемиологической диагностики относят ретроспективный эпидемиологический анализ и оперативный эпидемиологический анализ заболеваемости, первый этап в которых — описательные эпидемиологические исследования. В нашей стране санитарно-эпидемиологическая служба в практической деятельности традиционно занималась инфекционными болезнями. Однако уже с 50-х гг. прошлого века данную методику стали применять для изучения неинфекционной патологии. Массовое распространение психических, сердечно-сосудистых, онкологических, генетических заболеваний, сахарного диабета, алкоголизма и других болезней дало возможность специалистам в этих областях оценить их влияние на общественное здоровье, выявить группы риска и сформулировать гипотезы о факторах риска и т. д. Методики совершенствовались и уточнялись для решения конкретных задач в данных разделах медицины. На сегодняшний день этот метод (РЭА) изучения распределения неинфекционных болезней можно считать рутинным как для специалистов конкретных медицинских направлений, так и для санитарно-эпидемиологической службы.

Схема проведения описательного ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости состоит из ряда последовательных, взаимосвязанных действий. Однако перед выполнением необходимо освоить некоторые основополагающие специальные приемы работы с величинами заболеваемости.

Все специальные методы, используемые в эпидемиологических исследованиях, являются статистическими и включают методы сбора и обработки эпидемиологических данных. Универсальные методы на всех этапах анализа:

- *группировка и сводка эпидемиологических данных;*
- *методы измерения заболеваемости (представлены в главе I);*
- *способы графического отображения эпидемиологических величин;*
- *оценка статистической достоверности и эпидемиологической значимости различий показателей заболеваемости.*

### **Группировка и сводка эпидемиологических данных**

Основу эпидемиологических данных составляет информация о каждом случае болезни. *Сводка данных* — суммирование (объединение) отдельных случаев данной болезни, зарегистрированных среди всего населения или в каких-то группах на определенной территории за какой-либо про-

межутков времени. *Группировка данных* — процесс разделения (расчленения) объединенных (сведенных) данных на отдельные группы.

У каждого случая болезни много признаков, значительную часть из них учитывают (учетные признаки), а затем используют для группировки данных и соответственно уже называют группировочными признаками, отражающими необходимые сведения о каждом заболевшем. Группируют абсолютные числа заболевших, а не относительные показатели заболеваемости.

Прежде всего все случаи заболеваний группируют по диагнозу. Затем по трем основным группировочным признакам:

- *время возникновения* (выявления) каждого случая болезни («признаки времени»). Используют 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 используют для выдвижения гипотез о факторах риска. Временные данные отображают в таблицах и графиках. Для отображения динамики показателей заболеваемости используют линейные диаграммы и гистограммы.
- *место возникновения* (выявления) случая болезни («признаки места, территории»). Признак места — любой признак, позволяющий определить территориальную привязанность отдельного случая болезни. Например, место жительства и заражения больного, место выявления и регистрации заболевания, место работы, учебы (даже выделение класса), место лечения (вплоть до палаты) и т. д. Стандартный прием — 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, распределять территории по степени риска заболевания. 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»). Индивидуальные свойства людей можно объединить в 3 группы:
  - неотъемлемые биологические свойства (пол, возраст, раса);
  - приобретенные биологические свойства (иммунитет, вес, биохимические показатели, величины АД и т. д.);

— социальные характеристики (профессия, вредные привычки, условия жизни, экономическое положение, тип жилища, водоснабжение и др.).

В практической деятельности достаточно часто группы населения формируют на основе комбинации признаков, поскольку каждая группа, выделенная на основе типовых признаков, неоднородна по тем или иным дополнительным признакам, отражающим отношение к различным факторам риска. Именно поэтому группировка данных должна обеспечивать выявление групп населения, различных по заболеваемости («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. Для отображения информации используют линейные, столбиковые и кольцевые диаграммы.

Если первоначальная группировка данных недостаточна для достижения целей, то данные вновь подвергают сводке и дополнительной группировке с использованием новых признаков. Этот процесс повторяют столько раз, сколько необходимо для получения ожидаемых результатов.

## **Представление эпидемиологических данных**

Представление эпидемиологических данных предусматривает целенаправленные и разнообразные действия по оформлению эпидемиологических данных, т.е. «организацию эпидемиологических данных». Организацией эпидемиологических данных предусматривает составление таблиц, построение диаграмм.

В описательной эпидемиологии правильно построенные таблицы и диаграммы позволяют в беспорядке цифр выявить и описать различные проявления динамики и структуры заболеваемости, первоначально скрытые в этих цифрах. Без таблиц и диаграмм невозможна логическая обработка эпидемиологических данных и выдвижение гипотез о факторах риска. Кроме того, таблицы и диаграммы необходимы для того, 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 передавать 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 самой должны быть обозначены единицы измерения признака по строкам и колонкам.*
- *В таблицах должно быть подлежащее и сказуемое. Эпидемиологическое подлежащее — это основной группировочный признак заболеваемости (т. е. то, о чем говорят в таблице), его обычно располагают по строкам таблицы. Эпидемиологическое сказуемое — это группировочные признаки, детализирующие подлежащее, их обычно располагают по колонкам (столбцам) таблицы.*
- *Там, где это возможно, должны быть проставлены суммы по строкам и колонкам.*
- *При необходимости в конце таблицы помещают примечание, состоящее из дополнительных разъяснений, облегчающих восприятие таблицы.*
- *Если таблица (или часть ее) заимствована, следует указать источник информации.*

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

- *Простые таблицы, или таблицы с одной переменной.* В таких таблицах группируют лишь подлежащее (строки), т. е. одну переменную. Такой переменной может быть признак времени, признак места или признак 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) сочетают с подлежащим (в строке) только попарно. Такие таблицы в зарубежных изданиях называют таблицами сопряженности признаков.
- *Комбинационная таблица.* Данные сочетают по трем группировочным признакам и более. Такие таблицы труднее воспринимать и 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. Виды диаграмм:

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

Большинство диаграмм легко строить и запоминать, но вместе с тем высока вероятность неправильного прочтения. Случайно или преднамеренно неправильно построенные диаграммы способны, особенно 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) указывают цену деления масштабного отрезка и размерность признака;*
- *площадь диаграммы можно заполнять дополнительными данными, помогающими ее прочтению;*
- *при необходимости в конце диаграммы помещают примечание из дополнительных разъяснений, облегчающих восприятие;*
- *если диаграмма заимствована, следует указать источник информации.*

Применение компьютеров значительно упростило процесс построения диаграмм и разнообразило способы графического отображения эпидемиологических данных. Однако не следует злоупотреблять возможностями компьютерной графики и в погоне за красочностью диаграммы перегружать ее элементами, затрудняющими 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 в эпидемиологии линейные диаграммы необходимы главным образом для отображения динамики заболеваемости, т. е. ее изменения во времени.

Для построения графиков используют три типа шкал: арифметическую, логарифмическую и временную.

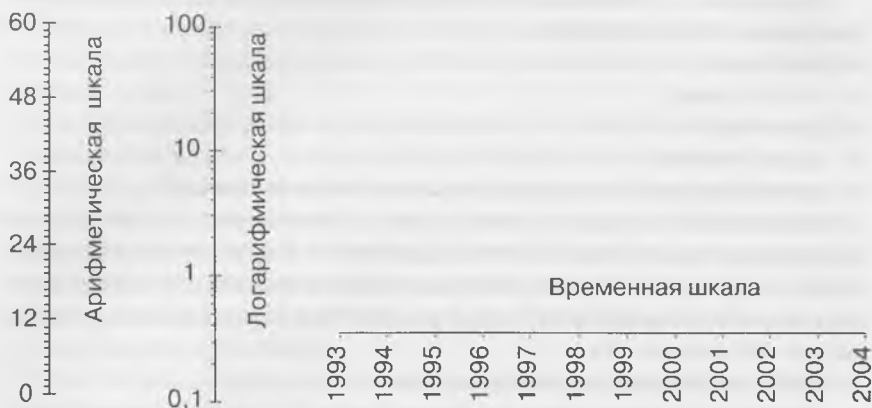


Рис.2-3. Типы шкал

Отличительные признаки арифметической шкалы (рис. 2-3):

- одинаковая длина всех основных масштабных отрезков (делений);
- одинаковая длина всех промежуточных масштабных отрезков (делений);
- значение каждого последующего основного масштабного отрезка отличается от предыдущего на величину цены деления; цена деления любого основного отрезка соответствует цифре, проставленной у первого основного отрезка (см. рис. 2-3, цена деления основного отрезка арифметической шкалы равна 12);
- в большинстве случаев начало шкалы — значение 0 (ноль).

Отличительные признаки логарифмической шкалы (см. рис. 2-3):

- одинаковая длина всех основных масштабных отрезков (делений), стандартная длина отрезка — 10 см;
- различная длина всех промежуточных масштабных отрезков (делений) в пределах одного основного масштабного отрезка; их длина 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 равна  $10^n$  в степени «n», поэтому значение каждого последующего основного масштабного отрезка отличается от предыдущего в 10 раз (если нет разрывов шкалы);
- начало шкалы — любое значение  $10^n$ .

Временная шкала (см. рис. 2-3) похожа на арифметическую, но на ней отсутствуют промежуточные деления.

При построении графиков на оси X, как правило, обозначают время, а на оси Y отражают показатели заболеваемости или абсолютные числа заболевших. При этом на ось Y наносят чаще арифметическую, реже логарифмическую шкалу. Графики, построенные с использованием по оси Y арифметической шкалы, будем сокращенно называть — арифметические графики. Графики, построенные с использованием логарифмической шкалы только по оси Y, будем называть — полулогарифмические графики.

Линейные диаграммы позволяют наглядно (это и определило их широкое распространение) отразить различие показателей одной или нескольких кривых и особенности их динамики, правда, 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) заболеваемость не может быть выше, чем в конце этого года.

К примеру, на первый взгляд технически легко оценить заболеваемость гепатитом А в середине 1997 г., проведя соответствующие вертикальные и горизонтальные линии и «сняв» значение заболеваемости с оси Y. Получим цифру, равную приблизительно  $70,0^0/0000$ , однако возникнет абсурдная ситуация: в середине 1997 г. интерполируемый показатель заболеваемости ( $70,0^0/0000$ ) выше, чем в конце того же года ( $50,4^0/0000$ ), а такого, естественно, быть не может. Учитывая кумулятивный характер показателей заболеваемости, их динамику корректней (но менее привычно) отображать в виде гистограмм.

### *Арифметические графики*

Арифметические графики — наиболее распространенная разновидность линейных диаграмм, иллюстрирующих особенности распределения заболеваемости во времени, например по годам, месяцам, неделям или дням. Они всегда демонстративно передают разницу между показателями одной кривой (рис. 2-4), и разницу показателей нескольких кривых, если различия уровней заболеваемости не превышают 100 раз (рис. 2-5).



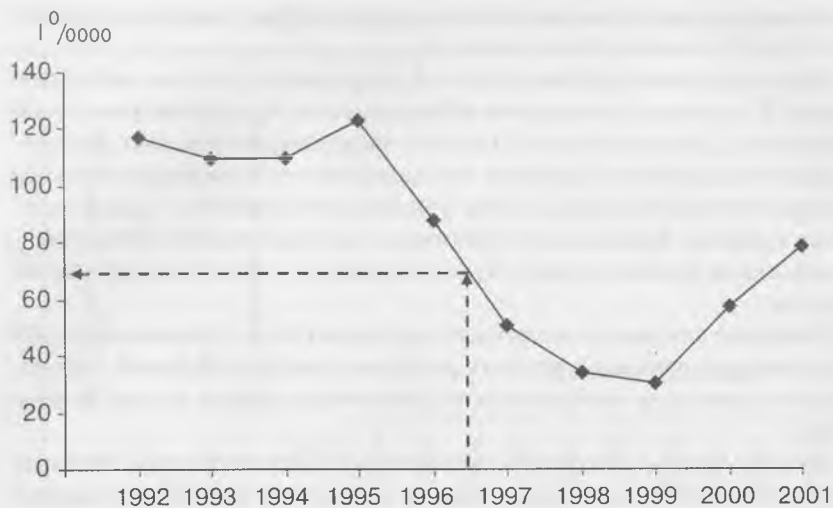


Рис. 2-4. Заболеваемость населения Российской Федерации гепатитом А в 1992—2001 гг. (I<sup>0</sup>/0000)

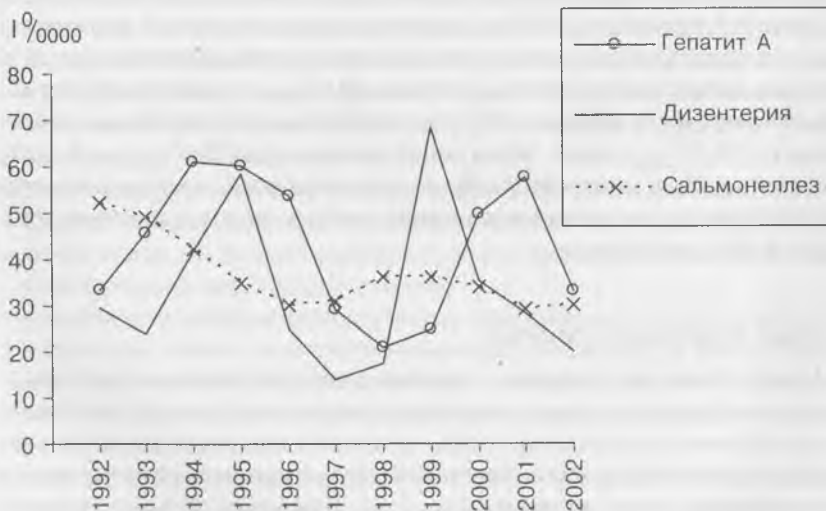


Рис. 2-5. Заболеваемость некоторыми болезнями населения Москвы в 1992—2002 гг. (I<sup>0</sup>/0000)

Общее правило построения арифметических графиков: длина графика (площади диаграммы) по горизонтали должна быть несколько больше длины графика по вертикали. Однако как бы не были нарушены правила построения таких графиков, большие величины всегда располагают 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 для всех видов диаграмм), необходима осторожность в формулировании даже ориентировочных выводов об особенностях тенденций и колебаний заболеваемости. 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. 2-6, рис. 2-7).

Приведенные рисунки (см. рис. 2-6 (А, Б, В), отражающие динамику годовых показателей, построены по одним и тем же данным. Заметим, в одном случае (см. рис. 2-6 А) возникает впечатление значительно более выраженных колебаний годовых показателей заболеваемости клещевым энцефалитом населения РФ в 1992—2001 гг., чем в другом (см. рис. 2-6 Б).

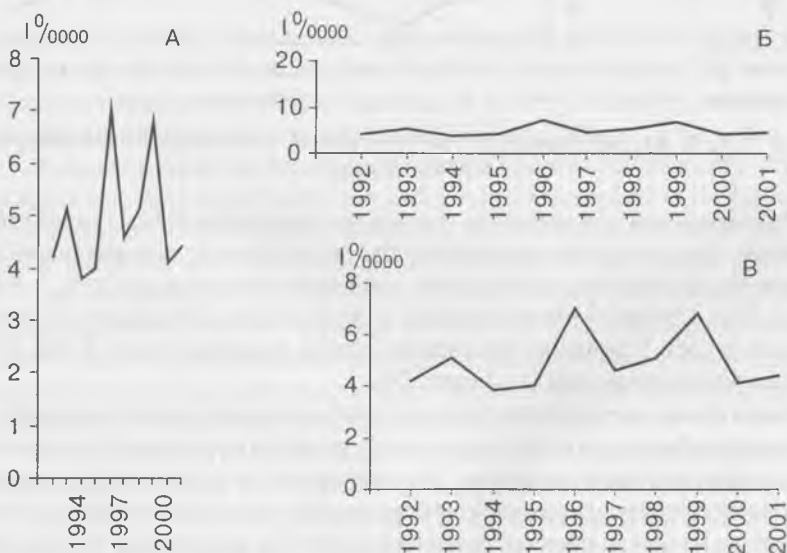


Рис. 2-6 (А, Б, В). Заболеваемость клещевым энцефалитом населения РФ в 1992—2001 гг. (I<sup>0</sup>/0000)

Рисунки (рис. 2-7 А, рис. 2-7 Б) также построены по одним и тех же месячным показателям, но они создают разное и ложное представление об особенностях внутригодовой динамики заболеваемости бактериальной дизентерией населения г. В в 2000 г.

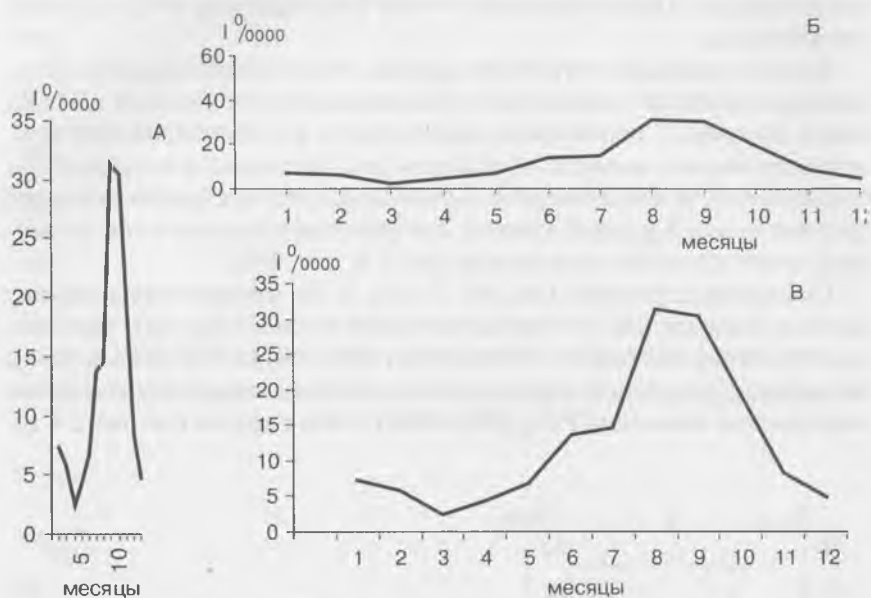


Рис. 2-7 (А, Б, В). Заболеваемость бактериальной дизентерией населения г. В в 2000 г. ( $10^0/0000$ )

Оптимальным для изучения динамики показателей (их тенденции, наличия или отсутствия колебаний) будет построение арифметических графиков, основанное на принципе «золотого сечения» (см. рис. 2-6 В, рис. 2-7 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. 2-8).

Такой прием значительно уменьшает субъективизм прочтения арифметических графиков, но не во всех случаях способен предотвратить возможные ошибки прочтения диаграмм. Это, прежде всего, актуально при 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. В результате для кривой с меньшими показателями нарушено правило «золотого

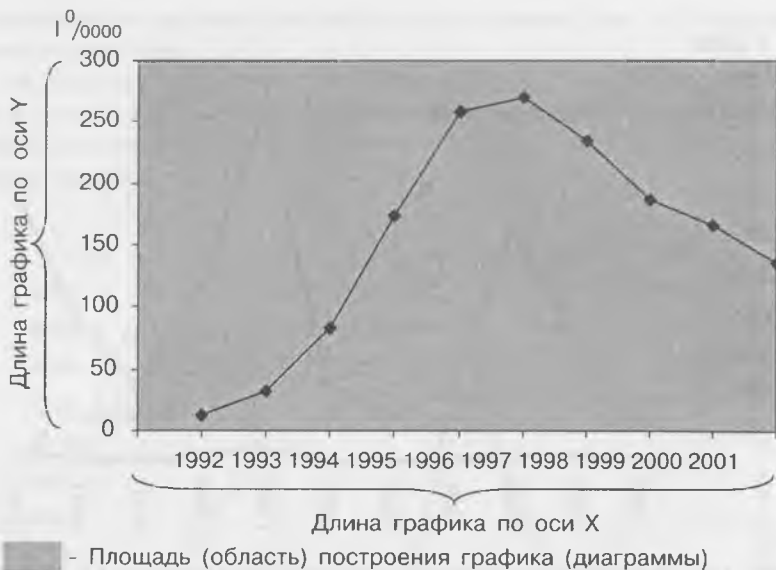


Рис. 2-8. Заболеваемость сифилисом населения РФ в 1992—2001 гг. (I<sup>0</sup>/0000)

сечения»: она «прижимается» к горизонтальной оси и возможные колебания показателей заболеваемости могут быть неразличимы. Так возникает ложное впечатление, что для взрослых, в отличие от детей, нехарактерны колебания заболеваемости краснухой (см. рис. 2-9).

Возможно такое же ошибочное представление о наличии (отсутствии) колебаний показателей заболеваемости может возникнуть и при анализе одной кривой, отражающей, например, резкое снижение заболеваемости после введения массовой плановой иммунизации населения (рис. 2-10).

Так, отчетливо видны два периода с настолько различными уровнями заболеваемости, что часть кривой, начиная с 1970 г., оказывается «прижатой» к оси X. При сравнении колебаний показателей в разные периоды может быть сделан ошибочный вывод об относительно равномерном распределении показателей заболеваемости с 1970 по 2001 гг.

Чтобы избежать ошибочных выводов при изучении особенностей колебаний годовых показателей заболеваемости, необходимо выбрать оптимальный способ отображения табличных данных, позволяющий проявить возможные колебания показателей заболеваемости в ситуациях, обозначенных рис. 2-9 и рис. 2-10. В таких случаях рекомендуют использовать дополнительную (вспомогательную) ось Y (ее располагают

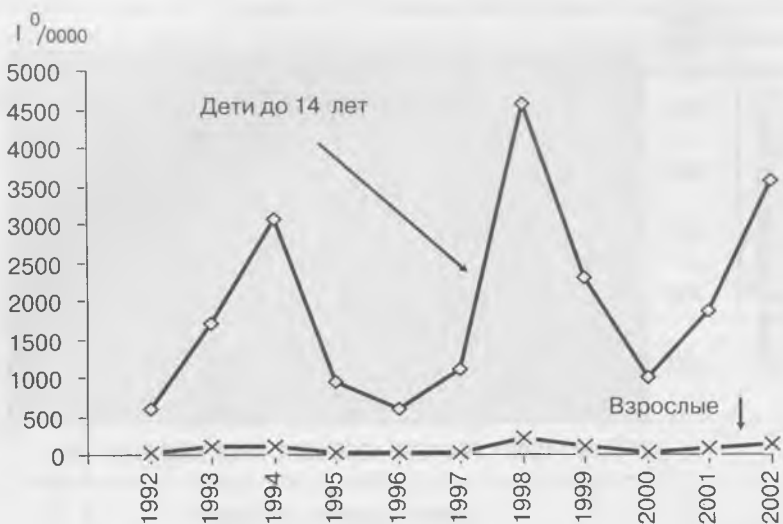


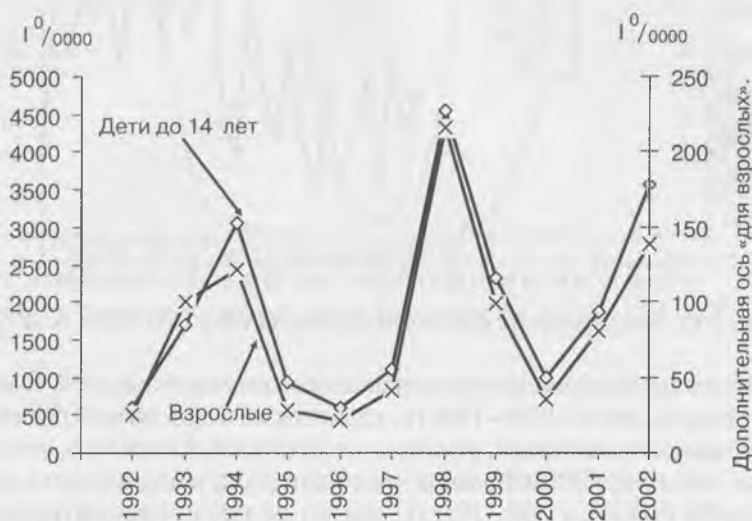
Рис. 2-9. Заболеваемость краснухой детей до 14 лет и взрослых в г. Москве в 1992—2002 гг. ( $I^{\circ}/0000$ ).



Рис. 2-10. Заболеваемость коклюшем населения РФ в 1950—1998 гг. ( $I^{\circ}/0000$ ).

в правой части графика) для одной из двух кривых (рис. 2-11) или части одной кривой (рис. 2-12).

На представленном рис. 2-11 отчетливо видно (сравните с рис. 2-9), что и для детей, и для взрослых характерны выраженные колебания заболеваемости краснухой: кривые фактически повторяют друг друга, но на разных уровнях.



**Рис. 2-11.** Заболеваемость краснухой детей до 14 лет и взрослых в г. Москве в 1992—2002 гг. ( $I^0/_{0000}$ )

Дополнительная (вспомогательная) ось на рис. 2-12 позволяет увидеть (в отличие от рис. 2-10), 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 период до и после введения вакцинации существенна. До введения привок заболеваемость коклюшем населения РФ в годы подъемов и спадов различалась в сотни случаев на 100 тыс. человек, а в поствакцинальный период колебания заболеваемости составляла только десятки случаев в той же размерности.

Конечно, если тщательно изучать рис. 2-12 только по основной оси, можно сделать тот же вывод об особенностях колебаний показателей. Однако иногда без вспомогательной оси невозможно по арифметическому графику сделать правильные выводы.

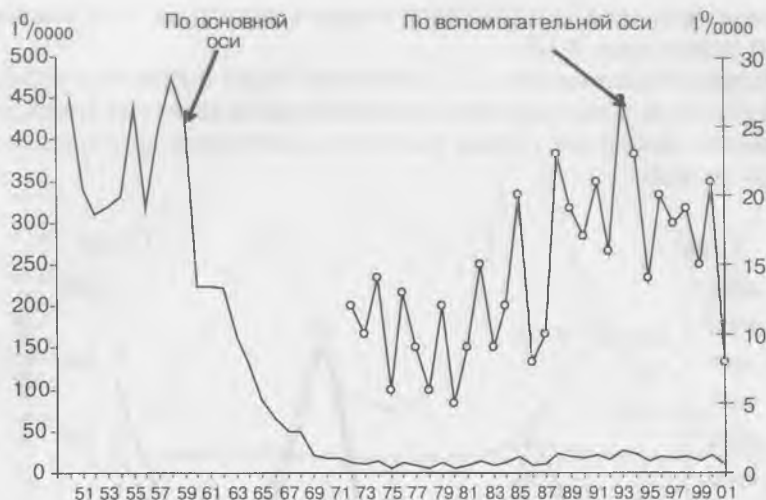


Рис. 2-12. Заболеваемость коклюшем населения РФ в 1953—2001 гг. (1<sup>0</sup>/0000)

Только анализ динамики кривой по дополнительной оси рис 2-13 позволяет увидеть, что и в 1970—1990 гг., несмотря на очень низкие показатели заболеваемости дифтерией, отмечены их колебания. Кроме того, отчетливо видно, что начало формирования тенденции роста заболеваемости дифтерией в РФ было 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 — использование полугарифмического графика. Однако внешний вид кривой на таком графике (рис. 2-14) будет отличен от арифметического графика (см. рис. 2-13).

Для большей наглядности и 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. 2-15. Нанесение числа заболевших (см. рис. 2-15) позволяет понять, какое количество больных скрыто за незначительными интенсивными показателями заболеваемости брюшным тифом населения РФ в 1992—2001 гг.

Дополнительное нанесение на график числа заболевших особенно важно при необходимости изучить динамику заболеваемости отдельной, небольшой группы населения. В таких случаях за значительными интенсивными показателями могут быть скрыты единичные случаи болезни. Незнание этого может привести к ошибочным эпидемиологическим выводам.



Рис. 2-13. Заболеваемость дифтерией населения РФ в 1953—2001 гг. ( $I^0/0000$ )

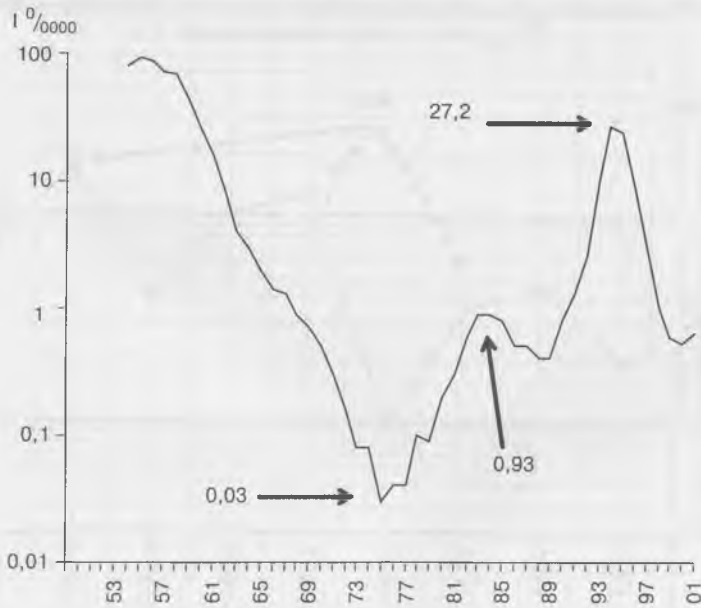


Рис. 2-14. Заболеваемость дифтерией населения РФ в 1953—2001 гг. (полулогарифмический график,  $I^0/0000$ )



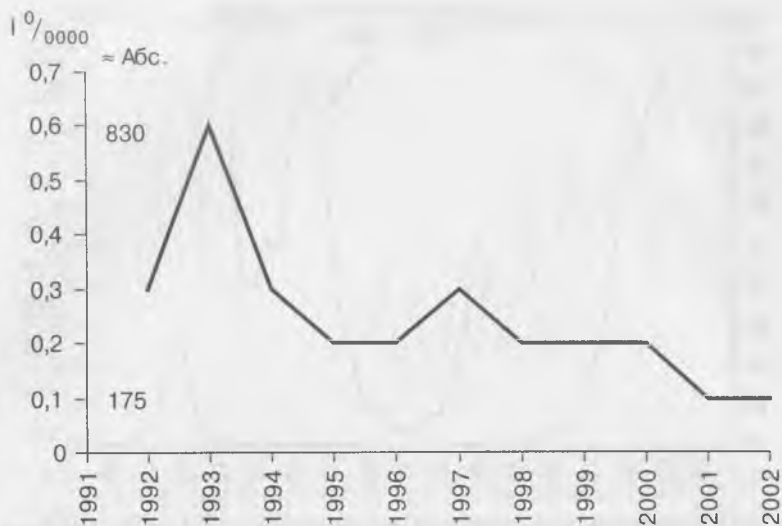


Рис. 2-15. Заболеваемость брюшным тифом населения РФ в 1992—2001 гг. (I<sup>0</sup>/0000, Абс. — число заболеваний)

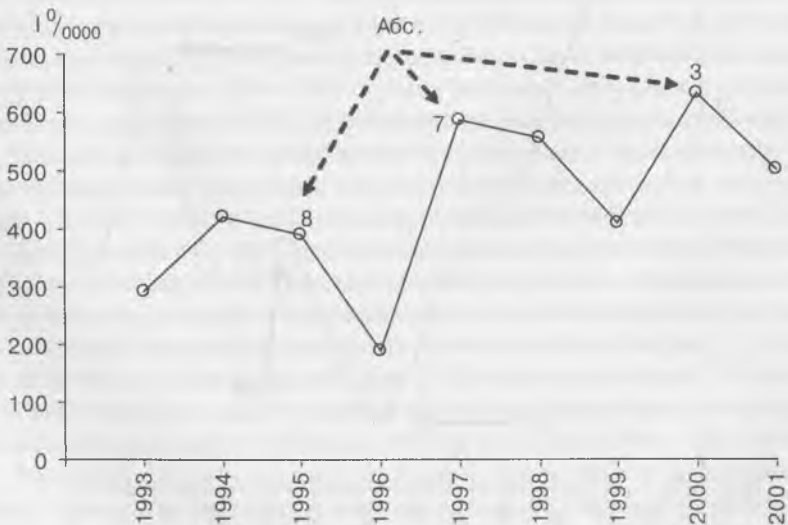


Рис. 2-16. Заболеваемость сальмонеллезом детей 3—6 лет, не посещающих ДДУ г. В., в 1993—2001 гг. (I<sup>0</sup>/0000, Абс. — число заболеваний)

Единственное ограничение 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. 2-16). Данный способ дает возможность понять (см. рис. 2-16), что «ужасные» показатели соответствуют максимум 8 случаям сальмонеллеза среди детей этой группы. На графике абсолютное число заболеваний в 2000 г. (3 случая) выше 8 случаев в 1994 г., поскольку было резкое (почти в 3 раза) снижение численности детей, не посещающих ДДУ.

### *Полулогарифмические графики*

При необходимости можно самостоятельно создать нестандартную логарифмическую шкалу с любой длиной основных разрядов. В стандартной шкале она составляет 10 см. Масштабная сетка полулогарифмического графика представлена на рис. 2-17. Пересечение оси X и оси Y,

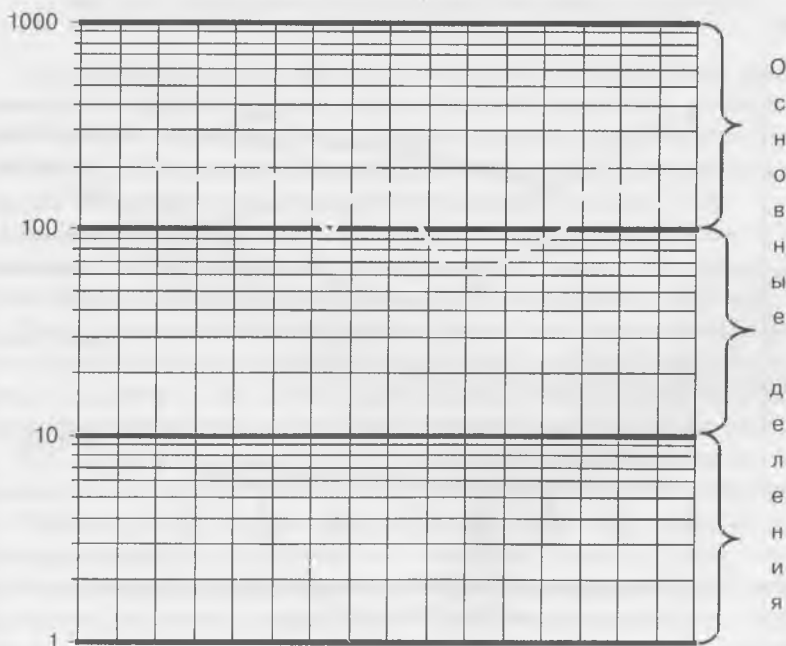


Рис. 2-17. Масштабная сетка «полулогарифмического» графика

в отличие от арифметического графика, происходит не в точке со значением 0, а в любой точке со значением  $10^n$  (10 в степени «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 зависят от минимальных и максимальных показателей, которые необходимо отражать на диаграмме. Чаще всего число основных делений не превышает четырех.

Основное предназначение полулогарифмического графика — размещение нескольких кривых заболеваемости, показатели которых отличны более чем в 10 раз. Особенно важно использовать такие диаграммы, когда показатели отдельных кривых различаются в 100 раз и более. В таких случаях один полулогарифмический график позволяет наглядно отразить и сравнить, например, разные уровни заболеваемости какой-либо болезнью нескольких групп населения (рис. 2-18) или заболеваемость населения разными болезнями (рис. 2-19).

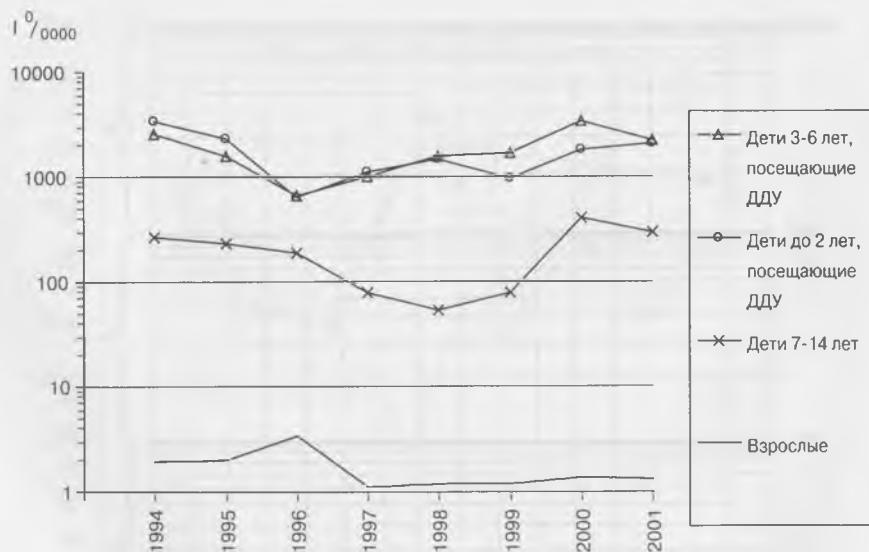


Рис. 2-18. Заболеваемость скарлатиной некоторых групп населения г. В в 1994—2001 гг. (1<sup>0</sup>/0000)

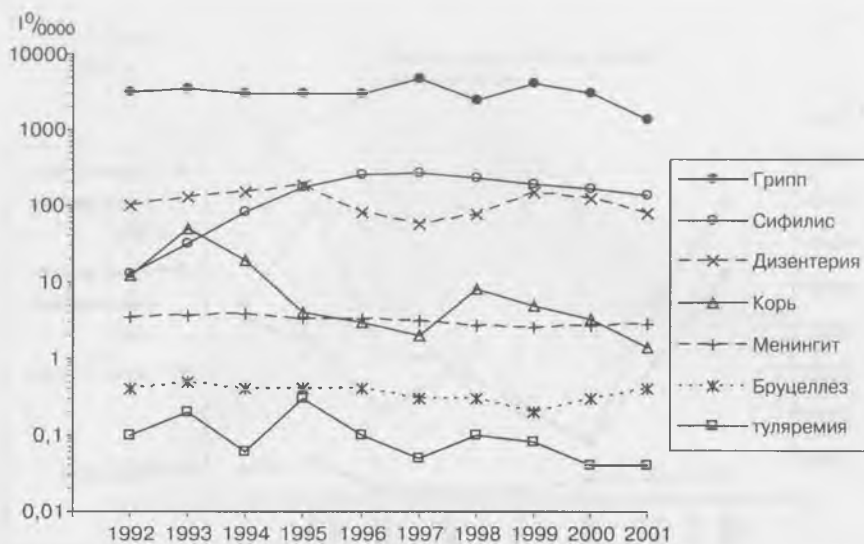


Рис. 2-19. Заболеваемость некоторыми болезнями населения РФ в 1992–2001 гг. (I<sup>0</sup>/₀₀₀₀)

На арифметических графиках, в ситуациях существенного различия показателей разных кривых, сделать корректные выводы о каких либо особенностях соотношения и динамики показателей часто невозможно. Так, на рис. 2-20 не различима кривая заболеваемости взрослых, хотя этот график построен по уже используемым данным (см. рис. 2-18).

По рис. 2-21 можно оценить только динамику заболеваемости гриппом, а обо всех остальных шести инфекциях — сказать, что уровень заболеваемости ими существенно ниже, чем заболеваемость гриппом

На полулогарифмическом графике может быть размещена и одна кривая с резко различающимися показателями в разные отрезки времени (рис. 2-22), хотя в этом случае более предпочтительны графики с использованием арифметической шкалы с дополнительной осью (см. рис. 2-12).

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

При построении полулогарифмических графиков правило «золотого сечения» не несет 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 проиллюстрировано на рисунках, построенных по одним данным (рис. 2-23, рис. 2-24).

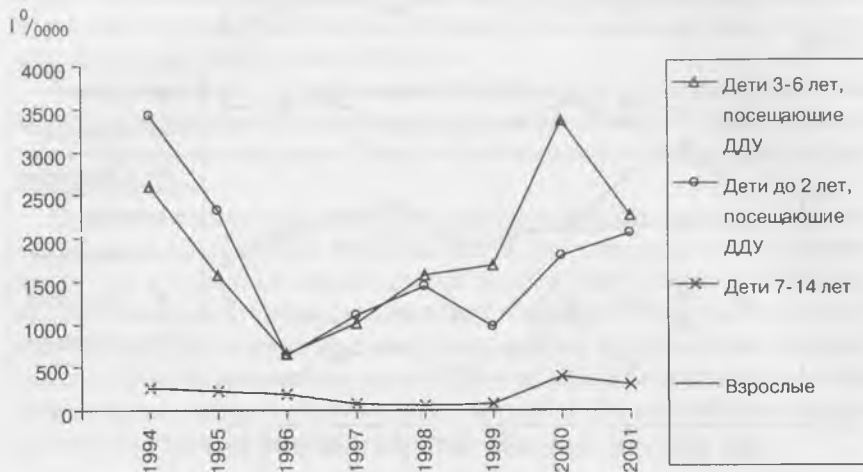


Рис. 2-20. Заболеваемость скарлатиной некоторых групп населения г. В в 1994—2001 гг. ( $I^0/0000$ , по данным рис. 2-18)

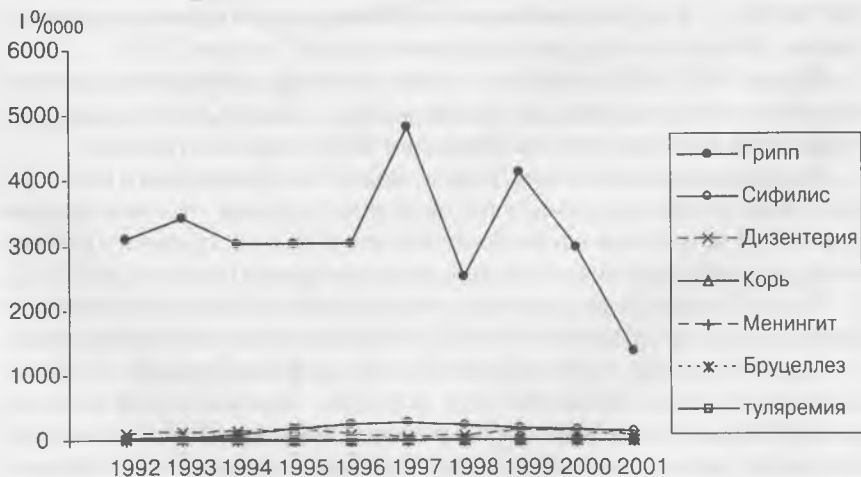


Рис. 2-21. Заболеваемость некоторыми болезнями населения РФ в 1992—2001 гг. ( $I^0/0000$ , по данным рис. 2-19)



Рис. 2-22. Заболеваемость коклюшем населения РФ в 1953—2001 гг. ( $I^0/0000$ )

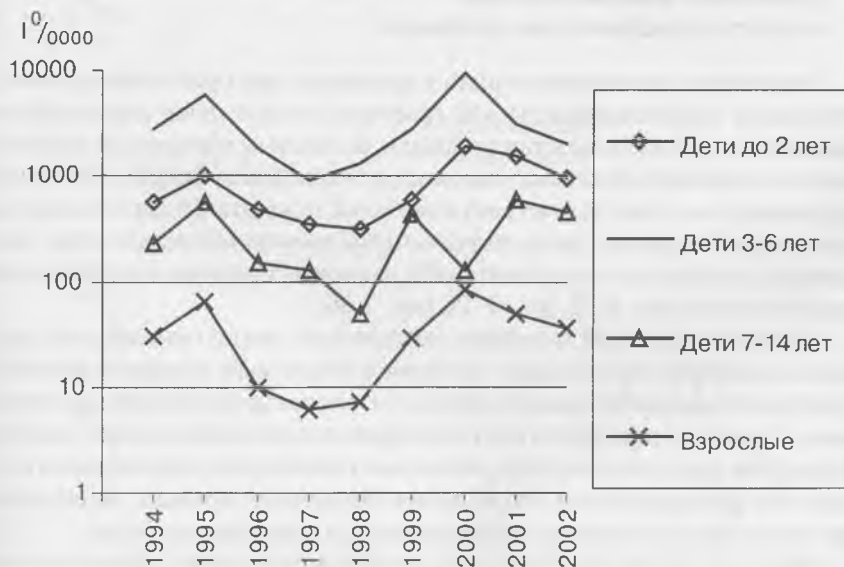
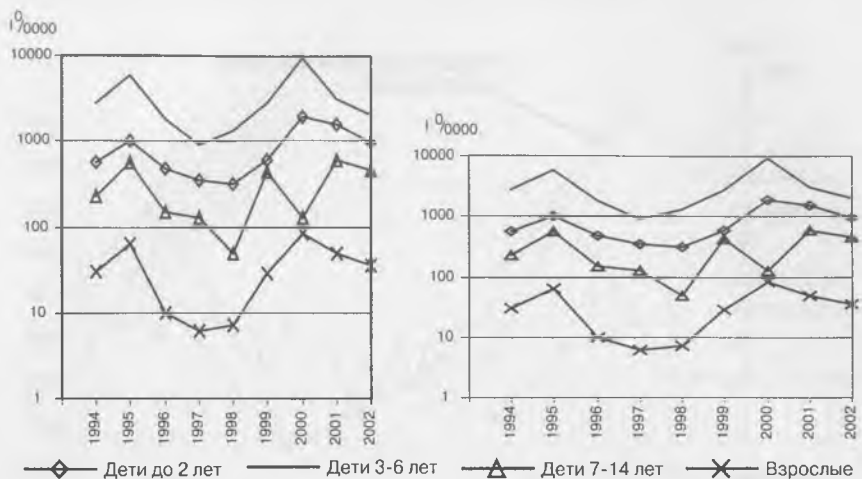


Рис. 2-23. Заболеваемость краснухой различных групп населения г. В в 1994—2002 гг. ( $I^0/0000$ )



**Рис. 2-24.** Заболеваемость краснухой различных групп населения г. В в 1994—2002 гг. ( $\text{I}^0/_{0000}$ ). Площади диаграмм изменены относительно рис. 2-23.

### *Сравнение арифметических и полулогарифмических графиков*

Отсутствие достаточного опыта и внимания при прочтении арифметических и полулогарифмических графиков создает почву для ошибочных выводов об особенностях динамики, а, главным образом, об особенностях колебаний изучаемых показателей. Чаще всего ошибки допускают при оценке наличия (отсутствия) колебаний показателей одной кривой, отражающей периоды, резко различные по уровню заболеваемости. Например, периоды до и после введения плановой массовой иммунизации населения (см. рис. 2-22, рис. 2-25, рис. 2-26).

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 наоборот, графики в полулогарифмической шкале создают ложное визуальное представление того, 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 и тем же данным, на диаграммах с использованием арифметической и полулогарифмической шкалы может сильно различаться, создавая впечатление, будто



Рис. 2-25. Заболеваемость корью населения РФ в 1953—2001 гг. (I<sup>0</sup>/0000)



Рис. 2-26. Заболеваемость корью населения РФ в 1953—2001 гг. (I<sup>0</sup>/0000)



диаграммы отражают совершенно разные ситуации. Различия внешнего вида кривых будут тем больше, чем больше различия между максимальными и минимальными показателями по которым построена данная кривая (см. рис. 2-25, рис. 2-26). Это положение хорошо иллюстрирует сравнение двух приведенных ранее рисунков 2-12 (кривая по основной шкале) и 2-13.

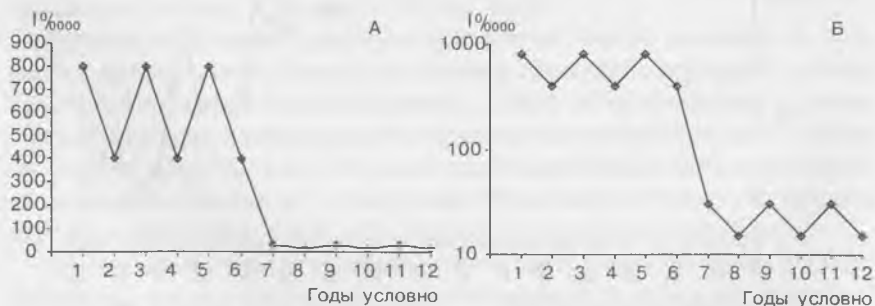
Соответственно разному внешнему виду графиков могут быть сделаны разные и нередко ошибочные описательные выводы. Рассмотрим на примере.

**Таблица 2-1.** Заболеваемость болезнью К населения г. Н ( $I^0/_{0000}$ , условные данные, округлены до целых величин)

Годы	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. 2-1 разница сравниваемых показателей в разные периоды существенна: 400 и  $15^0/_{0000}$  соответственно. Именно поэтому на арифметическом графике (рис. 2-27 А) отрезки кривых в первом и втором периодах имеют разную длину, и даже возникает впечатление, что во втором периоде практически нет колебаний показателей.

Отношение сравниваемых показателей одинаково (2 раза), и поэтому, несмотря на выраженное абсолютное различие показателей в разные периоды, в тех же периодах отрезки кривых на полулогарифмическом графике имеют одинаковую длину (см. рис. 2-27 Б). Такой внешний вид графика может привести к совершенно другому выводу: несмотря на резкое снижение заболеваемости в двух сравниваемых периодах, отмечают однотипные коле-



**Рис. 2-27 (А, Б).** Заболеваемость болезнью К населения г. Н (по данным табл. 2-1)

бания показателей заболеваемости болезнью К населения г. Н. Однако вывод «однотипные колебания» обязательно требует уточнения в том, что под однотипностью в данном случае понимают одинаковое отношение, а не разницу показателей. В противном случае, по инерции, так как большинство проявлений оценивают по разности показателей, вывод «однотипные колебания» может быть расценен как колебания с одинаковой амплитудой.

Другой пример.

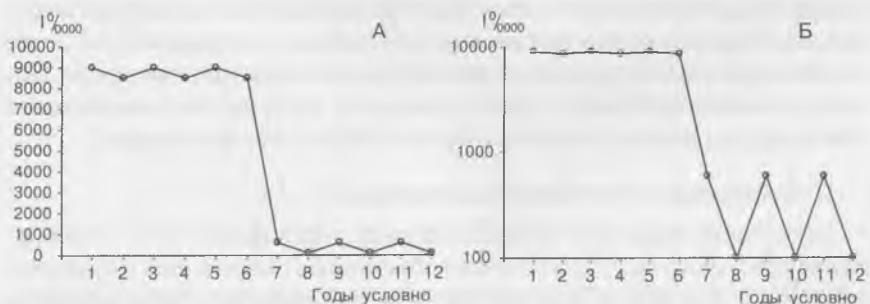
**Таблица 2-2.** Заболеваемость болезнью П населения г. Н (10/0000, условные данные, округлены до целых величин)

Годы	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. 2-1, в табл. 2-2 разница сравниваемых показателей в двух периодах одинакова ( $500^{0/0000}$ ), а отношение тех же показателей в этих периодах различается почти в 6 раз. Соответственно различается и внешний вид арифметического и полулогарифмического графиков.

Отрезки между сравниваемыми показателями в двух периодах имеют одинаковую длину, а это отражает одинаковую разницу показателей (рис. 2-28 А). Следовательно, можно сделать ориентировочный вывод: несмотря на резкое снижение заболеваемости и до, и после вакцинации, колебания заболеваемости полностью однотипны.

Отметим (рис. 2-28 Б), что внешний вид кривой настолько изменен, что это может привести к неверному выводу об отсутствии колебаний показателей



**Рис. 2-28 (А, Б).** Заболеваемость болезнью П населения г. Н (по данным табл. 2-2, I<sup>0/0000</sup>)

до введения вакцинации и появлении выраженных колебаний показателей заболеваемости болезнью П населения г. Н в поствакцинальный период.

Еще сложнее анализ реальных данных одной кривой, когда в разные периоды показатели заболеваемости резко различаются и, кроме того, в один из периодов отмечают тенденцию снижения (повышения) заболеваемости и постоянное изменение как разницы, так и отношения показателей.

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

Какой же тип графиков использовать? Ответ: универсальных графиков, т. е. 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 существенного различия показателей, получению правильных выводов помогает введение дополнительной шкалы.

Полулогарифмический график незаменим, если 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. Он же чаще всего помогает в таких случаях оценить синхронность (асинхронность) колебаний показателей нескольких кривых. Однако такой график не дает возможности правильно оценить наличие колебаний на отдельных участках одной или нескольких кривых, построенных по резко различающимся (внутри каждой кривой) показателям заболеваемости. Полулогарифмический график также незаменим, когда наглядно необходимо отобразить не разницу, а отношение показателей заболеваемости.

### *Столбиковые (столбчатые) диаграммы*

Есть разные виды столбиковых диаграмм, но общая их черта — изображение признака в виде плоского или объемного столбика. Как и графики, столбчатые диаграммы должны иметь вертикальную и горизонтальную ось с необходимыми обозначениями. Высота столбиков соответствует

величине признака с учетом масштаба диаграммы. Ширина столбиков одной диаграммы должна быть одинаковой, а их расположение — чаще вертикальным, но может быть и горизонтальным.

В эпидемиологических исследованиях применяют две разновидности столбиковых диаграмм: гистограммы; дискретные диаграммы.

### Гистограммы

Гистограмма — столбиковая диаграмма, отражающая распределение величин одного непрерывно изменяющегося группировочного признака (переменной). Поскольку главная непрерывная переменная — время, то гистограммы в эпидемиологии используют для изучения движения заболеваемости с учетом выбранных интервалов (годы, месяцы, недели, дни и редко часы). Величину заболеваемости выражают абсолютным числом заболеваний, или интенсивным показателем.

Так как время непрерывно, столбики в гистограмме могут быть расположены слитно, без пропусков. Учитывая кумулятивную природу показателей заболеваемости, гистограммы корректней, чем линейные диаграммы, отображают динамику годовых (месячных) и любых других показателей за какой-то период времени. Вместе с тем гистограммы менее наглядны и менее привычны для широкого круга специалистов, поэтому для устранения этого недостатка нередко на одном рисунке совмещают и гистограмму, и линейную диаграмму (рис. 2-29).

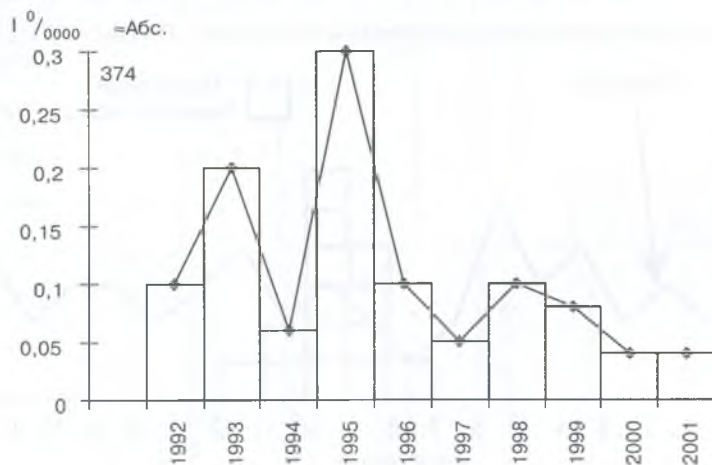


Рис. 2-29. Заболеваемость туляремией населения РФ в 1992—2001 гг. (I<sup>0</sup>/0000). Абс — число заболевших.

Нередко гистограммы строят с разрывом столбцов (рис. 2-30), и тогда они внешне выглядят как дискретные диаграммы.

При расследовании вспышек болезней гистограммы строят «по дням», столбцы состоят из квадратиков. Каждый квадратик соответствует определенному, непременно обозначенному и, как правило, небольшому (1—5) числу случаев болезни (рис. 2-31).

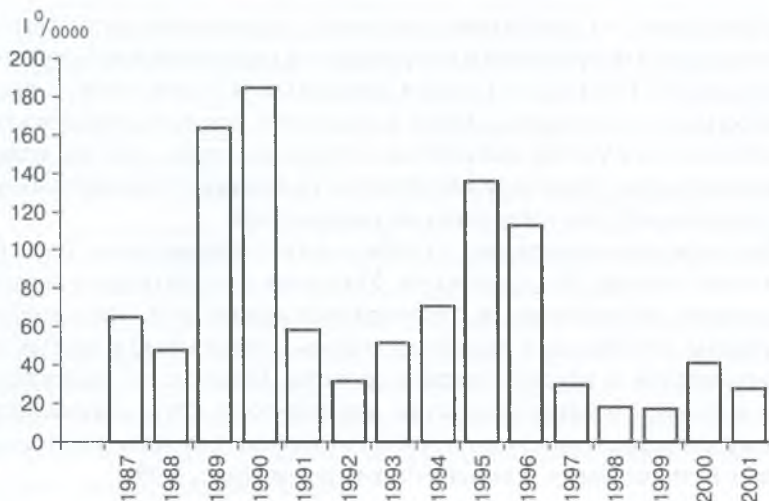


Рис. 2-30. Заболеваемость вирусным гепатитом А населения г. В в 1987—2001 гг. (1<sup>0</sup>/0000)

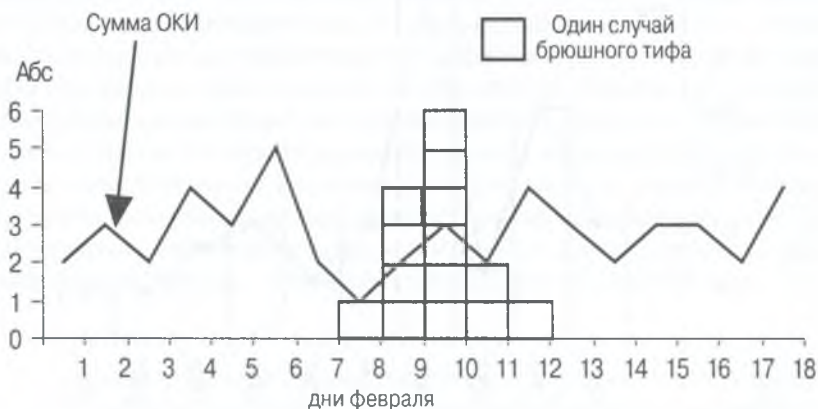


Рис. 2-31. Распределение случаев острых кишечных инфекций и брюшного тифа в феврале 1960 г. в поселке Б.

### Дискретные столбиковые 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 виды дискретных столбиковых диаграмм (простые, комбинированные, наложенные, процентные, диаграммы отклонения).

Столбиковые дискретные диаграммы незаменимы при изучении структуры заболеваемости. Их, в частности, используют для наглядного отображения различий величин заболеваемости групп населения, выделенных по индивидуальным и (или) территориальным признакам. При этом диаграммы могут быть построены по показателям отдельных лет, средней и прогностической заболеваемости.

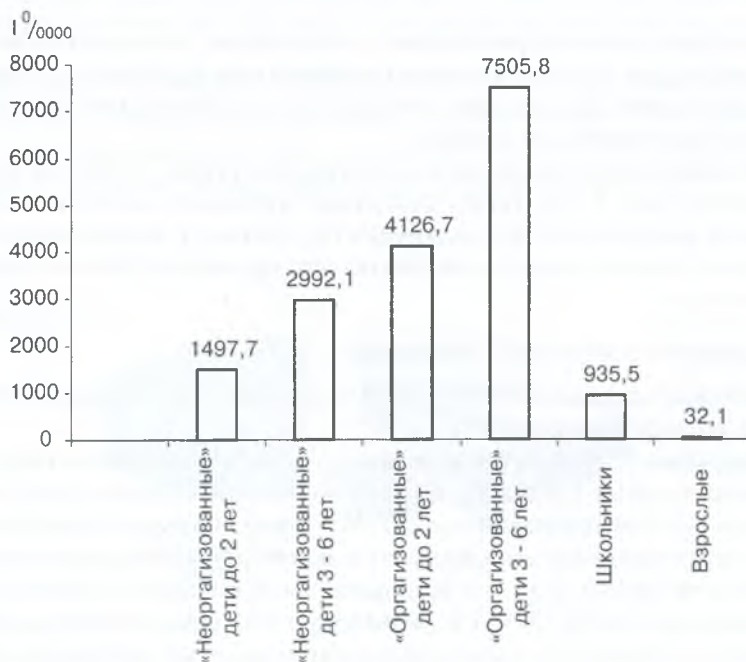


Рис. 2-32. Заболеваемость ветряной оспой различных контингентов населения г. В в 2000 г.

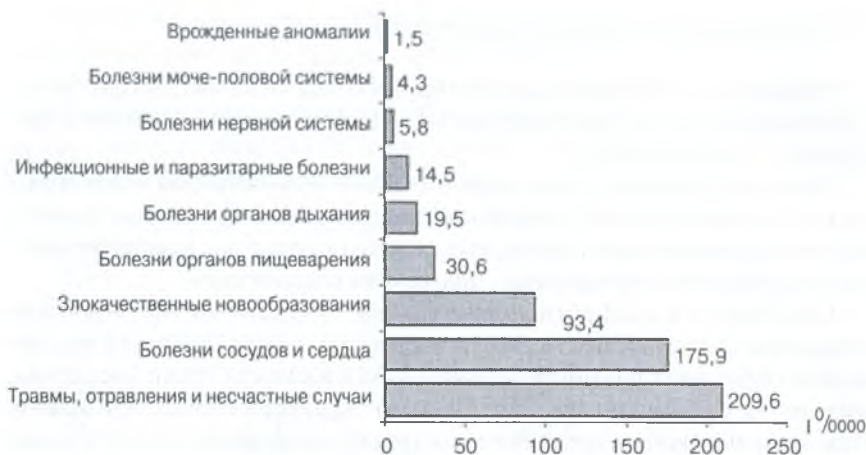


Рис. 2-33. Некоторые причины смертности взрослых в г. Москве в 1998 г. (1<sup>0</sup>/0000)

Столбики диаграмм располагают с некоторым, по желанию автора, интервалом друг от друга. Ширина столбиков одной диаграммы должна быть одинаковой, высота зависит от величины отображаемого признака с учетом принятой цены деления

Столбики можно располагать вертикально (рис. 2-32) или горизонтально (рис. 2-33) (такую диаграмму называют ленточной столбиковой диаграммой). Ее преимущество состоит в возможности использовать высоту листа, а следовательно, сравнивать большее число переменных.

### *Круговые (секторные) диаграммы*

Круговые диаграммы применяют для изучения структуры различных распределений заболеваемости.

Диаграммы этого вида представляют собой круг, разбитый на секторы, величина которых отражает удельный вес (вклад) каждой структурной части данного распределения (рис. 2-34). Таким образом, значение признака в круговых диаграммах измеряют в экстенсивных показателях, выраженных в процентах, реже — в долях единицы. Всю площадь круговой диаграммы принимают за 100%, 1% соответствует 3,60° (градусам) окружности.

Более наглядны объемные разрезанные круговые диаграммы, особенно в тех случаях, когда количество переменных более 5, и некоторые из них по величине резко отличаются от других (рис. 2-35)



**Рис. 2-34.** Структура больных скарлатиной, принадлежащих к различным группам населения г. В в 2000 году (% к общему числу заболевших скарлатиной)

Круговые диаграммы очень удобны для демонстрации особенностей структуры заболеваемости, так как легки для восприятия и запоминания. Их существенный недостаток — невозможность наглядно отразить достоверность различий вкладов каждой составляющей диаграммы.



**Рис. 2-35.** Структура заболевших инфекциями дыхательный путей (исключая грипп и ОРВИ) детей до 14 лет в г. Москве в 2002 г. (% от общего числа случаев указанных инфекций среди детей до 14 лет)



### Дискретные процентные столбиковые диаграммы

Для отражения структуры вместо круговой диаграммы можно применить столбиковую, в ней размер столбца, выбираемый произвольно, принимают за 100 или 1.

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

Для каждого распределения выделяют отдельные столбики, ширина и высота которых должна быть одинаковой. Также одинаковым для всех столбиков должен быть набор структурных признаков (составляющих) изучаемого явления. При этом в некоторых столбцах возможно отсут-

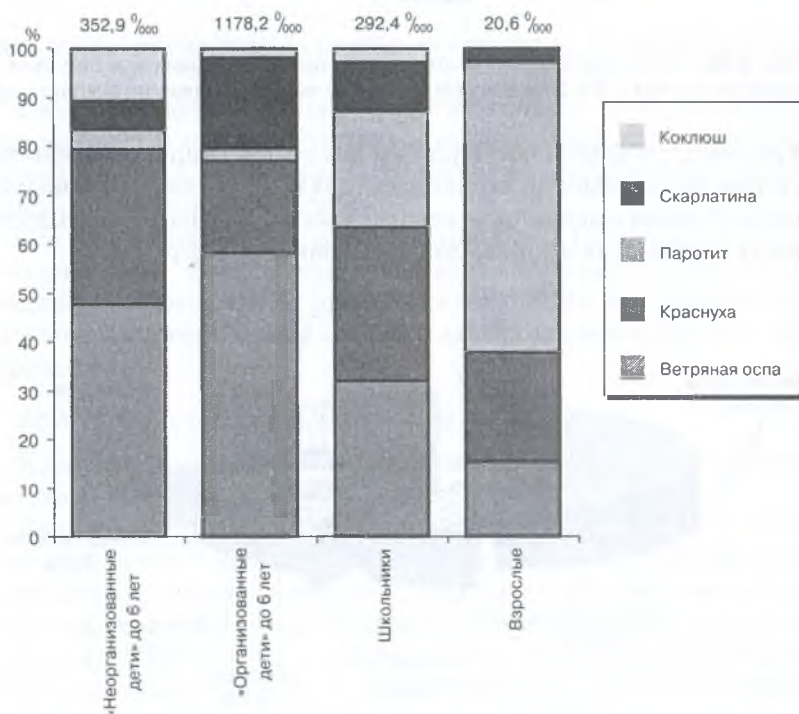


Рис. 2-36. Структура заболеваемости по пяти детским инфекциям в различных группах населения г. В. в 2000 г. (% к суммарному показателю заболеваемости каждой группы указанными инфекциями)

ствие какого-то признака, так как его величина в этом распределении может быть равной 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. Таким образом, использование картограмм — дополнительный (к графикам и столбиковым диаграммам) способ анализа и демонстрации особенностей распределения заболеваемости населения в группах, выделенных по признаку места.

В картограммах можно использовать абсолютные, интенсивные и экстенсивные величины заболеваемости. Однако по картограммам, отображающим особенности территориального распределения абсолютного числа 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 обусловлены не разным риском заболеть, а различной численностью населения. Чаще всего фоновые картограммы отображают интенсивность возникновения и распространения болезней на различных территориях.

Особое внимание при построении картограмм должно быть уделено определению интервалов абсолютных или относительных величин заболеваемости. Рекомендуют использовать не более 5—6 интервалов. Интервалы должны быть взаимоисключающими, т. е. если один интервал составляет 0—10, то начало следующего — 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*

В фоновой картограмме применяют «заливку» или штриховку участков территории. Для построения такой диаграммы необходима карта, еще лучше — упрощенная схема в пределах изучаемой территории. На карте

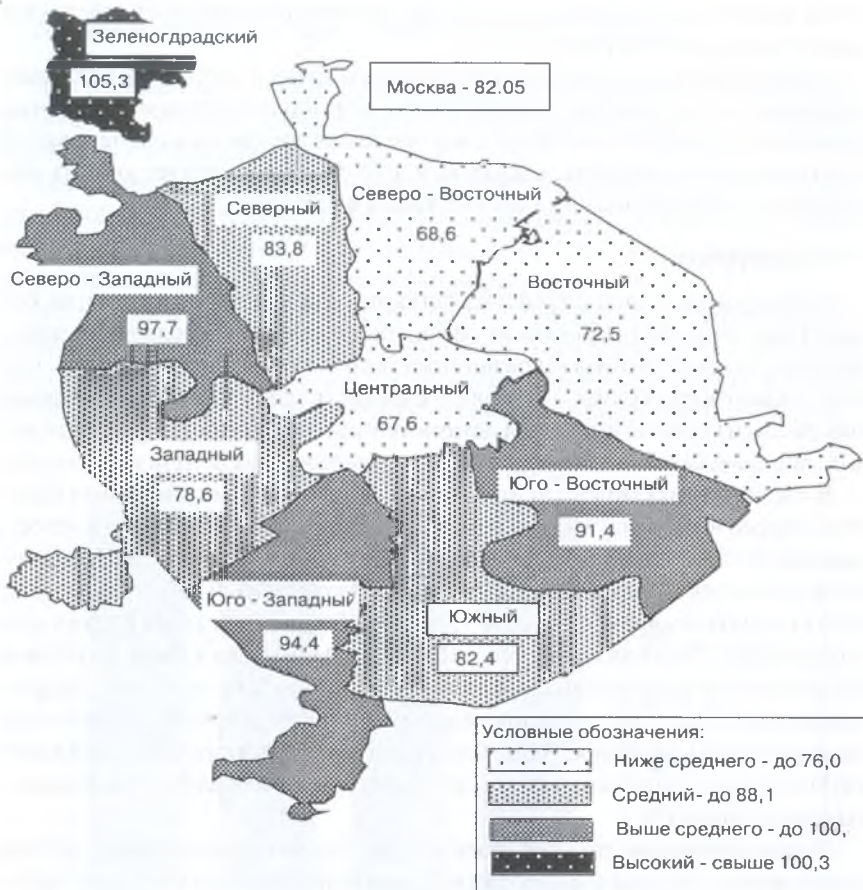


Рис. 2-37. Заболеваемость скарлатиной населения различных округов г. Москвы в 2001 г. (I<sup>0</sup>/0000)

(схеме) должны быть обозначены границы отдельных участков, выделенных по какому-либо признаку (административному или по действию фактора риска). Наличие, интенсивность (цвет) заливки или штриховки этих участков зависит от значения отображаемых величин.

В точечных картограммах с помощью точек «привязывают» случаи заболеваний к определенному участку территории. При использовании точечной привязки (абсолютный точечный метод) точки наносят в местах выявления больных. Таким местом может быть палата, лечебно-про-

филактических учреждениях, ДДУ, предприятие, дом, район и т. п. Точки могут быть нанесены равномерно по всей территории выделенных участков (относительный точечный метод). У каждого метода нанесения точек есть свои преимущества и недостатки, однако для целей анализа, например для расследования вспышек, более пригоден первый метод. Для демонстрации различий заболеваемости на разных участках территории вполне достаточно второго.

### *Картодиаграммы*

Картодиаграмма — это сочетание картограммы с другими видами диаграмм. Картодиаграмму целесообразно использовать, когда необходимо одновременно отразить:

- не только различия интенсивных величин, но и особенности их динамики на разных территориях;
- не только различия интенсивных величин, но и особенности разнообразной структуры отображаемого явления, используя, соответственно, интенсивные и экстенсивные показатели заболеваемости;
- распределение двух явлений и более, например заболеваемости и смертности.

В картодиаграмме один вид показателя или одно явление отображают фоновой картограммой. На нее для отображения динамики интенсивных показателей наносят графики, а для отражения структуры — столбиковые или круговые диаграммы.

### **Оценка статистической достоверности и эпидемиологической значимости различий показателей заболеваемости**

В научной и практической работе постоянно сравнивают значения двух величин или более, главным образом показателей заболеваемости. По результатам сравнения делают соответствующие выводы о достоверности данных, полученных в исследованиях, в том числе и описательных. Всякий раз при сравнении необходимо решить, какие различия величин считать существенными, не случайными, а какие — малозначимыми.

Без оценки достоверности различий показателей заболеваемости можно высказывать лишь ориентировочные, часто ошибочные оценки в описании разнообразных проявлений динамики заболеваемости (тенденции, цикличности, сезонности и т. д.) и структуры заболевших. В свою очередь ошибочные описательные оценки приведут к ошибочным выво-

дам 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, а это — основа дальнейших суждений о причинах (факторах риска) возникновения и распространения болезней. Методические подходы к выбору методов сравнения и сами методы изучает статистика.

Знание особенностей формирования и оценки показателей заболеваемости, сводки и группировки данных, правил построения и прочтения диаграмм, оценки достоверности различий показателей заболеваемости позволяет правильно организовать, провести и оценить результаты описательного ретроспективного анализа.

*Ретроспективный эпидемиологический анализ* — это анализ уровня, структуры и динамики заболеваемости с целью обоснования перспективного планирования мероприятий. Описательный этап ретроспективного анализа заболеваемости — обязательный его элемент.

В практике здравоохранения цель ретроспективного эпидемиологического анализа — выявление и обоснование приоритетных проблем профилактики заболеваний по группам и нозологическим формам болезни, приоритетных проблем профилактики отдельных инфекций и формулирование гипотез о факторах риска.

В отношении актуальных групп и нозологических форм болезней проводят выявление особенностей динамики и структуры заболеваемости с учетом времени, места возникновения и индивидуальных характеристик заболевших, т. е. устанавливают время риска, территории риска и группы риска. Эти данные нужны для решения вопросов: где, когда и среди кого необходимо проводить мероприятия.

### **Выявление проблем профилактики на основе анализа уровня и структуры заболеваемости по группам и нозологическим формам болезней**

При выявлении проблем профилактики оценке подвергают показатели, характеризующие состояние здоровья населения. Прежде всего это показатели, описывающие частоту (инцидентность — новые случаи, превалентность — новые и выявленные ранее случаи) заболеваемости и долю заболевших. Инцидентность характеризует уровни заболеваемости по группам и нозологическим формам болезни и оценивает риск заболеть. Для большей наглядности и возможности использовать данные

обобщенной характеристики риска заболеть и долевого участия группы болезней проводят ранжирование показателей. Сравнимые показатели распределяют в убывающем порядке. Превалентность (пораженность) характеризует актуальность болезней с хроническим течением. Оценка этого показателя дает представление не только о распространенности болезни и риске быть больным на данный момент (период), но и косвенно указывает на продолжительность болезни, эффективность лечения и т. д. Его изменение может напрямую зависеть от показателя инцидентности. При оценке показателей заболеваемости прежде всего необходимо исключить субъективные факторы, способные повлиять на их величину (качество выявления, диагностики и учета больных).

Сравнивая показатели заболеваемости за отчетный период с предшествующими данными (в динамике), выявляют тенденцию и прогнозируют развитие заболеваемости в дальнейшем. Часто сравнение проводят по среднемуголетним показателям. Незнание особенностей средних величин и неверный их выбор могут привести к ошибочным выводам. В первую очередь это актуально при анализе болезней, для которых характерно неравномерное (упорядоченное или беспорядочное) распределение заболеваемости. Даже при относительно равномерном распределении заболеваемости, но разнонаправленных тенденциях, среднемуголетние величины могут исказить значимость сравниваемых групп болезней, уравнивая их шансы при выборе приоритетных проблем профилактики. При равных средних показателях тенденция к росту заболеваемости указывает на увеличение активности факторов риска, изменение их набора или появление новых факторов. Значит, большее внимание следует уделить именно этой группе болезней. Таким образом, сравнение по среднемуголетним показателям заболеваемости правомерно использовать в случаях стабилизации заболеваемости (т. е. при отсутствии и колебаний заболеваемости, и тенденции).

Структура заболеваемости (заболевших) — особенности строения, внутреннее устройство общей или групповой заболеваемости. Структуру заболеваемости по группам и нозологическим формам болезней оценивают в долях от общего числа больных с последующим ранжированием. Ранги интенсивных и экстенсивных показателей суммируют.

Суммарные ранги по представленным показателям определяют эпидемиологическую значимость болезней. Термин «эпидемиологическая значимость болезней» правомерно использовать не только в отношении инфекционной патологии, но и всего спектра болезней. Показатели, характеризующие социальную значимость болезни, описывают

аналогично показателям заболеваемости. Систематизация статистических показателей, применяемых при изучении структуры заболеваемости групп и нозологических форм болезней, позволила выделить критерии оценки эпидемиологической, социальной и экономической значимости болезней.

Критерий оценки:

- *эпидемиологической значимости.* Применяют интенсивные (инцидентности, превалентности) и экстенсивные показатели заболеваемости в виде фактических, среднеголетних и прогностических величин и показателей тенденции. По результатам исследований оценивают эпидемиологическую обстановку (эпидемиологическое благополучие территорий), составляют отчеты о состоянии здоровья населения (ежегодный Государственный доклад о состоянии здоровья населения).
- *социальной значимости.* Используют показатели общей смертности и среди различных возрастных групп и инвалидности, характеризующие исходы болезни, и связанный с ними показатель потерянных (недожитых) лет жизни, трудопотери. Социальную значимость также оценивают на основе совокупного ущерба, наносимого здоровью населения (тяжесть и продолжительность болезни, исходы болезни), учитывают и 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.
- *экономической значимости.* Определяют ущерб, который наносят болезни народному хозяйству, ограничивая трудовые ресурсы. Оценивают прямой и косвенный ущерб. Прямой ущерб — затраты на обследование и лечение заболевших, выплаты по временной нетрудоспособности и инвалидности, пенсии и пособия в случае потери кормильца, затраты на профилактические и противоэпидемические мероприятия, научную разработку средств и методов борьбы с заболеваниями. Косвенный ущерб — стоимость недополученной обществом 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 на основе использования «стандартных» величин социального и экономического ущерба, наносимого одним случаем заболевания. Показатели периодически пересматривают.

## **Выявление проблем профилактики на основе анализа динамики и структуры заболеваемости отдельными группами и нозологическими формами болезни**

Описать заболеваемость населения означает не только ответить на вопросы «когда болеют?», «где болеют?», «кто болеет?». Описание должно содержать сравнительную характеристику величин заболеваемости. 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 правильно называть эти исследования описательно-оценочными. В ходе их должны быть описаны как устойчивые (законмерные, типичные) особенности динамики и структуры, так и необычные (нетипичные) характеристики заболеваемости. Словосочетание «особенности динамики и структуры заболеваемости» в отечественной эпидемиологической литературе, как правило, по аналогии с проявлениями болезни, обозначают термином «проявления заболеваемости». Проявление заболеваемости — это распределение заболеваемости в социально-возрастных группах населения в конкретных условиях места и времени.

### **Этапы РЭА**

Проведение описательного ретроспективного эпидемиологического исследования состоит из ряда последовательных, взаимосвязанных этапов (действий):

- информационное обеспечение, первичная статистическая обработка данных;
- изучение распределения показателей заболеваемости всего населения (годовые и месячные);
- изучение распределения показателей заболеваемости групп населения, выделенных по индивидуальным признакам (динамика и структура);
- изучение заболеваемости групп населения, выделенных по признаку места;
- итоговое описание.

Содержание этапов исследования представлено в табл. 2-3.

По результатам исследования составляют описание выявленных проявлений заболеваемости (таблицы, диаграммы и текст), в котором отражают особенности распределения заболеваемости и формулируют гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данное распределение.



Таблица 2-3. Примерная схема описательного ретроспективного эпидемиологического исследования (РЭА) заболеваемости

Этапы ретроспективного эпидемиологического анализа	Разделы ретроспективного эпидемиологического анализа	Выявляемые особенности динамики и структуры величин заболеваемости
1 Изучение распределения показателей заболеваемости всего населения	2 Изучение распределения общих годовых показателей заболеваемости; изучение тенденции, изучение колебаний общих годовых показателей заболеваемости; прогноз заболеваемости на следующий год, оценка заболеваемости отдельного (отчетного) года	3 Наличие (отсутствие) тенденции, ее достоверность, скорость и изменение заболеваемости, произошедшие вследствие тенденции. Неравномерное (относительно равномерное) распределение годовых показателей. Число циклов, длительность периодов, фаза подъема и спада заболеваемости, интервалов, значения амплитуд. Цикличность (ритмичность) или хаотичность колебаний заболеваемости в изучаемый период. Средний прогностический показатель заболеваемости на следующий год и «пороговые» значения; результаты оценки отдельного года
	Изучение распределения общих месячных показателей заболеваемости; изучение внутригодового (помесячного) распределения показателей заболеваемости; изучение распределения годовых уровней фоновой и сезонной заболеваемости в многолетней динамике; прогноз фоновой и сезонной заболеваемости на следующий год	Сроки начала, окончания и продолжительность подъемов заболеваемости в каждом году. Сезонность или хаотичность (случайность) распределения месячных показателей в изучаемый период. Годовые ИП и ЭП заболеваемости «фона» и «сезона». Параметры тенденции фоновой и сезонной заболеваемости в изучаемый период. Участие фоновой и сезонной заболеваемости в формировании тенденции и колебаний общих годовых показателей. Цикличность (ритмичность) или хаотичность колебаний общих годовых показателей. Средние прогностические показатели фоновой и сезонной заболеваемости на следующий год

Окончание табл. 2-3.

1 Изучение распределения показателей заболеваемости групп населения, выделенных по индивидуальным признакам	2 Изучение распределения годовых показателей заболеваемости; оценка тенденций групповых годовых показателей заболеваемости; оценка колебаний групповых показателей заболеваемости; прогноз заболеваемости на следующий год в каждой группе населения; распределение групп населения по частоте заболеваний и по удельному весу заболевших	3 То же, что в разделе «Изучение распределения общих годовых показателей заболеваемости», но для каждой группы. Участие тенденций групповых показателей заболеваемости в формировании тенденции общих годовых показателей. Синхронность (асинхронность) колебаний в разных группах и в сравнении с колебаниями общих показателей заболеваемости. Средний прогностический показатель заболеваемости на следующий год и «пороговые» значения для каждой группы. Распределение групп по степени риска заболеть и удельному весу заболевших. Наиболее (наименее) эпидемиологически значимые группы
Изучение распределения показателей заболеваемости групп населения, выделенных по признакам «места» (территории)	Изучение динамики и структуры распределения месячных групповых показателей заболеваемости; выявление особенностей месячной динамики и структуры показателей заболеваемости в каждой группе; сравнительный анализ проявлений месячной динамики и структуры заболеваемости различных групп	То же, что в разделе «Изучение распределения общих месячных показателей заболеваемости». Синхронность (асинхронность) колебаний месячных показателей в разных группах в сравнении между собой и с общими показателями заболеваемости. Групповая очередность сезонных подъемов. Результаты сравнения параметров групповых тенденций «фона» и «сезона» и аналогичных тенденций общих показателей

### **Алгоритм описания многолетней динамики заболеваемости (распределение годовых показателей заболеваемости)**

Описание распределения заболеваемости следует начинать с полного названия диаграммы. Затем оценивают и описывают:

- *Распределение заболеваемости: равномерное или неравномерное.*
  - ◇ Абсолютно равномерного распределения заболеваемости, как правило, нет. Всегда существует некоторое колебание величин. Однако статистической достоверности в разности этих показателей не отмечают, поэтому можно говорить об относительно равномерном распределении заболеваемости.
  - ◇ Неравномерное распределение заболеваемости: показатели заболеваемости статистически достоверно отличаются между собой, а визуально отмечаются выраженные подъемы и спады. Достоверность различия показателей рассчитывают различными статистическими методами и в виде доверительных границ отображают на графике. Если таких знаков на график не нанесено, тогда вывод о неравномерности распределения будет носить предварительный характер, который в дальнейшем будет подтвержден или опровергнут. При описании целесообразно подтвердить высказанную гипотезу, указав годы подъема и годы спада и соответствующие им уровни заболеваемости или назвать диапазон колебания заболеваемости (от минимального до максимального уровня в отдельные годы).
- *Упорядоченное или беспорядочное неравномерное распределение заболеваемости.*
  - ◇ Беспорядочное распределение заболеваемости: трудно выявить какие-либо закономерности промежутков времени между подъемами, регулярность последних в отдельные временные промежутки и т. д.
  - ◇ Упорядоченное распределение заболеваемости: подъемы (спады) заболеваемости повторяются приблизительно через равные промежутки времени. Если таких подъемов на диаграмме выявлено не менее трех, а уровни заболеваемости достоверно отличаются в годы подъема и годы спада, такое распределение описывают как циклическое (или периодическое). Исходя из длительности периода между подъемами, циклы условно делят на малые (3—5 лет), средние (6—15 лет) и большие (более 15 лет).
- *Тенденция распределения заболеваемости или направление движения заболеваемости.*
  - ◇ Тенденция отсутствует, т. е. колебания уровней заболеваемости происходят вокруг средней многолетней, а кривая расположена

параллельно оси X; 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, тогда делают вывод о наличии тенденции. Дополнительно различными статистическими методами может быть оценена выраженность тенденции. Например, ежегодный темп прироста (снижения) заболеваемости, выраженный в процентах, оценивают следующим образом: до 1 % — отсутствует, 1—5 % — умеренный, выше 5 % — выраженный.
- ◇ Если отсутствует и тенденция, и цикличность, можно сделать вывод о стабилизации заболеваемости.
- *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. Именно 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 пределах которых может находиться показатель заболеваемости следующего года, если не произойдет существенных (непредвиденных или ожидаемых) изменений активности причин возникновения и распространения какой-либо болезни и(или) существенных изменений в полноте выявления, качестве диагностики и учета больных. Если такие изменения произойдут, это приведет к нетипичным (по отношению к изученному периоду) проявлениям заболеваемости, а показатель заболеваемости следующего года не будет соответствовать прогнозу. Самый простой способ определения прогноза заболеваемости — продолжение нанесенной на график линии тенденции до метки следующего года. Это даст возможность определить средний прогностический показатель.
- *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.
  - ◇ Факторы (причины и условия), активность которых на протяжении многих лет практически неизменна или изменяется в одном

направлении. Например, на неблагоустроенной территории (отсутствие канализации, колодезное водоснабжение), строят водопровод и канализацию, с поэтапным подключением отдельных районов в течение нескольких лет. В результате улучшения качества питьевой воды и очистки территории от загрязнения бытовыми стоками отмечают тенденцию к снижению заболеваемости. Такой характер изменения активности причин влияет на интенсивность заболеваемости и связан в первую очередь с социальными факторами.

- ◇ Причины и условия, активность которых меняется периодически, ритмично, достигая максимума и минимума через приблизительно одинаковое количество лет. Например, величина иммунной прослойки общества (главная составляющая биологических факторов), определяющая циклические колебания заболеваемости. Если существенных и необычных изменений иммунной прослойки не происходит, то в большинстве случаев на одной территории периоды разных циклов одинаковы, также одинаковы и интервалы между циклами.
- ◇ Причины и условия, активность которых беспорядочно меняется во времени (природно-климатические факторы), или случайные факторы (аварии из-за природно-климатических или социальных факторов).

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

### **Алгоритм описания внутригодовой (помесячной) динамики заболеваемости**

Описание следует начинать с полного названия графика. Затем оценивают и описывают:

- *Распределение заболеваемости: равномерное или неравномерное.*
  - ◇ Равномерное распределение: уровни заболеваемости в отдельные месяцы достоверно не отличаются между собой и не превышают уровень предельно фоновой заболеваемости.
  - ◇ Неравномерное распределение: в отдельные месяцы показатели заболеваемости статистически достоверно отличаются между собой, при этом визуально будет отмечено постепенное или резкое нарастание (снижение) уровней заболеваемости. Достигнув максимума (минимума) в отдельный месяц заболеваемость снижается

(повышается) ниже (выше) уровня предельно фоновой заболеваемости. При описании целесообразно подтвердить высказанную гипотезу, указав диапазон колебания заболеваемости от минимального до максимального уровня в отдельные месяцы года.

- *Срок начала подъема заболеваемости.* Можно определять несколькими способами, например опустить перпендикуляр на ось X из точки пересечения предельно фоновой заболеваемости и кривой заболеваемости. Начало подъема определяют месяцем года, при необходимости — декадой, неделей месяца или днями.
- *Срок окончания подъема заболеваемости:* определяют последним месяцем, когда заболеваемость была выше уровня предельно фоновой заболеваемости.
- *Сезонность.* Сезонность — это подъемы заболеваемости, регулярные, отмечаемые практически каждый год и приблизительно в одно и то же время. Подъемы заболеваемости могут захватывать один, два или три природных сезона, поэтому сезонность может быть зимней, осенней, летне-осенней, весенне-летне-осенней и т. д. Сезонность можно выявить по табличным данным (но при условии, что данные о заболеваемости представлены за весь изучаемый период и распределены по месяцам года) и графическим данным (на ленточной диаграмме или типовой кривой). Если табличные или графические данные о заболеваемости представлены за один год, делают вывод о наличии подъема, но будет ли он сезонным — неизвестно.
- *Возможные причины данного распределения заболеваемости.* Внутригодовые подъемы заболеваемости отражают изменение активности и (или) набора факторов риска, которые можно объединить в три группы.
  - ◇ Факторы, определяющие различные формы «перемешивания» людей. Эта группа факторов связана с социальными условиями, в которых развивается заболеваемость, наиболее отчетливо проявляется при аэрозольных антропонозах. К факторам относят:
    - ◆ 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;
    - ◆ вертикальное перемешивание — демографические процессы, связанные с рождаемостью и смертностью населения.
  - ◇ Факторы, снижающие иммунитет и резистентность.

◇ Факторы, определяющие активизацию механизма передачи возбудителя, наиболее значимы при кишечных антропонозах.

Природные (климатогеографические, природно-климатические) факторы могут действовать:

- ◆ непосредственно (переохлаждение, простудные заболевания, открытие купального сезона, появление свежих овощей и фруктов и т.д.);
- ◆ опосредовано, через социальные факторы (при плохих погодных условиях организованные дети большую часть времени проводят в закрытых помещениях, отсюда скученность, облегчающая и усугубляющая передачу возбудителя и т.д.).

Социальные (благоустройство территории, тип жилища, скученность и т.д.)

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

### **Алгоритм описания проявлений заболеваемости в группах населения, выделенных по индивидуальным признакам**

#### *Многолетняя и внутригодовая динамика заболеваемости в группах населения*

- Описание динамики годовых и месячных показателей заболеваемости каждой группы аналогично описанию заболеваемости всего населения (см. выше).
- В многолетней и годовой динамике дополнительно описывают синхронность (асинхронность) колебаний показателей заболеваемости в разных группах и в совокупном населении, участие групп в формировании тенденции и колебаний общих годовых показателей, этапы вовлечения различных групп населения в сезонный подъем.

#### *Распределение групп по степени риска заболеть*

Следует выявить различные «альтернативные» по заболеваемости группы населения путем сопоставления проявлений заболеваемости. При условии сопоставимого качества выявления, диагностики и учета больных в разных группах, распределить группы по степени риска заболеть. 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 оценивают 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.

### Оценка степени риска заболеть в динамике

Оценку проводят по арифметическим или полулогарифмическим графикам многолетней динамики заболеваемости.

**Пример.** Для выявления степени риска заболеть дизентерией различных групп населения г. Н в 1989—1999 гг. может быть использован любой из рисунков (рис. 2-38 и 2-39), так как различия в частоте заболеваний хорошо демонстрирует как арифметический, так и полулогарифмический график.

Приведем пример описания ситуации. Изучение данных позволяет сделать следующие ориентировочные выводы. В течение всех лет наблюдения самые низкие показатели заболеваемости отмечены в группе

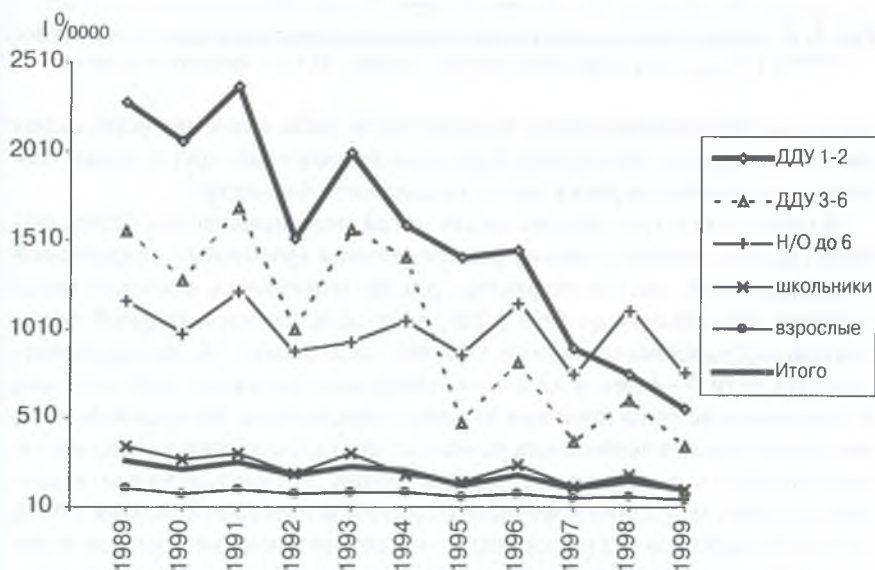


Рис. 2-38. Заболеваемость дизентерией различных групп населения г. Н в 1989—1999 гг. ( $10^4/0000$ , арифметический график). Н/О — неорганизованные

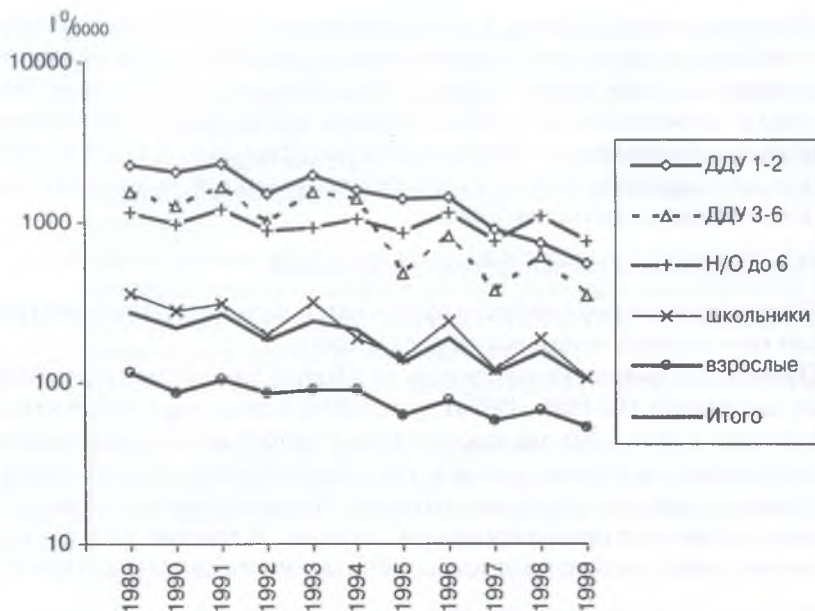


Рис. 2-39. Заболеваемость дизентерией различных групп населения г. Н в 1989—1999 гг. ( $10^0/0000$ , полулогарифмический график). Н/О — неорганизованные

взрослых. Частота заболеваний школьников была в течение всего периода выше частоты заболеваний взрослых, но ниже трех других групп, поэтому школьники по риску заболеть занимают 4-е место.

В отношении трех других групп детей невозможно высказать общую (за весь период) оценку распределения групповых показателей заболеваемости, так как «структура риска» изменялась в течение всего периода. Так, вплоть до 1994 г. по риску заболеть дизентерией лидировали «организованные» дети 1—2 лет, на 2-м месте были «организованные» дети 3—6 лет, а на 3-м — «неорганизованные» дети до 6 лет. В последующие годы произошло перераспределение занимаемых мест, причиной этого явления стала разная скорость тенденции снижения заболеваемости в указанных группах населения. Это хорошо видно по разному наклону мысленно проведенных линий тенденции. В итоге к 1999 г. группой наибольшего риска стали «неорганизованные» дети до 6 лет (т.е. группа, в которой тенденция заболеваемости практически отсутствовала), а «организованные» дети 1—2 и 3—6 лет стали занимать 2-е и 3-е места соответственно.



*Оценка степени риска заболеть по среднемноголетним и прогностическим групповым показателям заболеваемости*

Такой способ сравнительной оценки групповой заболеваемости следует использовать только или когда тенденции отсутствуют, или когда она направлена и совпадает. В других случаях, особенно при оценке групп риска на перспективу и планировании мероприятий, использование среднемноголетних показателей заболеваемости чаще всего приводит к ошибочным описательным выводам и, как следствие этого, к ошибочным заключениям об активности (наборе) факторов риска и даже к принятию ошибочных управленческих решений. Чтобы избежать подобных ошибок, следует дополнительно описывать тенденцию или использовать прогностические показатели, так как они определяются от тенденциями заболеваемости каждой группы населения.

При сравнении прогностических групповых показателей, как правило, достаточно использовать средние значения прогностических групповых показателей. Расчет среднего прогностического группового показателя проводят точно так же, как и аналогичного показателя для всего населения: продление линии тенденции до пересечения с меткой следующего года.

Разница рисков заболеть, по среднеарифметическим и прогностическим показателям, при наличии тенденций наглядно представлена на (рис. 2-40).

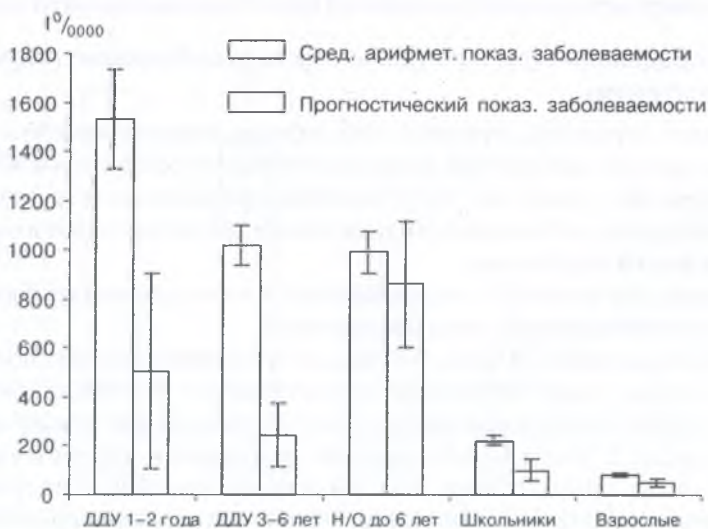


Рис. 2-40. Среднеарифметические и прогностические показатели заболеваемости дивергентной разности различных контингентов населения г. Н (I<sup>0</sup>/0000, Н/О — неорганизованные)

### *Оценка степени риска заболеть с помощью присвоения группам определенных рангов*

Для проведения ранжирования необходимо следующее.

- Расставить ранги 1, 2, 3, 4, 5 и другие по количеству групп, присваивая число 1 наибольшему показателю.
- Если показатели достоверно отличны 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 можно складывать и делить на число показателей, составивших эту сумму, т. е. можно найти 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 ранги вносим в таблицу.

Достоверность различий показателей будет более наглядной на графике.

### *Распределение групп по удельному весу заболевших (структура заболевших)*

Анализ групповой структуры заболевших можно проводить по годовым, среднемноголетним и прогностическим показателям. 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. 2-4 и рис. 2-41 видно, что первые два места по вкладу групп в общее число заболевших дизентерией в г. Н в 2000 г. занимают взрослые и «неорганизованные» дети до 6 лет, поэтому ранг каждой из этих групп равен 1,5. Места 3-е и 4-е разделят школьники и «организованные» дети 3—6 лет, следовательно, доля заболевших каждой из этих групп будет выражена рангом 3,5. Последнее, 5-е место единолично принадлежит «организованным» детям 1—2 лет, поэтому их прогностический вклад в общее число больных дизентерией в г. Н оценивают рангом 5.

Таблица 2-4. Прогностическая структура заболевших в абсолютных и относительных величинах, 2000 год. Н/О — неорганизованные

Контингенты	Прогностические величины			
	Абсолютное число заболевших	Групповой экстенсивный показатель (Р %)	Ошибка показателя (m)	Ранг по Р
1	2	3	4	5
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	####	###

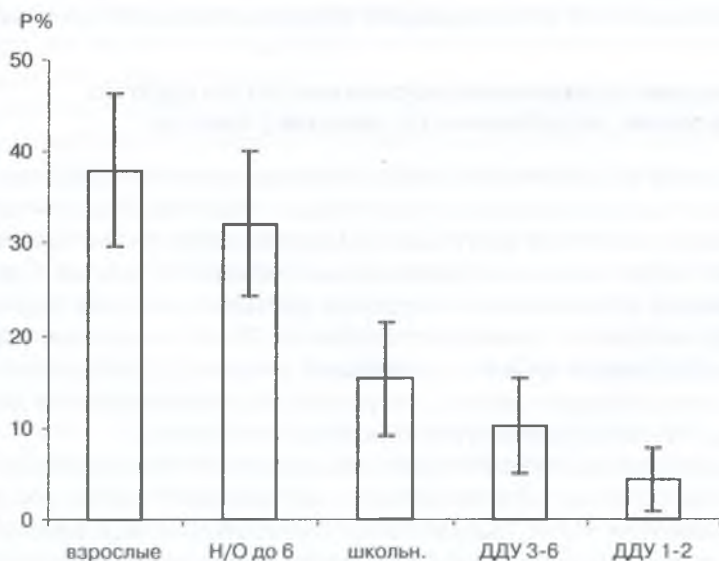


Рис. 2-41. Прогностические ЭП заболеваемости дизентерией различных групп населения г. Н в 2000 году ( $P\% \pm 2m$ ). Н/О — неорганизованные; школьн. — школьники)

### Оценка эпидемиологической значимости групп населения

Данную оценку проводят по сумме ранговых значений риска заболеть и доли заболевших лиц.

**Таблица 2-5.** Распределение ранговых мест в прогностической структуре заболевших по ИП и ЭП в 2000 г.

Группы населения	ИП в группах	Ранговые значения	ЭП 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, 2-е место — дети 3—6 лет, посещающие ДДУ, за ними взрослые — 3-е место, на 4-м месте — группы школьников и «организованных» детей в возрасте 1—2 лет с одинаковой эпидемиологической значимостью.

### Описание проявлений заболеваемости в группах населения, выделенных по признаку «места»

В научной и практической работе этот раздел анализа чаще называют «анализом заболеваемости по территории». Признаки «места» весьма многочисленны, и 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 признаку «места», не отличаются от содержания и методов анализа заболеваемости групп, выделенных по индивидуальным признакам. При необходимости выявляют и сравнивают 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) общих показателей заболеваемости населения сравниваемых территорий, связанной с тем, что важно сопоставлять показатели заболеваемости населения территорий с различной демографической структурой. Дополнительные способы графического отображения данных: построение картограмм и картодиаграмм.

### **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 определен уровнем знаний о нозологической форме болезни и интеллектуальным климатом времени. Гипотезы строят на основании знаний о конкретном заболевании с использованием методов формальной логики. К методам формальной логики относят следующие:

- *дифференцирование*, т. е. выявление достоверных различий в частоте заболеваний по двум группам (периодам времени, сходным территориям), связанных с отсутствием в одной из групп определенного фактора или при наличии фактора с разной активностью его действия; надежность гипотезы мала;
- *сходство* — заболеваемость в двух группах (периодах времени, сходных территориях) связывают с фактором, общим для этих групп; надежность гипотезы достаточная, зависит от степени изученности эпидемиологии болезней;
- *сопутствующих изменений*, т. е. анализ фактора, частота и сила которого меняется параллельно с заболеваемостью; надежность гипотезы мала, может быть повышена при сочетании с другими методами;
- *согласование* — состоит в сопоставлении результатов различных типов исследований; обеспечивает надежное подтверждение гипотез, построенных другими методами;
- *аналогия*, т. е. 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.

- *Графические ошибки:*
  - ◇ неправильный выбор графического изображения, например, достаточно часто заболеваемость какой-либо болезнью в различных группах населения в определенном году представляют линейной диаграммой, а не столбиковой, как это необходимо в данном случае;
  - ◇ нарушение правила «золотого сечения» при построении графика (см. раздел «Представление эпидемиологических данных»);
  - ◇ неправильный выбор типа графика при представлении данных с большим разбросом (более чем в 100 раз);
  - ◇ механические ошибки при нанесении данных.
- *Статистические ошибки:*
  - ◇ выбор статистических методов для оценки эпидемиологических данных без учета особенностей распределения заболеваемости, например, расчет тенденции за 2—3 года у заболеваний с неравномерным упорядоченным или беспорядочным распределением;
  - ◇ сравнение показателей заболеваемости на разных территориях без определения «случая болезни», качества выявления, учета и регистрации заболеваемости;
  - ◇ арифметические ошибки при расчетах.
- *Логические ошибки:*
  - ◇ окончательный вывод о различиях в уровне заболеваемости делают без оценки достоверности различий показателей заболеваемости;
  - ◇ интерпретация среднесноголетних показателей для разных групп без учета тенденций;
  - ◇ интерпретация ЭП, 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 заданиям для самоподготовки**

**К задаче 1.** Для представления данных анализа заболеваемости клещевым энцефалитом в РФ за 12 лет линейная диаграмма выбрана правильно и правильно 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 (площадь его построения) по оси Y должна относиться к длине графика по оси X, как  $1:\sqrt{2}$  или приблизительно как 1:1,5. В нашем примере это соотношение составляет приближенно 1:3,5.

**К задачам 1—4.** Выбранные студентами графики необходимо оценивать, учитывая использование соответствующих разделов информационного материала данной главы. Студенты должны оценить: правильность его выбора для отображения результатов, правильность его построения и описания. При выявлении ошибок необходимо обосновать их, дать рекомендации по устранению.

## **РАБОТА НА ЗАНЯТИИ**

### **Вопросы для отработки на практическом занятии**

1. Типы описательных эпидемиологических исследований (задачи № 1—3).
2. Оценка графического отображения представленных эпидемиологических данных (задачи № 1—8).
3. Ошибки, допускаемые в описательных эпидемиологических исследованиях (задача № 6).
4. Описание многолетней динамики заболеваемости на примере инфекционных болезней (задачи № 2, № 4, № 5, № 7).
5. Особенности описания многолетней динамики заболеваемости на примере неинфекционных болезней (задачи № 1, № 3, № 8).

6. Описание внутригодовой динамики заболеваемости (задача № 7).
7. Описание заболеваемости и структуры заболевших в группах населения (задачи № 1, № 2, № 4, № 7, № 8).
8. Оценка эпидемиологической значимости различных групп населения (задачи № 1, № 2, № 4, № 5, № 7, № 8).
9. Формулирование гипотез о факторах риска на основании представленных данных (задачи № 1—8).

Указанные вопросы отрабатывают при решении следующих ситуационных задач.

### Ситуационные задачи

**Задача 1.** В Смоленской области в 1996—2005 гг. проведен анализ заболеваемости болезнями органов пищеварения, результаты представлены в виде графиков. Изучите представленный материал и решите задачу

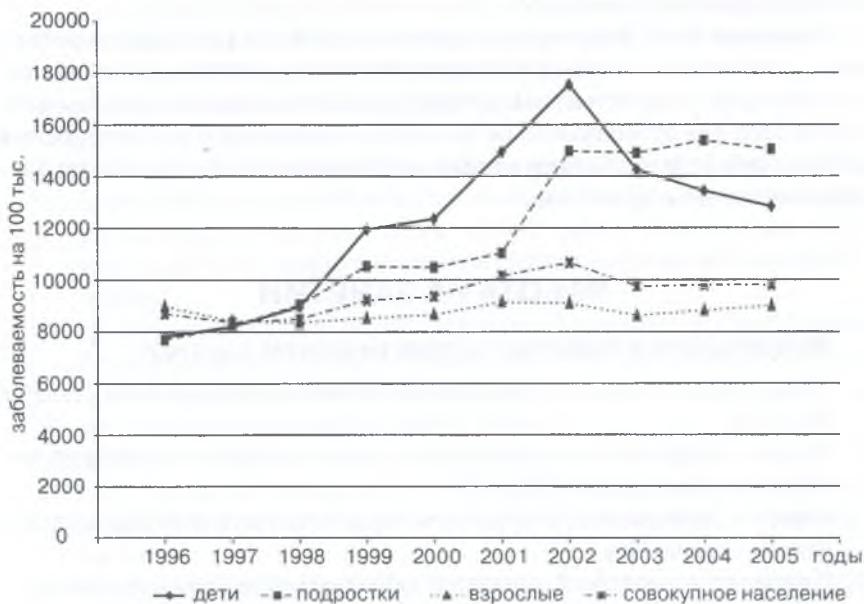


Рис. 2-42. Многолетняя динамика общей заболеваемости болезнями органов пищеварения (МКБ-10) в Смоленской обл. в 1996—2005 гг.



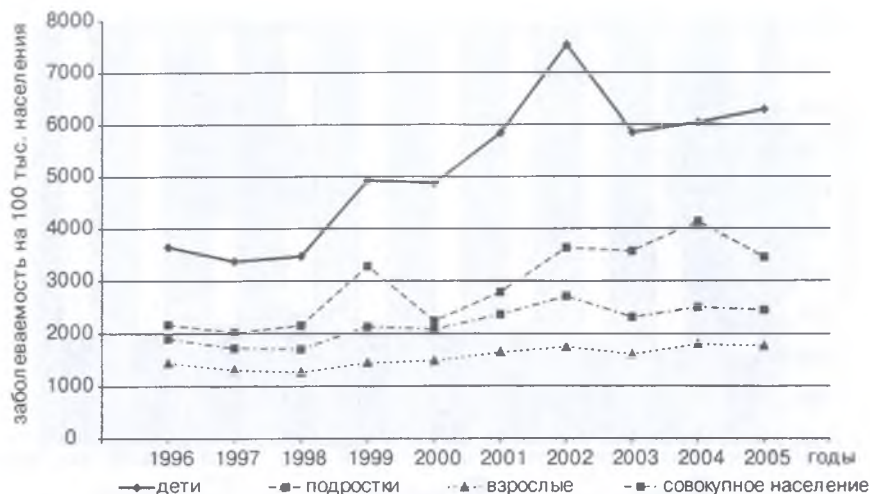


Рис. 2-43. Многолетняя динамика первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения (МКБ-10) в Смоленской обл. в 1996—2005 гг.

*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.



Рис. 2-44. Среднемноголетние уровни заболеваемости болезнями органов пищеварения (МКБ-10) в Смоленской обл. в 1996—2005 гг.

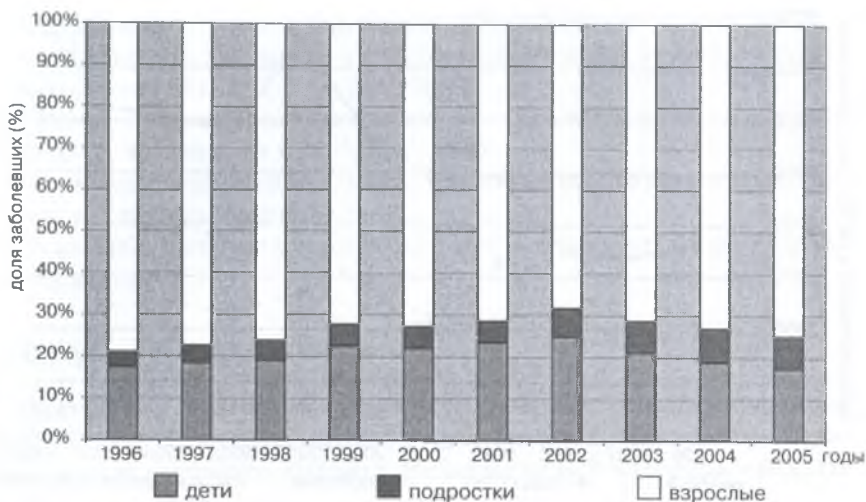


Рис. 2-45. Структура больных болезнями органов пищеварения (МКБ-10) в Смоленской обл. в 1996—2005 гг.

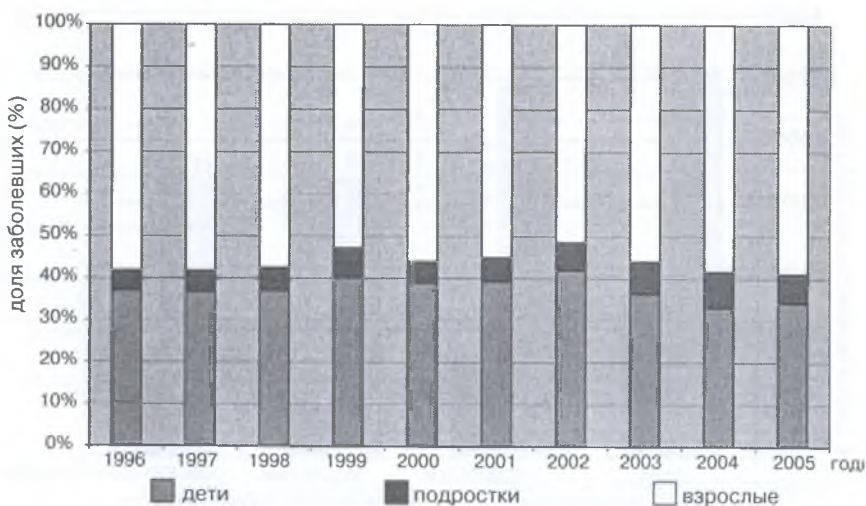


Рис. 2-46. Структура впервые заболевших болезнями органов пищеварения (МКБ-10) в Смоленской обл. в 1996—2005 гг.

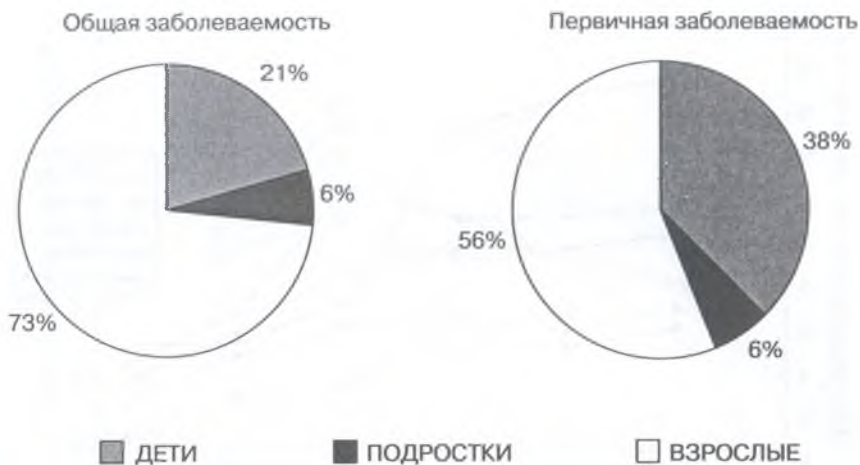
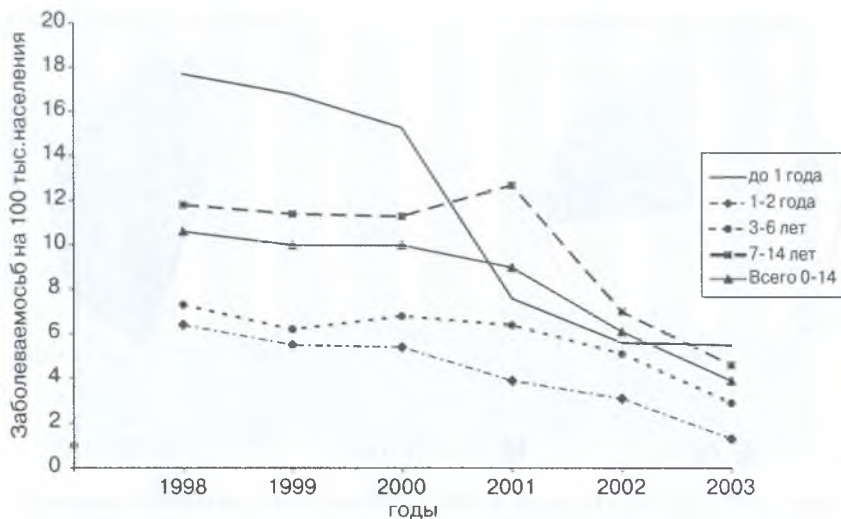


Рис. 2-47. Структура больных и впервые заболевших с патологией органов пищеварения (МКБ-10) в Смоленской обл. в среднем за 1996—2005 гг.

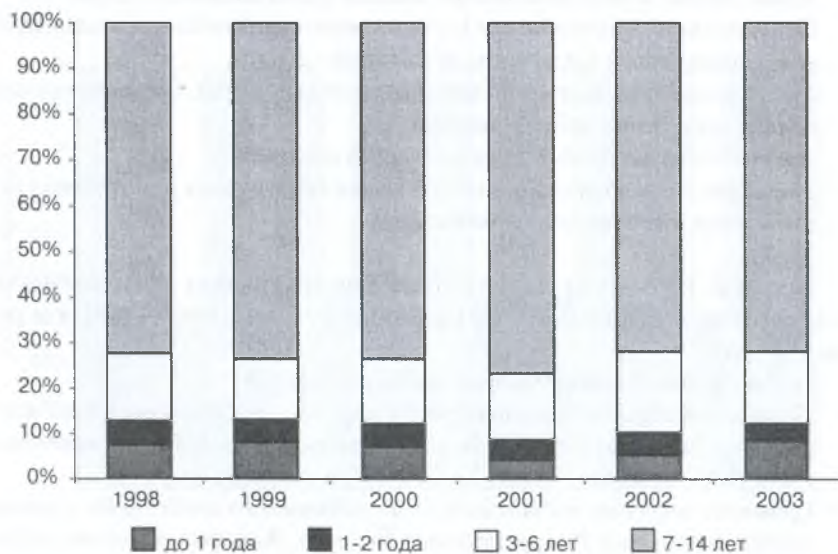
- Назовите тип эпидемиологического исследования.
- Какие задачи можно решить при анализе представленных данных?
- Опишите особенности распределения показателей заболеваемости органов пищеварения в Смоленской обл. в 1996—2005 гг.
- Выскажите гипотезу (гипотезы) о факторах риска, обеспечивающих данные проявления заболеваемости.
- Какие данные необходимы для уточнения гипотезы?
- Укажите пути возможного использования полученных результатов исследования в практике здравоохранения.

**Задача 2.** Изучите представленные данные анализа заболеваемости вирусным гепатитом В детского населения России в 1998 — 2003 гг. и решите задачу

- Назовите тип эпидемиологического исследования
- Опишите особенности распределения показателей заболеваемости острым и хроническим гепатитом В в возрастных группах детского населения РФ в 1999—2003 гг.
- Сравните особенности распределения заболеваемости острым и хроническим гепатитом В в группе детей до 1 года. Выскажите гипотезу (гипотезы) о факторах риска, обеспечивающих данные проявления заболеваемости.



**Рис. 2-48.** Заболеваемость детского населения России острым вирусным гепатитом В с 1998 по 2003 г. (до 1998 года включительно в отчетных формах не было предусмотрено деления на острые и хронические формы)



**Рис. 2-49.** Доля заболевших острым вирусным гепатитом В в возрастных группах детского населения России с 1998 по 2003 г.

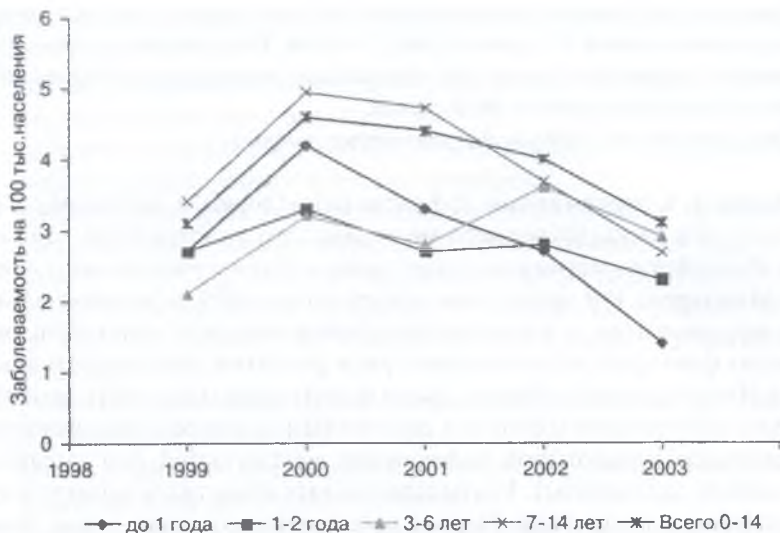


Рис. 2-50. Заболеваемость детского населения России хроническим вирусным гепатитом В с 1998 по 2003 г.

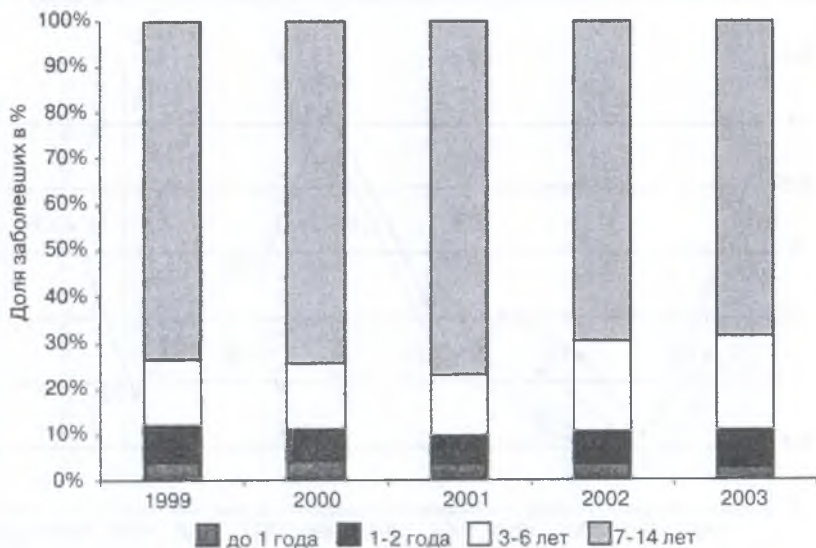


Рис. 2-51. Доля заболевших хроническим вирусным гепатитом В в возрастных группах детского населения России с 1999 по 2003 г.

- Сравните особенности распределения заболеваемости острым и хроническим гепатитом В в группе детей 3—6 лет. Выскажите гипотезу (гипотезы) о факторах риска, обеспечивающих разнонаправленность тенденций заболеваемости в этой группе.
- Какие данные необходимы для уточнения гипотез?

**Задача 3.** 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). Учитывали данные областного комитета государственной статистики. Период наблюдения составил 3 года. Была проанализирована заболеваемость, распространенность и смертность. Анализ значимости факторов риска проводили с помощью 4-польных таблиц и расчета соответствующих показателей. Достоверность резуль-

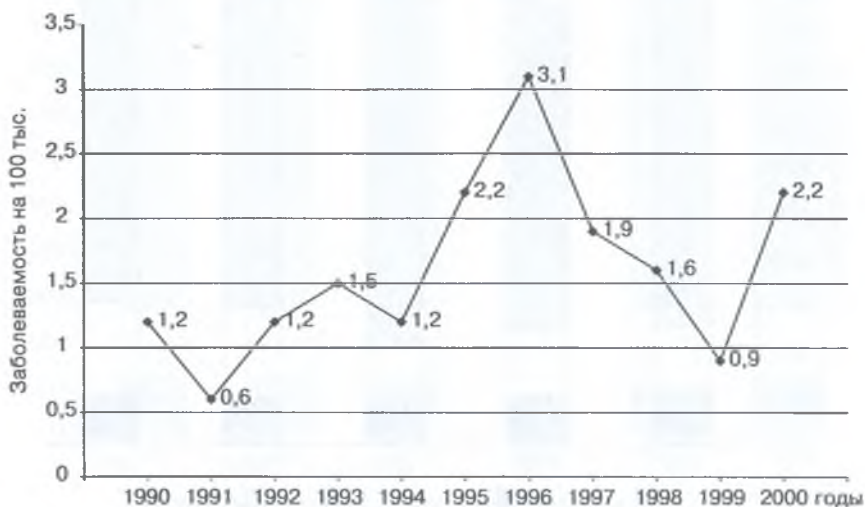


Рис. 2-52. Заболеваемость рассеянным склерозом населения Нижегородской обл. с 1990 по 2000 г.

татов принимали при  $p < 0,05$ . Результаты исследования были представлены в виде:

- таблиц, содержащих индивидуальные, демографические и социальные характеристики больных;
- графиков, отражающих заболеваемость и смертность (график заболеваемости представлен в качестве примера);
- текста (территория отнесена к зоне среднего риска по заболеванию, распространенность на конец 2002 года составила  $37,9^0/0000$ , а смертность —  $0,6^0/0000$ , отмечен высокий уровень стойкой инвалидизации работоспособного населения, представлено описание данных таблиц и графиков, дана оценка факторов риска, сделаны общие выводы).
- Назовите тип и этапы эпидемиологического исследования. Дайте его характеристику (дизайн).
- Опишите распределение заболеваемости рассеянным склерозом населения Нижегородской обл. с 1990 по 2000 год.
- Укажите возможные направления использования результатов проведенного эпидемиологического исследования.

**Задача 4.** Оцените представленный материал и дайте ответы на вопросы.

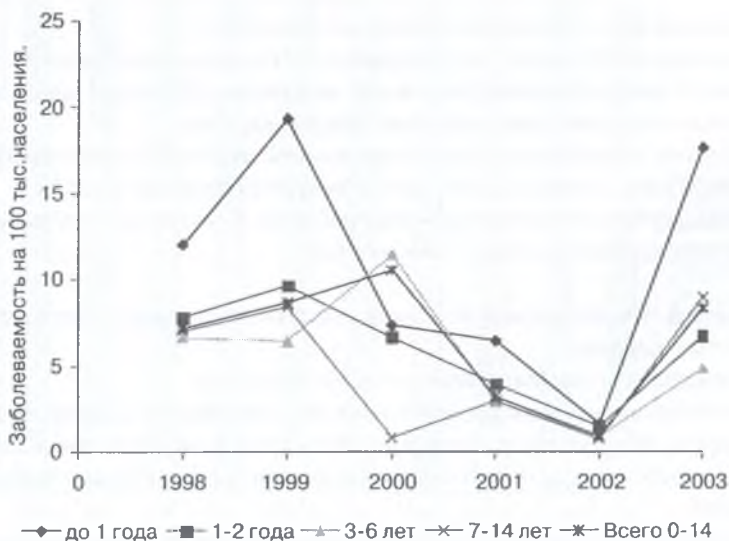


Рис. 2-53. Заболеваемость детского населения России корью с 1998 по 2003 г.

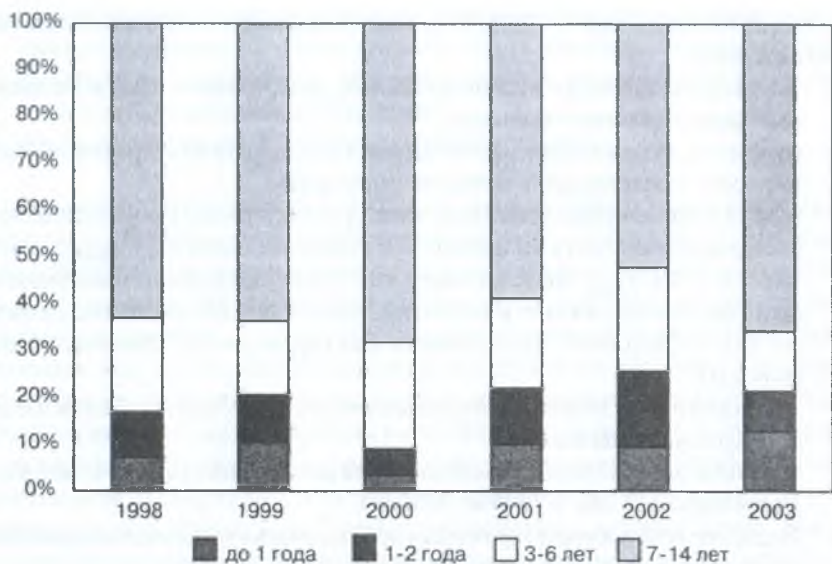


Рис. 2-54. Доля возрастных групп детского населения России, заболевших корью с 1998 по 2003 г.

- Назовите тип эпидемиологического исследования.
- Опишите особенности распределения заболеваемости корью по представленным графикам и выскажите гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данное распределение заболеваемости.
- Выделите возрастную группу с наибольшей эпидемиологической значимостью среди детского населения, обоснуйте сделанные выводы.
- Предложите пути решения данной проблемы. Какие дополнительные материалы необходимы для их обоснования?

**Задача 5.** Проанализируйте представленные данные в соответствии с пунктами задания

- Назовите тип эпидемиологического исследования.
- Опишите особенности распределения заболеваемости инфекциями, управляемыми средствами иммунопрофилактики, выскажите гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данное распределение заболеваемости.
- Сформулируйте основные проблемы иммунопрофилактики для этих инфекций, предложите пути их решения.



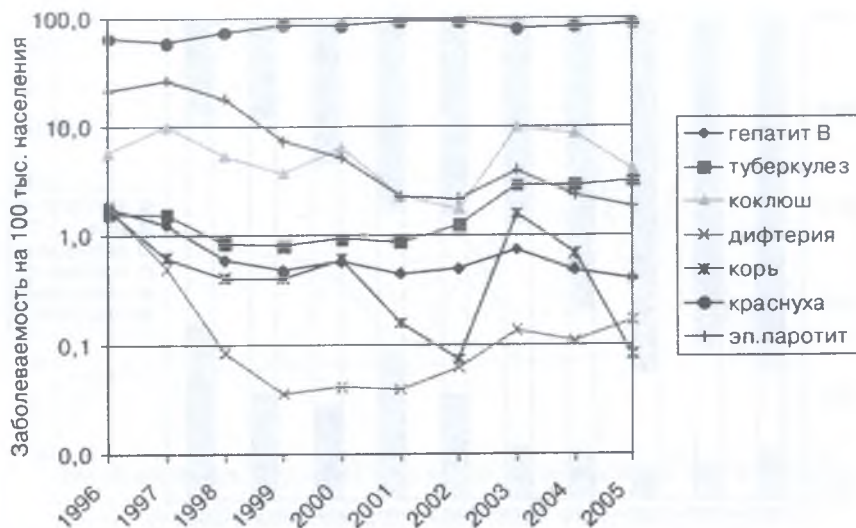


Рис. 2-55. Заболеваемость инфекциями, управляемыми средствами иммунопрофилактики среди детей в РФ с 1996 по 2005 г.

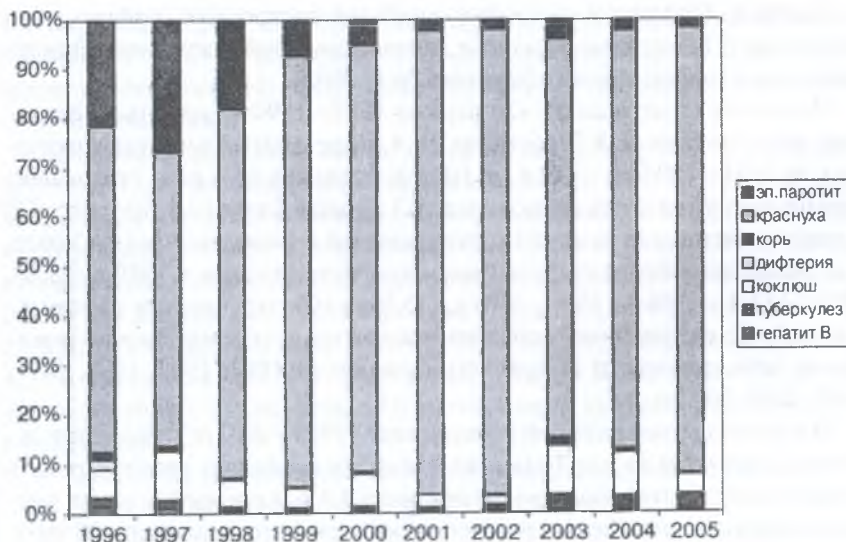


Рис. 2-56. Доля заболевших инфекциями, управляемыми средствами иммунопрофилактики среди детей в РФ с 1996 по 2005 г.

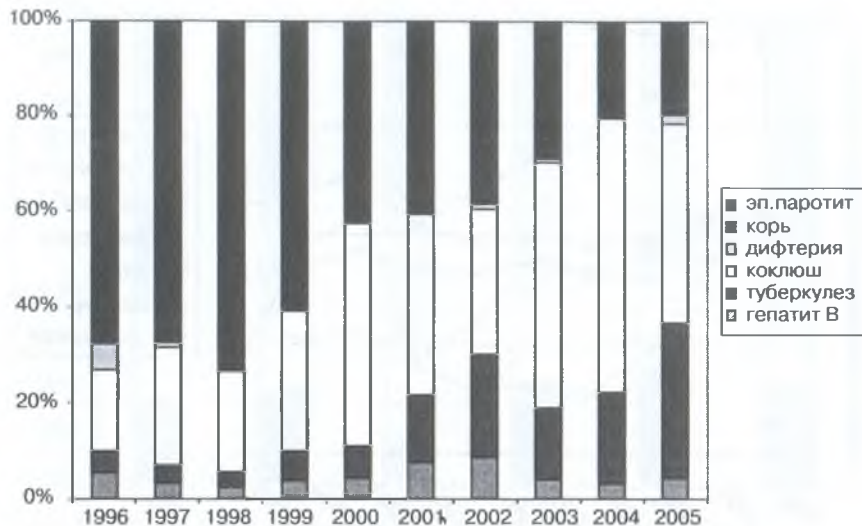


Рис. 2-57. Доля заболевших инфекциями, управляемыми средствами иммунопрофилактики (без краснухи) среди детей в РФ с 1996 по 2005 г.

**Задача 6.** Найдите и обоснуйте ошибки в построении графика и его описании. (По материалам статьи, представленной в журнале «Эпидемиология и инфекционные болезни» № 6, 2005).

Описание (сокращено). «За период 1982—1990 гг. средний показатель заболеваемости КЭ составил 10,4, а среднееголетний показатель за 1991—2000 гг. — 19,8 на 100 тыс. человек (в 4 раза превышает средне республиканский показатель). Эпидемический процесс КЭ характеризуется цикличностью с тенденцией к периодичности в 3 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 тыс. человек соответственно). По отношению к среднееголетнему уровню низкие показатели заболеваемости КЭ регистрировались в 1983, 1987, 1991, 1994, 1995, 2000, 2003 гг.

Изучение прямолинейной многолетней (1982—2002 гг.) 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 гг.)

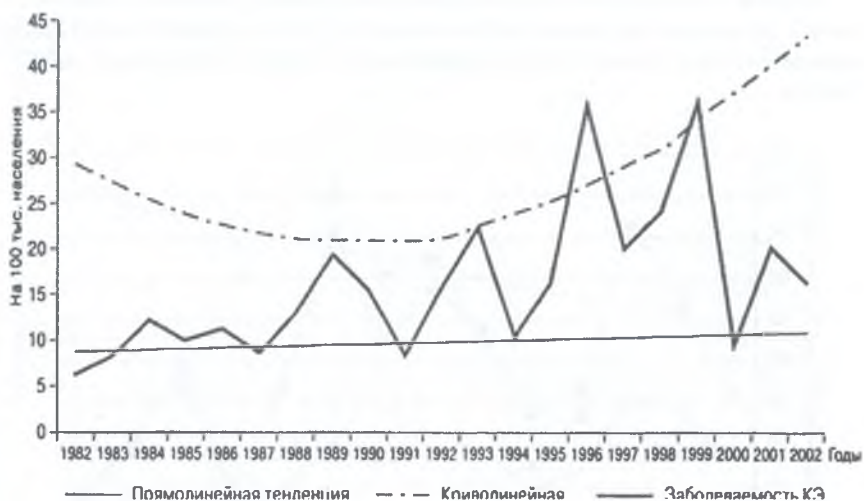


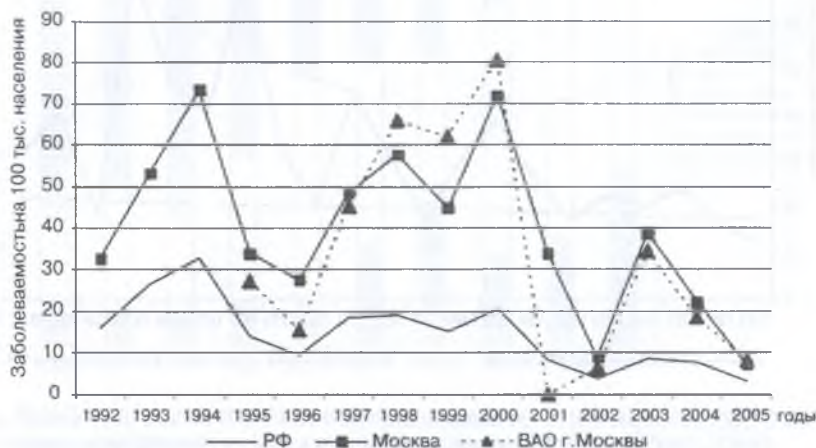
Рис. 2-58. Заболеваемость клещевым энцефалитом (КЭ) на юге Тюменской обл. (1982—2002) с расчетом прямой и криволинейной тенденций

выявили линию многолетней тенденции (см. рис. 2-58). При анализе заболеваемости КЭ с учетом длительно действующих факторов, формирующих криволинейную тенденцию, начиная с 1988 года прослеживается ее отчетливый рост.

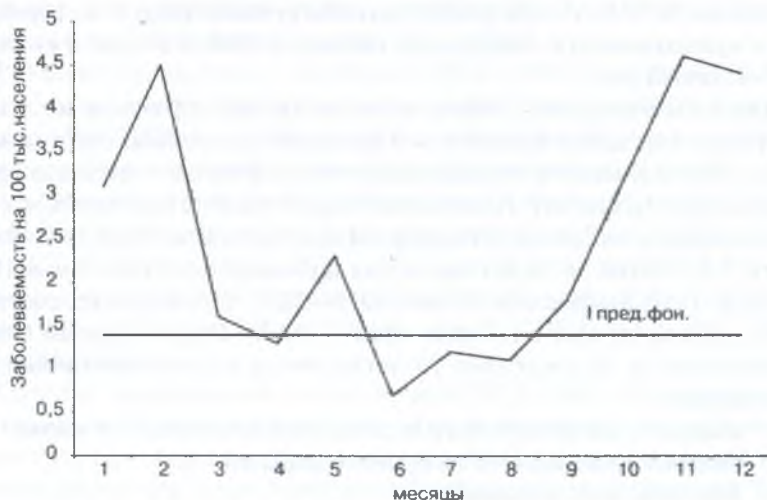
Далее мы определили, какое значение на формирование многолетней тенденции заболеваемости КЭ оказывают различные группы населения. При изучении интенсивности эпидемического процесса среди детей и взрослых на юге Тюменской области было установлено, что нет существенных различий показателей среднесуточной заболеваемости КЭ у детей до 14 лет, взрослых и совокупного населения ( $t < 2$ ,  $p < 0,05$ ). Темп прироста за 10 лет (1993—2002 г.) у взрослых составил 3,2%, у детей он был в 1,7 раза ниже — 1,8%. В том и другом случае заболеваемость за последнее 10-летие имела умеренную тенденцию к снижению».

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

**Задача 7.** Проанализируйте представленные графики в соответствии с пунктами задания и дайте описание заболеваемости коклюшем населения Восточного административного округа г. Москвы за 1992–2005 гг.



**Рис. 2-59.** Заболеваемость коклюшем населения России, Москвы и Восточного административного округа г. Москвы с 1992 по 2005 г.



**Рис. 2-60.** Внутригодовая динамика заболеваемости коклюшем населения Восточного административного округа г. Москвы за 1992–2005 гг. (медиана)

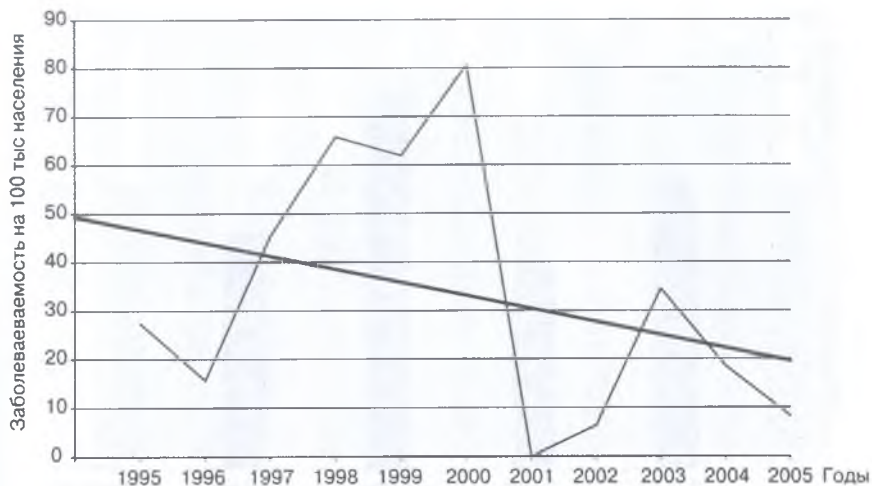


Рис. 2-61. Заболеваемость коклюшем населения Восточного административного округа г. Москвы с 1995 по 2005 г.

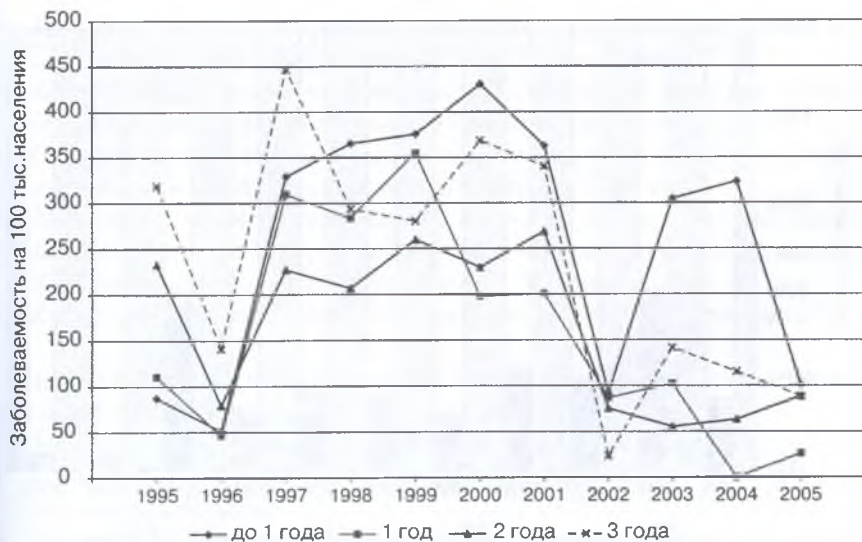


Рис. 2-62. Заболеваемость коклюшем детского населения Восточного административного округа г. Москвы с 1995 по 2005 г.

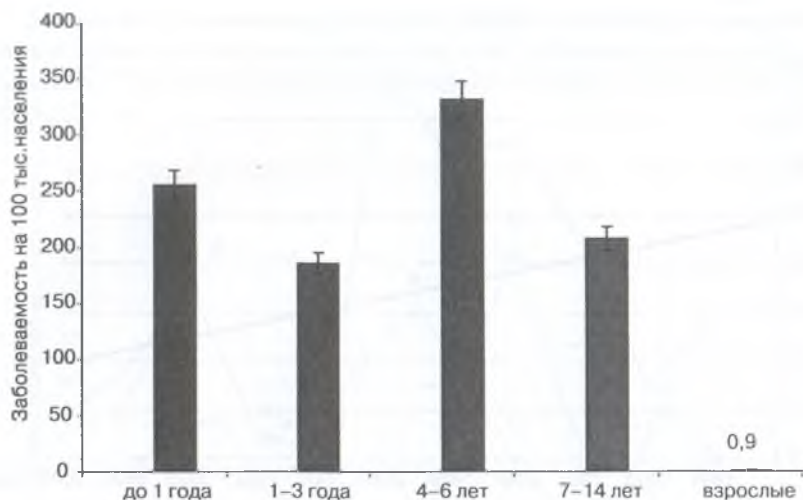


Рис. 2-63. Среднемноголетние показатели заболеваемости коклюшем в группах населения Восточного административного округа г. Москвы за 1995–2005 гг.

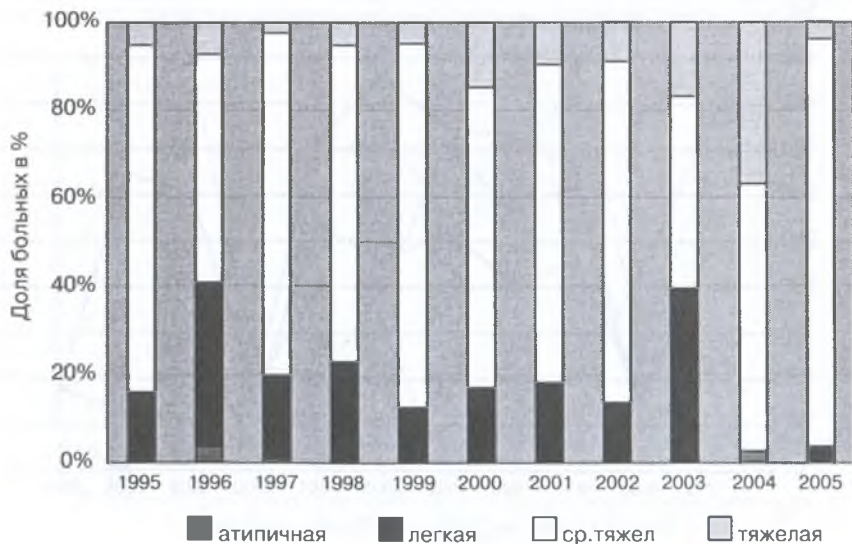


Рис. 2-64. Структура заболевших коклюшем детей первых трех лет жизни в Восточном административном округе г. Москвы по формам болезни с 1995 по 2005 г.

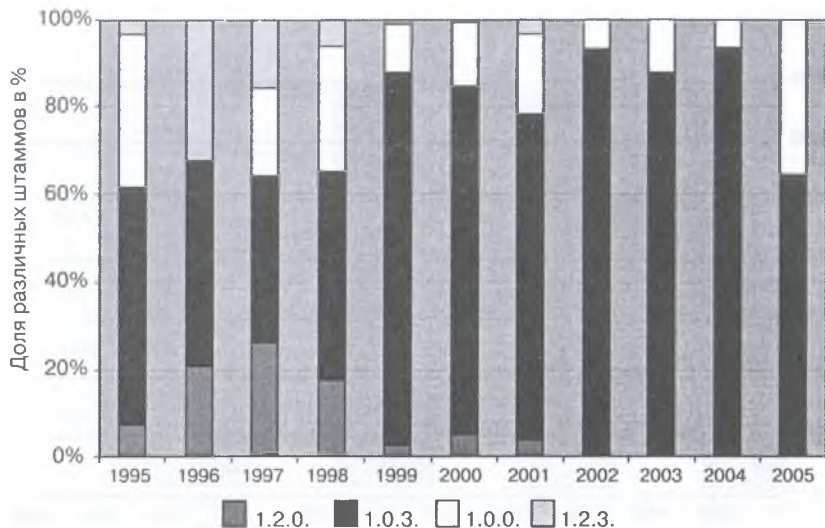


Рис. 2-65. Структура антигенной популяции возбудителя коклюша с 1995 по 2005 г.

- Как представляют результаты описательных эпидемиологических исследований? Какая информация приведена в данной задаче?
- Какие задачи ставят в описательных исследованиях? Какие из них можно решить по представленным данным о заболеваемости коклюшем?
- Опишите особенности распределения заболеваемости коклюшем населения в Восточного административного округа г. Москвы.
- Выскажите гипотезу (гипотезы) о факторах риска, обеспечивающих данные проявления заболеваемости коклюшем населения на территории Восточного административного округа г. Москвы.
- Какие дополнительные данные необходимы для уточнения гипотезы?

**Задача 8.** Проанализируйте представленные материалы и дайте ответы на поставленные вопросы

- Назовите тип эпидемиологического исследования.
- Какие задачи эпидемиологических исследований можно решить по представленным данным?
- Опишите особенности распределения показателей психической заболеваемости в Смоленской обл. в 1996—2005 гг.

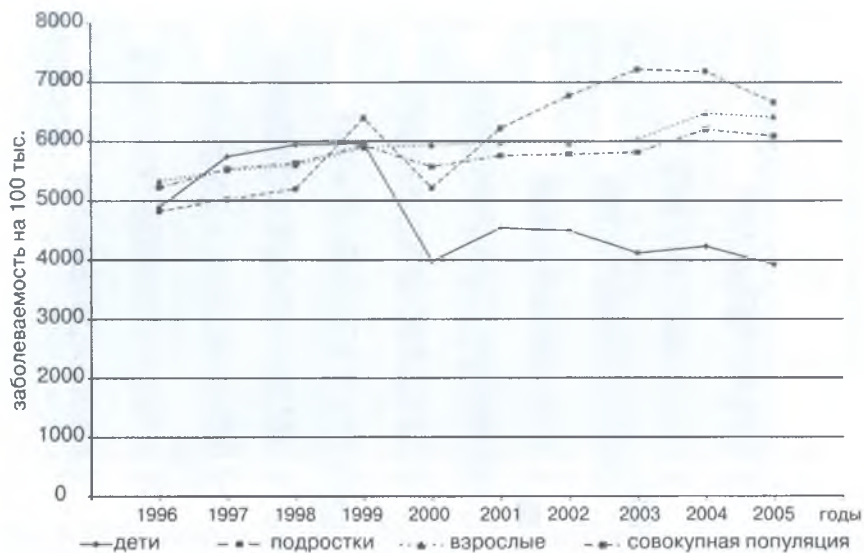


Рис. 2-66. Многолетняя динамика общей заболеваемости психическими болезнями (МКБ-10) в Смоленской обл. в 1996—2005 гг.

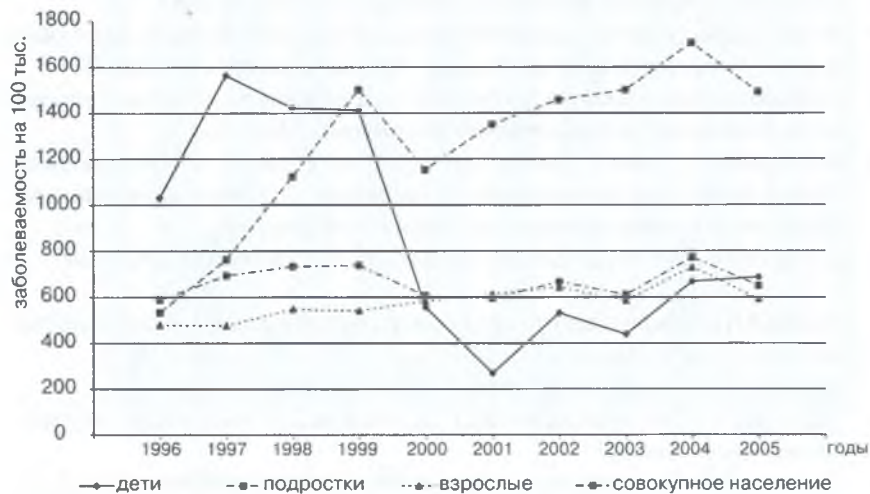


Рис. 2-67. Многолетняя динамика первичной заболеваемости психическими болезнями (МКБ-10) в Смоленской обл. в 1996—2005 гг.



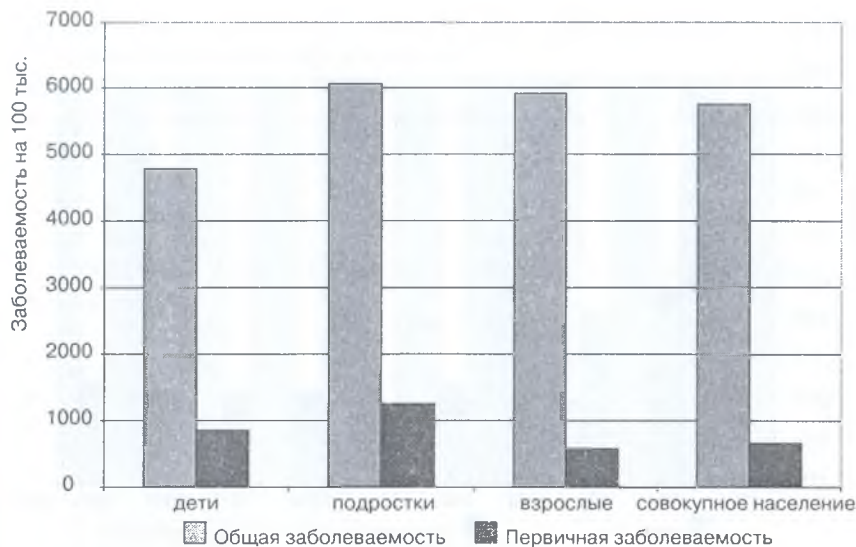


Рис. 2-68. Среднегодовые показатели заболеваемости психическими болезнями (МКБ-10) в Смоленской обл. в 1996—2005 гг.

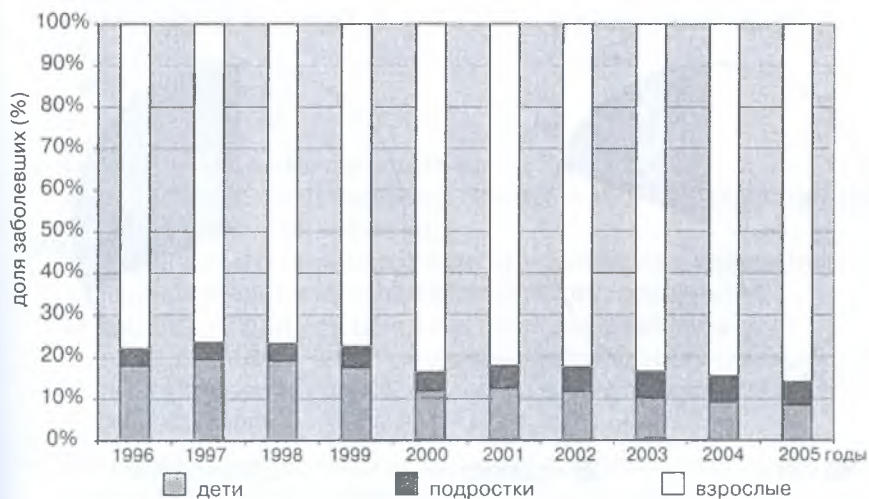


Рис. 2-69. Структура больных психическими болезнями (МКБ-10) в Смоленской обл. в 1996—2005 гг.

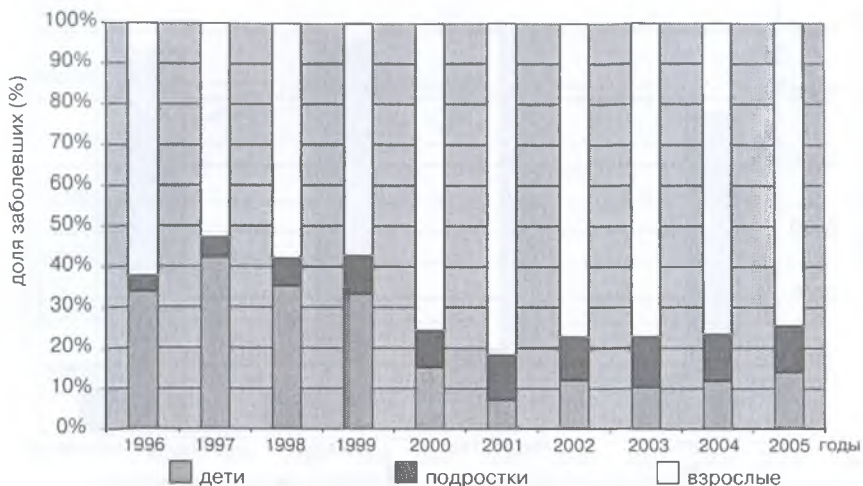


Рис. 2-70. Структура впервые заболевших психическими болезнями (МКБ-10) в Смоленской обл. в 1996—2005 гг.



Рис. 2-71. Структура больных и впервые заболевших психическими болезнями (МКБ-10) в Смоленской обл. в среднем за 1996—2005 гг.

- *Выскажите гипотезу (гипотезы) о факторах риска, обеспечивающих данные проявления заболеваемости.*
- *Какие данные необходимы для уточнения гипотезы?*
- *Для каких целей в практике здравоохранения могут быть использованы полученные результаты исследования?*

### **Итоговый контроль знаний**

1. Установите соответствие между терминами и их значениями.

• *Термины:*

- 1) наблюдение;
- 2) описание.

• *Значения:*

- а) внимательно следить;
- б) изобразить, рассказать в устной или письменной форме;
- в) изучать, исследовать;
- г) осуществлять надзор;
- д) изложить сведения, охарактеризовать.

*Выберите один или несколько ответов*

2. Описательное эпидемиологическое исследование может быть:

- а) сплошным;
- б) рутинным;
- в) научным;
- г) проспективным;
- д) динамическим.

3. Описать заболеваемость — значит:

- а) выявить распространенность болезни и дать характеристику эпидемиологической ситуации;
- б) выявить время наибольшего риска заболевания и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий;
- в) выявить территории риска и степень риска заболевания;
- г) выявить группы и (или) коллективы наибольшего риска заболевания;
- д) выявить факторы риска, обеспечивающие данное распределение заболеваемости.

4. Для ранжирования нескольких социально-возрастных групп населения по степени риска заболеть в следующем году предпочтительнее использовать:

- а) среднеарифметические годовые интенсивные показатели за 10 лет;
- б) медианные годовые интенсивные показатели за 10 лет;

- в) среднеарифметические годовые экстенсивные показатели за 10 лет;
  - г) прогностические годовые интенсивные показатели;
  - д) 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 г. 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 г. 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 в г. В за последние 10 лет предполагает выявление:
- а) направленности тенденций заболеваемости в группах детей и взрослых, их участие в формировании общей тенденции;
  - б) характера распределения годовых показателей заболеваемости в группах детей и взрослых;
  - в) среднемноголетних показателей заболеваемости в обеих группах;
  - г) корреляционной связи между теоретическими показателями заболеваемости и фактором риска в эпидемиологически значимой группе.
11. В описательных исследованиях гипотезу о факторах риска:
- а) не формулируют;
  - б) формулируют;
  - в) проверяют;
  - г) доказывают.
12. Результаты описательных эпидемиологических исследований представляются в виде:
- а) таблиц;
  - б) графиков;
  - в) текста;
  - г) только текста;
  - ♦ в любом виде, по желанию автора.
13. Выбор статистических методов в описательной эпидемиологии определен:
- а) личным предпочтением исследователя;
  - б) случайным выбором;
  - в) характером распределения заболеваемости;
  - г) советом коллег;
  - д) частотой их использования.

*Ответьте на следующие вопросы.*

1. Дайте определение дескриптивным эпидемиологическим исследованиям, назовите синонимы.
2. Сформулируйте цели описательных эпидемиологических исследований.
3. Назовите виды диаграмм, используемых для представления данных описательного эпидемиологического исследования. Перечислите их преимущества и недостатки.
4. Назовите методы специально организованных эпидемиологических исследований, применяемых для описания распространенности болезней.
5. Оцените преимущества и недостатки методов оценки проблем профилактики по данным официальной статистики и специально организованных эпидемиологических исследований.
6. Назовите критерии оценки значимости отдельных групп и нозологических форм болезней.
7. Дайте определения понятий «эпидемиологическая значимость болезней», «социальная значимость болезней», «экономическая значимость болезней».
8. Объясните цель и смысл сводки и группировки эпидемиологических данных. Назовите группировочные признаки.
9. Дайте характеристику методов формальной логики, используемых при формулировании гипотез.
10. Назовите возможные ошибки описательных эпидемиологических исследований.

## Глава 3

### **Аналитические 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.

**В результате изучения темы 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;
- ретроспективный эпидемиологический анализ: общие понятия;
- случайные и систематические ошибки в аналитических исследованиях.

**В результате изучения темы 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.

## 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.
7. Достоинства и недостатки когортных исследований.
8. Организация исследований случай—контроль:
9. Эпидемиологический смысл вероятности воздействия изучаемой причины, шансов и показателя отношения шансов.
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. Место ретроспективного эпидемиологического анализа в работе врача-эпидемиолога санитарной службы.

### Контроль самоподготовки

Выполнить 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); выполнить предложенные задачи.



**Задача 1.** По табл. 3-1 дать сравнительную характеристику трех представленных исследований (при соответствии признака исследованию в ячейке предлагается поставить знак «+», в противном случае — «-»).

**Таблица 3-1. Соответствие ряда признаков аналитическим исследованиям**

Признак	Когортное исследование	Исследование случай-контроль	Поперечно-проведенное исследование
1	2	3	4
Сравнительно невысокие денежные затраты на исследование			
Позволяют определять редко встречающиеся причины			
Исследование может быть ретроспективным			
Относят к экспериментальному исследованию			
Большая продолжительность исследования			
Специалист, зная о принадлежности пациента к основной или контрольной группе, может исказить результаты своей работы в угоду изучаемой гипотезы			
Факт воздействия определенной причины оценивают по памяти участника исследования			
Возможность определить несколько факторов риска конкретного заболевания			
По классификации относят к наблюдательным исследованиям			
Рассчитывают показатель превалентности			
Непродолжительное время проведения исследования			

Продолжение табл. 3-1

1	2	3	4
Ошибочные суждения о последовательности событий во времени (что есть причина, а что следствие)			
Рассчитывают показатель отношения шансов			
Описывает клиническую картину заболеваемости с одновременной регистрацией факта воздействия изучаемой причины			
Оценка достоверности различия показателей			
Поиск причинно-следственной связи от следствия к причине			
Рассчитывают атрибутивный риск			
Возможность изучать причины редко встречающихся заболеваний			
Позволяют одновременно выявлять несколько факторов риска одного или нескольких заболеваний			
Рассчитывают показатель инцидентности			
Трудно изучать коротко протекающие заболевания			
Высокая стоимость исследования			
Систематическая ошибка, связанная с ошибками воспоминания у пациентов			
Рассчитывают этиологическую долю			
Исследование может быть проспективным			
Участники контрольной группы — относительно здоровые люди			

Окончание табл. 3-1

1	2	3	4
Исследование относят к продольному			
Возможность получить достоверную информации об этиологии изучаемой болезни			
Поиск причинно-следственной связи от причины к следствию			
Относят к контролируемому исследованию			
Исследования могут быть выборочными			
Рассчитывают относительный риск			

**Задача 2.** Заполнить табл. 3-2 на основе данных, приведенных в табл. 3-3, сделать соответствующие выводы.

**Таблица 3-2.** Показатели, рассчитанные на основе данных когортного исследования

Показатели	Группы сравнения	
	Группа F+	Группа F-
Инцидентность в группах		
Атрибутивный риск		
Относительный риск		
Этиологическая доля		
Отношение шансов		

**Таблица 3-3.** Число новых случаев артериальной гипертонии в городе М. среди женщин 20—69 лет при наличии или отсутствия 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 аналитические исследования необходимы для выявления количественной оценки причин возникновения и распространения болезней различной этиологии. Результаты данных исследований используют при разработке профилактических мероприятий, направленных на устранение или уменьшение степени воздействия факторов, приводящих к болезни или другим исходам.

Аналитические исследования внесли весомый вклад в развитие современной медицинской науки и практики, определив ведущие факторы риска развития многих заболеваний. Например, была установлена связь между раком легких и курением табака, более высокий показатель встречаемости инсульта головного мозга среди лиц, страдающих гипертонией, прямая связь между краснухой беременных и врожденными уродствами у детей, причинная связь между артериальной гипертензией, курением и повышенным содержанием холестерина в крови и ишемической болезни сердца и т. д.



Рис. 3-1. Наблюдательные аналитические исследования

Аналитические исследования входят в группу наблюдательных исследований (рис. 3-1), главное условие проведения которых — невмешательство в естественное течение процессов возникновения и распространения заболеваний (в отличие от экспериментальных исследований).

На этапе организации любого научного исследования формируется рабочая гипотеза, что подразумевает предвосхищение результата, ради которого данное исследование организовано. В аналитических исследованиях рабочая гипотеза подразумевает отличие опытной группы от контрольной, т. е. предполагается, что изучаемый фактор имеет причинно-следственную связь с изучаемым исходом воздействия, например, болезнью. Существует альтернатива рабочей гипотезе — нулевая гипотеза, которую в ходе исследования специалисты опровергают. Согласно нулевой гипотезе изучаемые группы людей не отличаются друг от друга или отличия между ними статистически недостоверны, а предполагаемый фактор риска или этиологический фактор таковым не является.

Уиллиам 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. 3-2).



Рис. 3-2. Гипотеза наличия причинно-следственной связи между причиной и следствием

Окончательный результат аналитического исследования — определение причины или вероятности существования данной причины при известном следствии.

### *Причины и следствия*

Дэвид Юм (1711—1776), шотландский философ, 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, она — необходимое условие его возникновения. Однако в медицине известны случаи, когда действие какого-либо болезнетворного фактора не всегда приводит к возникновению заболевания.

Причинная зависимость болезни (заболеваемости) от каких-либо факторов различается. Поэтому кроме термина «причина» используют такие термины как: «необходимые причины», «достаточные причины», «составляющие причины», «дополнительные причины» и «факторы риска» («причинные факторы»).

Необходимой считают причину (одну или несколько), если при ее отсутствии невозможно возникновение и (или) распространение болезни. Так, в этиологии инфекционных болезней необходимы возбудители. Например, без заражения вирусом гриппа невозможно возникновение отдельных случаев гриппа. В то же время эпидемия гриппа не возникнет при отсутствии необходимого числа восприимчивых лиц.

Достаточным называют комплекс тех причин, в присутствии которых неизбежно происходит возникновение и (или) распространение болезни. Редко достаточные причины бывают единичными. Например, считают, что заражение человека вирусом бешенства при отсутствии экстренной иммунизации неминуемо приведет к заболеванию бешенством и смерти больного.

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

На первый взгляд менее сложен комплекс причин распространения инфекционных болезней. Например, 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? Ответ — нет, поскольку каждая необходимая причина представляет лишь потенциальную опасность. Для реального процесса распространения инфекций необходимо не просто наличие трех указанных необходимых причин, но обязательно и неразрывная их связь, которая, в большинстве случаев, осуществляется за счет социальных факторов. Социальные факторы, превращая потенциальную опасность необходимых причин в реальную, способны как резко ухудшить эпидемическую обстановку, так и снизить заболеваемость до минимальных значений.

Таким образом, комплекс достаточных причин распространения антропонозов не ограничивается только набором источника инфекции, механизма передачи и восприимчивого коллектива. В него обязательно входят необходимые социальные, иногда природно-климатические факторы, обеспечивающие неразрывную связь необходимых причин.

Именно активность социальных факторов в комплексе достаточной причины определяет интенсивность распространения антропонозов.

Для объяснения причинности создано несколько ее моделей, т. е. намеренно упрощенных представлений о причинно-следственных связях факторов и болезни. Одна из таких моделей (Ротман К. Дж., 1976) представлена рис. 3-3.



Рис. 3.3 Структура причин гипотетического заболевания (Rothman KJ 1976)

Схема Ротмана наглядно демонстрирует, что возникновение и распространение какой-либо болезни связано с влиянием многих причин. При этом некоторые составляющие относятся к необходимым причинам, а различные сочетания составляющих образуют разные достаточные причины.

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

Каждая причина формирует соответствующую часть заболеваемости, которую называют *этиологической долей* (EF) Этиологическая доля — это удельный вес (доля) тех случаев болезни, которые могли бы быть предотвращены при отсутствии влияния фактора риска.

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

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

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

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

### **Наблюдательные аналитические эпидемиологические исследования**

Главное достоинство таких исследований — простота проведения. Это связано с тем, что в них обычно используют официальные данные регистрации заболеваний и их исходов и официальную информацию о вероятных факторах риска. Например, данные о состоянии внешней среды, об 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 (одномоментное) исследования.

Дополнительные варианты аналитических исследований:

- экологические (корреляционные) исследования;
- ретроспективный эпидемиологический анализ (этот термин и определяемые им действия — особенность отечественной эпидемиологии).

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 численным составом 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. 3-4).



**Рис. 3-4.** 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. Такие когортные исследования называют проспективными (параллельными) когортными исследованиями;
- смешанные данные (проспективные и ретроспективные) — 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. 3-5).

На первом этапе определяют популяцию людей, в отношении которых планируется проводить исследование, т.е. выделяют так называемую генеральную совокупность. Данное действие осуществляют с учетом признаков включения и исключения из исследования. Например, цель исследования — установить взаимосвязь между беременностью и гипертонической болезнью у рожавших женщин г. 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 потенци-



Рис. 3-5 Алгоритм когортного исследования с одним фактором риска и одной болезнью

альных участниц, которые 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 наследственный анамнез и т. д. 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 и т. д.

Количественной репрезентативности выборки достигают путем отбора необходимого числа участников. Возникает справедливый вопрос: «Сколько необходимо единиц наблюдения для того, чтобы выборка была количественно репрезентативна?».

Предположим, существует необходимость рассчитать вероятность выпадения «орла» и «решки» при подкидывании монеты. Простота опыта

состоит в том, что уже известен результат — 50 % на 50 %, который поможет оценить правильность проведения исследования. 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, в случае с монеткой, известное соотношение 50 на 50. Такое положение дел описывает закон больших чисел.

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.

В результате формирования когорты в исследовании появляется группа относительно здоровых людей. Это составляет важное условие исследования. Примерно половина участников, составляющих когорты, подвержены действию фактора риска, на другую часть выборки фактор риска не действует.

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).

В конце периода наблюдения участников исследования делят на четыре группы: группа a — заболевшие, на которых воздействовал фактор риска, группа b — здоровые, на которых фактор риска также действовал, группа c — заболевшие из контрольной группы и группа d — здоровые люди, на которых фактор риска действие не оказывал.

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.

Примером такого исследования может послужить выявление причинно-следственной связи между курением и заболеваниями, связанными с данным фактором риска (стоматиты, хронические бронхиты, коронарные тромбозы, рак легких и т.д.). 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. 3-6).

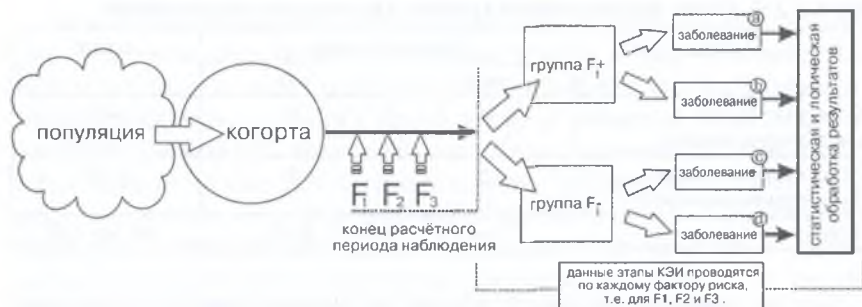


Рис. 3-6. Алгоритм когортного исследования с тремя факторами риска и одной болезнью

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

Четвертый алгоритм — самый универсальный, т. к. такое когортное исследование направлено на выявление нескольких факторов риска при нескольких нозологиях. Пример: 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 — в основной и контрольной. В дальнейшем проводят расчет ряда показателей для установления статистически достоверной связи между причиной (фактором риска) и следствием (заболеванием). Для начала полученные результаты группируются в четырехпольной таблице (таблица «2 на 2», таблица сопряженности), представленной на табл. 3-4.

**Таблица 3-4. 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

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 отсутствия фактора риска, incidence, risk factor group — RF). Данный показатель указывает на частоту возникновения новых слу-

чаев болезни в основной и контрольной группе. Следует помнить, что все случаи в когортном исследовании являются новыми не зависимо от характера используемой информации (ретроспективные или проспективные), т. к. изначально в исследовании участвуют относительно здоровые люди. Расчет проводят по следующим формулам.

Инцидентность в основной группе ( $RF^+$ ):

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

Инцидентность в контрольной группе ( $RF^-$ ):

$$RF^- = \frac{c}{c+d} \times 10^n,$$

(в этих и других формулах:  $10^n$  — размерность показателя).

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 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, т. к. 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 заболеть каждого лица, входящего в группу риска. Для расчета показателя инцидентности человек-время используется следующая формула, представленная в общем виде:

$$PtR = \frac{a}{\sum T} \times R,$$

где  $a$  — выявленные случаи болезни в группе наблюдения;

$T$  — время пребывания участника в исследовании (чаще всего измеряется в годах), для каждого участника данный показатель будет индивидуален;

$R$  — размерность ( $10^N$ ).

### Относительный риск

Относительный риск (relative risk — RR). Значение относительного риска используется для оценки наличия связи между фактором риска и возникновением болезни. При относительном риске равном единице (RR=1) связь между фактором и болезнью отсутствует.

Ситуация, при которой относительный риск больше единицы (RR >1), указывает на то, что инцидентность в основной группе больше, чем в основной, т. е. 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 экспонированных лиц ниже, чем у тех, на кого изучаемый фактор не воздействовал, следовательно, данный фактор, вероятно, оказывает благоприятное воздействие на здоровье (защитный фактор).

Расчет относительного риска проводят по формулам

$$PR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

или

$$PR = \frac{RF^+}{RF^-}.$$

### Атрибутивный риск

Синонимичные понятия — разница рисков, абсолютная разность рисков, добавочный риск, attributable risk. Особую значимость для здравоохранения имеет показатель, именуемый атрибутивным (добавочным) риском для популяции, или популяционным атрибутивным (добавочным) риском (population attributable risk-ARP).

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 дополнительна и не единственна. В свою очередь этиологический фактор и другие неизвестные исследователям дополнительные причины (факторы риска) присутствуют и в основной, и контрольной группе. Для того чтобы определить количество случаев болезни в основной группе, связанных с изучаемым фактором риска (дополнительной причиной), необходимо исключить случаи, предположительно связан-



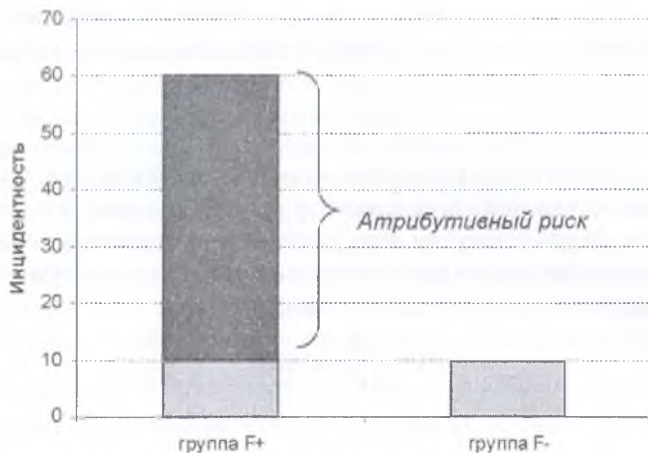


Рис. 3-7. Атрибутивный риск в основной группе.

ные с другими факторами. Так как в контрольной группе отсутствует изучаемый фактор риска, значит, все случаи болезни в данной группе связаны с другими факторами риска (рис. 3-7).

Можно предположить, что эти же факторы с такой же частотой вызывают заболевания и в основной группе, т. к. их пагубное воздействие никто не исключал. Это происходит зачастую по причине их неизвестности или из-за неправильной организации исследования. Разница между инцидентностью в опытной группе и контрольной определяет число больных при воздействии изучаемого фактора риска.

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

$$AR = \left( \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} \right)$$

или

$$AR = RF^+ - RF^-.$$

Атрибутивный риск для популяции отражает избыточную, возможно предотвратимую заболеваемость, которую связывают с действием определенного фактора. Именно поэтому знание ARP помогает орга-

нам здравоохранения определить приоритетные направления профилактики болезней и наиболее эффективно использовать имеющиеся ресурсы.

#### Этиологическая доля

Этиологическая доля (доля добавочного риска, attributable fraction — AF, EF). Данный показатель содержит ту же информацию, что и атрибутивный риск. Этиологическая доля указывает на удельный вес случаев заболевания от изучаемого фактора риска в общем количестве больных основной группы. Расчет проводят по формулам

$$EF = \frac{AR}{RF^+} \times 100\%$$

или

$$EF = \frac{RR - 1}{RR} \times 100\%.$$

#### Добавочный популяционный риск

Данный показатель является аналогом этиологической доли, рассчитанным не для выборки (когорты), а для генеральной совокупности. Добавочный популяционный риск (population attributable risk, PAR) необходим для оценки риска возникновения предполагаемого исхода (болезни) при воздействии изучаемого фактора на популяцию.

Формула расчета

$$PAR = \frac{AR}{I_p} \times 100\%,$$

где AR — добавочный (атрибутивный) риск;

$I_p$  — инцидентность в популяции в одной размерности с AR.

#### Отношение шансов

Отношение шансов (odds ratio — OR). Данный показатель указывает во сколько раз шанс заболеть в основной группе, больше шанса заболеть в контрольной группе.

Расчет отношения шансов:

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

### Вероятность и шансы

Вероятность, используемая для выражения различных показателей, соответствует доле лиц обладающих некоторой характеристикой в определенной группе, например, возникновением болезни. 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 того, что событие произойдет к вероятности того, что оно не произойдет). Шансы и вероятность отражают одну и ту же информацию, но по-разному ее выражают. Одно может быть легко преобразовано в другое с помощью двух простых формул:

Шансы события = (вероятность события) / ( $1 -$  вероятность события),

Вероятность события = (шансы события) /  $1 +$  шансы события.

Формула расчета отношения шансов для таблицы «2×2»:

$$OR = \frac{(a \times d)}{(b \times c)}$$

Отношение шансов оценивают так же, как и относительный риск.

Величина отношения шансов равной единицы ( $OR=1$ ) 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 пагубным действием изучаемого фактора.

В когортных исследованиях показатель отношение шансов — альтернатива относительному риску. Поэтому допустимо их равноценное использование.

Следующий обязательный этап статистической обработки в когортных исследованиях — оценка достоверности различий. Для этого рассчитывают доверительные интервалы для показателей инцидентности, абсолютного риска, относительного риска, отношения шансов. Могут быть использованы критерий Пирсона (хи-квадрат) или точный критерий Фишера.

### Недостатки когортных исследований

Когортные исследования, как и любое другое исследование, имеет сильные и слабые стороны, определяющие область применения данных исследований. Известны ситуации, при которых когортные исследова-

ния 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, Фрамингемское 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 выявлять редко встречающиеся причины.
- Возможность одновременно выявлять несколько факторов риска одного или нескольких заболеваний.
- Достаточно высокая достоверность выводов, связанная с тем, что 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.).

#### 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. 3-8).



**Рис. 3-8.** 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.

Данный вид исследования можно проводить как предварительное изучение причинно-следственных связей между предполагаемым фактором риска и конкретным заболеванием. В дальнейшем данная проблематика может быть изучена в когортных исследованиях.

#### Этапы проведения исследования случай—контроль

Исследование случай—контроль (рис. 3-9), как и когортное исследование, начинают с определения генеральной совокупности, т. е. той части популяции, в отношении которой будут проводить исследование. Учитываются критерии включения и исключения, утвержденные на подготовительном этапе исследования. Здесь можно учитывать такие индивидуальные характеристики потенциальных участников, как пол, возраст, принадлежность к расе, место работы, вредные привычки и т. д. Немаловажна 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



Рис. 3-9. Алгоритм выборочного исследования случай-контроль

нет изучаемой болезни. В итоге выборка в когортных исследованиях наполовину состоит из больных, а другая половина представлена условно здоровыми участниками.

Один из способов формирования основной и контрольной групп — метод подбора 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: наличие или отсутствие 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 (четырёхпольная таблица) (табл. 3-5). Этап деления основной и контрольной группы на подгруппы (a F+, b F-, c F+ и d F-) можно повторять столько раз, сколько факторов риска было выявлено в результате изучения архивных данных.

По правилу построения таблиц в строках таблицы указывают подлежащие (группы): основная — лица с изучаемой болезнью, контрольная — относительно здоровые люди. В столбцы заносят критерии, по которым проводят сравнение групп участников (наличие или отсутствие воздействия фактора риска).

Завершающий этап исследования — статистический и логический анализ полученных данных и формулирование выводов.

## Статистическая обработка полученных данных в исследованиях случай—контроль

Таблица 3-5. 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

Поскольку в исследованиях случай—контроль невозможно рассчитать показатели инцидентности и относительного риска, выраженность причинной ассоциации в исследованиях случай—контроль определяют различиями частоты 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, т. е.  $a/(a+b)$  — для основной группы (случаи), и  $c/(c+d)$  — для контрольной группы. Рассчитанная частота воздействия отражает значение вероятности воздействия изучаемого фактора в сравниваемых группах. Дальнейшие расчеты отношения шансов проводят по алгоритмам, рассмотренных на примере когортных исследований.

Упрощенная формула расчета отношения шансов такова:

$$OR = \frac{(a \times d)}{(b \times c)}$$

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 отсутствия 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

$$EF = \frac{OR - 1}{OR} \times 100\%.$$

В этой ситуации показатель указывает на удельный вес числа случаев воздействия искомого фактора риска, приводящего к изучаемой болезни.

Оценку достоверности различий результатов исследования случай—контроль в сравниваемых группах проводят с помощью критериев, используемых в когортных исследованиях: рассчитывают доверительные интервалы для критерия Пирсона (хи-квадрат) или точного критерия Фишера.

#### Достоинства и недостатки исследований случай—контроль

Положительные аспекты исследования случай—контроль — возможность их проведения независимо от распространенности изучаемой болезни. Сравнительно небольшие затраты времени, сил и средств необходимы для создания основной группы больных (даже 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 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.

Данное исследование выполняют в определенный момент, однако собранные факты могут касаться событий в прошлом (например, изучение амбулаторных карт пациентов с целью изучения того, как часто измеряли артериальное давление (АД) за последние 6 лет). В рамках поперечного исследования оценивают распространенность (превалентность) случаев болезни и распространенность факторов риска, а также оценивают их сочетание.

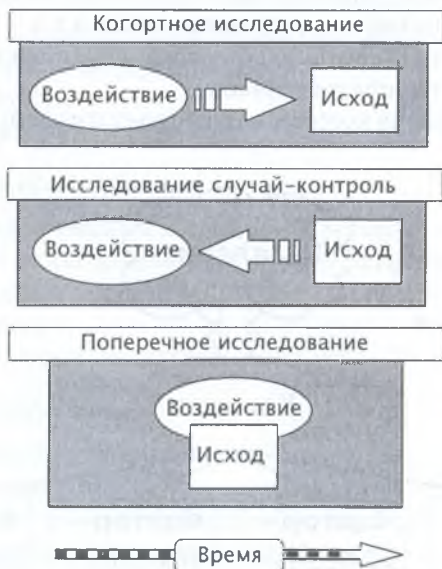


Рис. 3-10. Сравнительная характеристика трех аналитических исследований: когортного, случай—контроль и поперечного

На рис. 3-10 представлена сравнительная характеристика исследования случай—контроль, когортного исследования и поперечно-проведенного исследования. В отличие от когортного исследования и исследования случай—контроль (т.е. продольными исследованиями), поперечно-проведенное исследование — поперечное относительно оси времени (факторы риска и болезни изучают одновременно).

### Этапы проведения поперечного исследования

- Формирование выборки (когорты) из генеральной совокупности с учетом признаков включения и исключения (рис. 3-11). Выборка должна быть качественно и количественно репрезентативной.
- Сбор информации о распространенности фактора риска и болезни. Каждый участник исследования проходит медицинское обследование с использованием физикального осмотра, лабораторных тестов и необходимых методов функциональной диагностики. О воздействии факторов риска специалисты чаще всего узнают от самих пациентов, полагаясь на их память и осведомленность. 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:
  - ◇ больные люди, на которых воздействует изучаемый фактор;



Рис. 3-11. Алгоритм проведения поперечных исследований

- ◇ больные люди, на которых не действует предполагаемый фактор риска;
- ◇ группа здоровых участников, у которых определено воздействие изучаемого фактора;
- ◇ группа 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 и 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 А — число всех больных участников исследования, при однократном выявлении — показатель PRM, при многократном — PR;

N — численность выборки (когорты);

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, т. к. 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, наоборот, женщины с артритом проявляли низкую физическую активность, из-за чего у них накопилась избыточная масса тела? На эти вопросы получить ответы в поперечно-проведенных исследованиях невозможно! Данное тип исследования непригоден для анализа прогноза, т. к. 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 того, что у лиц с аналогичными характеристиками такое же событие произойдет в будущем.

**Экологические исследования**

Экологические (корреляционные) исследования — вид эпидемиологических исследований, при которых изучают показатели воздействия неблагоприятных факторов и их последствия.

В когортных исследованиях и исследованиях случай—контроль объект наблюдения — популяция (совокупность единиц наблюдения). На каждого человека составляют регистрационный документ, содержащий различные учетные признаки, в том числе и факториальные.

В экологическом исследовании объект наблюдения также составляет население (популяция), 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 можно рассматривать по отношению друг к другу как основные и контрольные. Заболеваемость всего населения данной территории в данное время (экспонированные) сравнивают с заболеваемостью

мостью того же населения в другое время и (или) заболеваемостью населения других территорий (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 тот тип ошибок, при котором корреляция между показателями, выявленная на основе исследований групп населения, необязательно 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 сравнительно несложен. 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.

### **Ретроспективный эпидемиологический анализ**

Термином «ретроспективный эпидемиологический анализ» чаще всего обозначают проводимый эпидемиологами по итогам года анализ заболеваемости инфекционными болезнями. Ретроспективный эпидемиологический анализ соответствует экологическому исследованию и по объекту наблюдения, и по характеру изучаемой информации. Основное отличие состоит в том, что ретроспективный эпидемиологический анализ — составная часть обязательной рутинной работы эпидемиолога.

Цель ретроспективного эпидемиологического анализа — получение информации, необходимой для планирования противоэпидемического обслуживания населения. Аналитический этап ретроспективного эпидемиологического анализа нередко называют анализом заболеваемости по факторам риска, который должен объяснить выявленные при описании различные проявления заболеваемости населения. В расшифровке причинно-следственных связей стараются определить факторы, воздействие которых можно ослабить или устранить противоэпидемическими мероприятиями.

Для проведения аналитического этапа ретроспективного анализа необходима не столько диагностическая техника, сколько диагностическое мышление, основу которого составляют знание логики, общей и частной эпидемиологии, смежных дисциплин, а также практический опыт использования этих знаний при анализе заболеваемости населения. Поэтому подробное описание особенностей ретроспективного эпидемиологического анализа возможно только в соответствующих разделах частной

эпидемиологии. Объем и содержание анализа причин заболеваемости зависят от изучаемой инфекции. При изучении факторов риска особое внимание должно быть уделено оценке качества тех противоэпидемических мероприятий, которые определяют заболеваемость населения.

По потенциальной возможности здравоохранения снижать и предупреждать заболеваемость различают неуправляемые и управляемые инфекции. Неуправляемыми считают инфекции, в отношении которых в противоэпидемической практике отсутствуют потенциально эффективные мероприятия. Для таких инфекций ретроспективный эпидемиологический анализ ограничивается лишь стандартным описанием заболеваемости.

Управляемые инфекции разделяют на инфекции управляемые иммунопрофилактикой и управляемые в основном санитарно-гигиеническими мероприятиями. Последнюю группу (главным образом, кишечные инфекции), из-за экономической и организационной сложности проведения качественных профилактических мероприятий, иногда называют полууправляемой. Профилактика заболеваемости зоонозными инфекциями обеспечивают комплексом названных действий и ограничительными мерами.

В зависимости от управляемости подход к поиску причин заболеваемости инфекцией должен быть разным. Анализ заболеваемости инфекциями управляемыми санитарно-гигиеническими мероприятиями (кишечными инфекциями) должен сочетать и достаточно подробное выявление проявлений заболеваемости, и изучение качества санитарно-гигиенических мероприятий, прежде всего, мер по улучшению качества воды и пищевых продуктов. При этом часто в поиске причин заболеваемости кишечными инфекциями первичная и приоритетная мера — описание заболеваемости, на основании которого формируют гипотезы о причинах заболеваемости отдельных групп и всего населения данной территории.

Построение умозаключений при выдвижении гипотез при проведении ретроспективного эпидемиологического анали остается таким же, что и в других исследованиях. Выявленные различия заболеваемости групп населения, выделенных по признаку времени, места и лица должны сочетаться с различиями в наборе и (или) активности предполагаемых причин заболеваемости. Если какие-либо факторы среды или хозяина составляют причину заболеваемости, то изменение набора и (или) активности этих факторов должно сопровождаться соответствующими по направлению и выраженности изменениями заболеваемости.

Существенную помощь в построении причинно-следственных гипотез оказывают логические методы.

## Ошибки в аналитических исследованиях

Классификация ошибок в аналитических исследованиях представлена на рис. 3-12.



Рис. 3-12. Классификация ошибок в аналитических исследованиях

### Случайные ошибки

Случайная 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 и т. д.

Если бы существовали только случайные ошибки, то, несмотря на возможное различие результатов, полученных на небольших выборках, среднее значение серии исследований достаточно надежно соответствовало бы истинному значению измеряемого явления. Основной



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 предстоящего исследования, не изменяя на ходу, установленные правила его проведения.

### *Систематические ошибки*

Систематическая ошибка, или смешение — это 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 выборки*

Данный вид систематической ошибки возникает в результате отбора участников в выборку и деление 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 болезни сердца, то здесь не могут участвовать здоровые лица, т. е. без ишемической болезни сердца.

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

Также при формировании выборки возможны следующие смешения подбора:

- центростремительное смешение (концентрация хронических и серьезных больных и максимальные возможности диагностики и лечения в специализированных центрах);
- смешение популярности (присутствие нетипичных больных);
- смешение фильтрации («движение» пациентов от звена первичной медицинской помощи до специализированных центров приводит к их частичному отсеиванию по разным причинам: особенности течения заболевания, социальным причинам, географическим, финансовым, особенностям раннее примененного лечения и т. д.);
- смешение доступности диагностики (вариант смешения фильтрации).

### *Информационные ошибки*

Данный тип ошибок связан с систематическим отклонением в методах сбора данных (информации) о факторе и исходе, которые собираются из сравниваемых групп. Ошибка раскрытия информации связаны с нежеланием со стороны участников предоставлять исследователям некоторую информацию, которая касается его личной жизни или состояния здоровья.

Источник ошибки интервьюера — представитель исследовательской группы. В случае, если интервьюер или врач, осуществляющий осмотр, знает 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, т. е. источником (участником исследования). Однако в данном случае пациент не помнит о некоторых фактах, представляющих интерес для исследователя.

Ошибка классификации возникает в случае неправильного отнесения пациента к той или иной подгруппе. Неправильное измерение давления из-за того, что тонометр сломан, приведет к отнесению человека с высоким давлением в группу норматоников и наоборот. Если сбор информации (осмотр или анкетирование) осуществляет неквалифицированный специалист, это может привести к неправильной постановке диагноза и, соответственно, ошибке классификации.

### *Вмешивающийся фактор*

Вмешивающийся фактор (конфаундинг) — довольно распространенная ошибка в эпидемиологических исследованиях. Действие неучтенных факторов неизменно приводит к смещению результатов. Например, выявлению причинно-следственных связей между курением табака и онкологическими заболеваниями может помешать наличие других факторов в основной и контрольной группе, приводящих к аналогичным патологическим изменениям (асбест). На рис. 3-13 представлен пример действия вмешивающегося фактора при выявлении причинно-следственной связи между низкой концентрацией гормонов беременности и выкидышами. Изначально была установлена статистическая связь между частым приемом кофе и указанными осложнениями, и только в дальнейшем были



Рис. 3-13. Проявление вмешивающегося фактора

раскрыты реальные причины такой связи: и частое потребление кофе, и выкидыши связаны с низкой концентрацией гормонов беременности в крови женщин.

### Миграция

Миграция — еще один источник систематических ошибок, связанных 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.

### Эталонные ответы к заданиям для самоподготовки

#### К задаче 1.

Таблица 3-6. Соответствие ряда признаков аналитическим исследованиям

Критерий	Когортное исследование	Исследование случай-контроль	Поперечно-проведенное исследование
1	2	3	4
Сравнительно невысокие денежные затраты на исследование	—	+	+

Продолжение табл. 3-6

1	2	3	4
Позволяют определять редко встречающиеся причины	+	—	—
Исследование может быть ретроспективным	+	+	+
Относят к экспериментальному исследованию	—	—	—
Большая продолжительность исследования	+	—	—
Специалист, зная о принадлежности пациента к основной или контрольной группе, может исказить результаты своей работы в угоду изучаемой гипотезы	+	+	+
Факт воздействия определенной причины оценивают по памяти участника исследования	—	+	+
Возможность определить несколько факторов риска конкретного заболевания	+	+	+
По классификации относят к наблюдательным исследованиям	+	+	+
Рассчитывают показатель превалентности	—	—	+
Непродолжительное время проведения исследования	—	+	+
Ошибочные суждения о последовательности событий во времени (что есть причина, а что следствие?)	—	—	+
Рассчитывают показатель отношения шансов	+	+	+
Описывает клиническую картину заболеваемости с одновременной регистрацией факта воздействия изучаемой причины	—	—	+
Оценка достоверности различия показателей	+	+	+

Окончание табл. 3-6

1	2	3	4
Поиск причинно-следственной связи от следствия к причине	—	+	—
Рассчитывают атрибутивный риск	+	—	—
Возможность изучать причины редко встречающихся заболеваний	—	+	—
Позволяют одновременно выявлять несколько факторов риска одного или нескольких заболеваний	+	—	—
Рассчитывают показатель инцидентности	+	—	—
Трудно изучать коротко протекающие заболевания	—	—	+
Высокая стоимость исследования	+	—	—
Систематическая ошибка, связанная с ошибками воспоминания у пациентов	-	+	+
Рассчитывают этиологическую долю	+	—	—
Исследование может быть проспективным	+	—	—
Участники контрольной группы — относительно здоровые люди	+	+	+
Исследование относят к продольному	+	+	—
Возможность получить достоверную информации об этиологии изучаемой болезни	+	—	—
Поиск причинно-следственной связи от причины к следствию	+	—	—
Относят к контролируемому исследованию	+	+	+
Исследования могут быть выборочными	+	+	+
Рассчитывают относительный риск	+	—	—

**К задаче 2.**

а) Расчет инцидентности в группах сравнения:

- основная группа:

$$RF^+ = \frac{a}{(a+b)} \times R = \frac{64}{(64+79)} \times 100 = 44,8\%$$

- контрольная группа:

$$RF^- = \frac{c}{(c+d)} \times R = \frac{219}{(219+815)} \times 100 = 21,2\%$$

б) Расчет атрибутивного риска:

$$AR = RF^+ - RF^- = 44,8 - 21,2 = 23,6\%$$

в) Расчет относительного риска:

$$RR = \frac{RF^+}{RF^-} = \frac{44,8}{21,2} = 2,1$$

г) Расчет этиологической доли:

$$EF = \frac{AR}{RF^+} \times 100 = \frac{23,6}{44,8} \times 100 = 52,7\%$$

д) Расчет отношения шансов:

$$OR = \frac{(a \times d)}{(b \times c)} = \frac{(64 \times 815)}{(79 \times 219)} \times 100 = 3,01$$

**Таблица 3-7.** Показатели, рассчитанные на основе данных когортного исследования

Показатели	Группы сравнения	
	Группа F+	Группа F-
Инцидентность в группах	44,8	21,2
Атрибутивный риск	23,6	
Относительный риск	2,1	
Этиологическая доля	52,7	
Отношение шансов	3,01	

## РАБОТА НА ЗАНЯТИЯХ

### Вопросы для отработки на практическом занятии

1. Используя варианты разных классификационных признаков, представить характеристику когортного исследования, исследования случай—контроль, поперечного (одномоментного) исследования (задача 1).
2. Обозначить область применения исследования случай—контроль, когортного и поперечного исследования (задача 2).
3. Представить блок-схему исследования случай—контроль, когортного и поперечного исследования и прокомментировать каждый этап их проведения (задачи 5, 8).
4. Указать возможные случайные и систематические ошибки в исследованиях случай—контроль, поперечных и когортных исследованиях (задачи 7, 9).
5. Перечислить достоинства и недостатки исследований случай—контроль, поперечных и когортных исследований (задача 2).
6. Указать, какие статистические показатели можно рассчитать на основе данных исследований случай—контроль, поперечных и когортных исследований, объяснить их смысл (задачи 3, 4, 5, 6, 8, 10).
7. Обозначить необходимые условия для повышения внутренней и внешней достоверности данных, получаемых в аналитических исследованиях (задача 3).

Указанные вопросы отрабатывают при решении следующих ситуационных задач.

### Ситуационные задачи

**Задача 1.** Указать соответствие представленных вопросов наиболее подходящим для их решения эпидемиологическим исследованиям:

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 противокклюшной вакцины 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) насколько медсестры верят в эффективность электрошоковой терапии больных с тяжелой депрессией;
- д) каков нормальный рост 3-летнего ребенка;
- е) существует ли связь между высоковольтными линиями электропередач и возникновением лейкозов;
- ж) приводит ли прием пероральных контрацептивов к развитию рака молочной железы;
- з) приводит ли курение к развитию рака легких;
- и) верно ли, что половина всех случаев сахарного диабета остается недиагностированной;
- к) нормализуется ли со временем повышенное АД.

**Задача 2.** На основе данных табл. 3-8 выполнить следующие задания.

- Указать возможные недостатки (упущения) в названии таблицы. Назовите тип представленной таблицы.
- Указать, какими терминами следует обозначить дизайн данного исследования, и объясните основные его этапы.
- Определить цель данного исследования.
- Указать, какие показатели (величины, коэффициенты) можно рассчитать в результате исследования и расшифровать их эпидемиологический смысл.
- Объяснить значение терминов «внутренняя» и «внешняя» достоверность данных эпидемиологического исследования. Можно ли результаты этого исследования экстраполировать на всех больных ревматоидным артритом?

**Таблица 3-8.** Встречаемость частых ангин в анамнезе больных ревматоидным артритом и в анамнезе здоровых лиц

Группы	Частые ангины (2 и более раз 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 ( $p < 0,05$ )



**Задача 3.** В проспективном когортном исследовании поставлена цель — оценка влияние массы тела новорожденного на темпы его дальнейшего роста. В течение первого года жизни проводили наблюдение 300 новорожденных с массой тела на момент рождения от 2 до 2,5 кг. Для оценки пищевого статуса выполняли антропометрические замеры. Также наблюдали аналогичное количество детей (300 человек), родившихся в тот же период с нормальной массой тела (более 2,5 кг).

Примечание: а) исследователи так же располагали информацией о социально-экономическом состоянии семей, в которых родились дети, участвующие в исследовании; б) предполагают, что в популяции 10 детей на 100 новорожденных имеют вес ниже нормы (менее 2,5 кг).

**Таблица 3-9.** Численный состав групп сравнения и результаты исследования

Признак:	Масса тела при рождении:	
	низкая	нормальная
Количество обследованных детей	300	300
Количество детей с малой прибавкой в весе к концу изучаемого периода	102	51

**Таблица 3-10.** Распределение детей в основной и контрольной группах по социально-экономическим уровням их семей

Уровень социально-экономического статуса	Группы сравнения:	
	основная группа	контрольная группа
Низкий	180	100
Средний	80	100
Высокий	40	100
Всего	300	300

- Указать фактор риска, который изучали в данном исследовании.
- Заполнить четырехпольную таблицу и рассчитать инцидентность в основной и контрольной группах.
- Рассчитать и оценить показатель относительного риска, атрибутивного (добавочного) риска.
- Рассчитать показатель этиологической доли и добавочный популяционный риск.
- Определить статистическую достоверность различий результатов в группах сравнения.
- Сформулировать нулевую гипотезу данного исследования.
- Изучить распределение детей в основной и контрольной группах по социально-экономическим уровням их семей. Сделать предположение о возможных систематических ошибках.

**Задача 4.** Проведено эпидемиологическое исследование, в котором задействовано 1300 здоровых участников. Из 600 пациентов, которым было проведено переливание крови, в течение 2,5 лет наблюдения 60 лиц заболели гепатитом В, а из 700 пациентов без переливания крови — гепатитом в те же сроки заболели только 15.

- *Указать схему проведения данного исследования.*
- *Оформить представленные данные в виде таблицы «2×2».*
- *Определить цель этого исследования.*
- *Указать, какие показатели (величины, коэффициенты) могут быть рассчитаны при данной организации исследования, рассчитать их, расшифровать эпидемиологический смысл полученных результатов.*

**Задача 5.** Во время беременности (особенно первой) многие женщины страдают от приступов гипертензии.

Обобщенная статистическая информация, собранная в Англии в период с 1938 по 1960 года позволила сделать вывод о том, что среди рожавших женщин (в отличие от нерожавших) наблюдалась высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности гипертонической болезни и ишемической болезни сердца.

- *Представить план эпидемиологического исследования для выявления причинно-следственных связей между беременностью и сердечно-сосудистыми заболеваниями у рожавших женщин.*
- *Прокомментировать каждый этап данного исследования.*
- *Какие показатели (величины, коэффициенты) можно рассчитать по результатам данного исследования?*

**Задача 6.** В исследовании была поставлена цель — оценить действие БЦЖ, направленное на предупреждение развития менингита туберкулезной этиологии. В исследование были включены 60 человек с диагнозом «туберкулезной менингит». Такое же количество участников было отобрано в контрольную группу с учетом возраста, пола и места проживания. Наличие вакцинации БЦЖ-вакциной исследователи определяли путем опроса участников. В результате было установлено, что 25 % участников из основной группы и 50 % из контрольной вспомнили о прививке БЦЖ-вакциной.

- *Составить план представленного исследования.*
- *Указать фактор риска и исход в данном исследовании.*
- *Заполнить четырехпольную таблицу и рассчитать необходимые показатели.*

- *Обозначить возможные источники случайных и систематических ошибок в данном исследовании.*

**Задача 7.** Вопрос при исследовании случай—контроль: увеличивает ли прием нестероидных противовоспалительных препаратов риск развития заболевания почек?

- *Какую дополнительную информацию необходимо получить?*
- *Представить схему эпидемиологического исследования.*
- *Прокомментировать каждый этап эпидемиологического исследования.*
- *Какие показатели (величины, коэффициенты) можно рассчитать по результатам данного исследования?*

**Задача 8.** Располагая доступом к информационной системе неотложной медицинской помощи города С, следует решить вопрос: 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, которые в течение определенного периода 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 сердца;*
- *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. Супругов участников обеих групп опрашивали 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.

- *Представить план эпидемиологического исследования.*
- *Заполнить таблицу «2х2» и рассчитайте показатели (величины, коэффициенты) по результатам данного исследования.*
- *Каковы возможные причины смещения (систематических ошибок)?*

## Итоговый контроль знаний

*Выберите один или несколько правильных ответов*

1. Указать цели эпидемиологии, реализуемые благодаря эпидемиологическим исследованиям:
  - а) описать заболеваемость;
  - б) анализ заболеваемости;
  - в) прогноз заболеваемости;
  - г) оценка потенциальной эффективности профилактических мероприятий.
  
2. Указать результаты проведенного аналитического исследования:
  - а) установление 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. Указать 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. Обозначить источники случайных и систематических 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. Эпидемиологическим исследование — это:

- а) расследование вспышки инфекционных заболеваний;
- б) исследование случай-контроль, проводимое в клинике;
- в) полевое исследование случай-контроль;
- г) расследование вспышки болезни неизвестной этиологии.

7. Можно ли называть эпидемиологическим исследованием расследование вспышки дизентерии в ДДУ:

- а) нет, так как это не эпидемиологическое исследование, а обследование эпидемиологического очага с множественными случаями;
- б) да, в начальной стадии это вариант эпидемиологического исследования случай—контроль;
- в) нет, так как это обычная рутинная работа эпидемиолога;
- г) да, это вариант аналитического эпидемиологического исследования.

8. Атрибутивный риск показывает:

- а) частоту возникновения новых случаев заболевания в контрольной группе;
- б) число новых случаев болезни в опытной группе, связанных с изучаемым фактором риска;
- в) отношение заболеваемости в основной и контрольной группе;
- г) достоверность различия результатов в основной и контрольной группе.

9. Какие показатели рассчитывают по итогам исследования случай—контроль:

- а) отношение шансов;
- б) относительный риск;
- в) атрибутивный риск;
- г) критерий Пирсона.

10. Аналитическое эпидемиологическое исследование может быть одновременно:

- а) ретроспективным;
- б) наблюдательным;
- в) выборочным;
- г) клиническим.

11. Преимущества классических когортных эпидемиологических исследований по сравнению с исследованиями случай—контроль:

- а) высокая вероятность получения достоверных результатов;
- б) возможность проведения смешанного (ретроспективно — проспективного) исследования;
- в) относительно небольшие затраты;
- г) относительно небольшое время исследования.

12. Исследованиям случай—контроль свойственно:

- а) 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 численностью 120 больных болезнью А. Выборка репрезентативна. Оценить выводы.

Частота фактора риска в анамнезе больных болезнью А	Предполагаемый фактор риска			
	F1	F2	F3	F4
%	10,0	25,0	50,0	80,0

- а) к факторам риска относятся все изучаемые факторы;
- б) к факторам риска относятся только F3 и F4;
- в) данные позволяют сделать лишь ориентировочные выводы о принадлежности F3 и F4 к факторам риска;
- г) данные не позволяют сделать даже ориентировочных выводов о принадлежности всех изучаемых факторов к факторам риска.

15. Результаты 5-летнего наблюдения за выборочной группой здоровых лиц, подверженных действию предполагаемого фактора риска F1 болезни А. Выборка репрезентативна. Оценить выводы.

Контингент	Показатель инцидентности	годы				
		1	2	3	4	5
Здоровые 1200 человек	$\text{‰}$	0,2	0,3	0,8	1,7	2,5

а) доказано, что F1 относится к факторам риска, потому что отмечают выраженную тенденцию роста заболеваемости;

б) не доказано, что F1 относится к факторам риска, потому что в исследовании отсутствовала контрольная группа;

в) не доказано, что F1 относится к факторам риска, потому что отсутствует оценка достоверности различий показателей заболеваемости в 1 и 5 год наблюдения;

г) не доказано, что F1 относится к фактором риска, потому что длительность наблюдения недостаточна.

16. Результаты 5-летнего наблюдения за 2 выборочными группами здоровых лиц подверженных (опыт) и неподверженных (контроль) влиянию предполагаемого фактора риска F1 при болезни Б. Оценить выводы:

Контингенты	F1	Общее число выявленных случаев болезни А
Здоровые	Есть	120
Здоровые	Нет	45

а) F1 — фактор риска;

б) данные не позволяют считать F1 фактором риска, прежде всего по причине отсутствия данных о численности обеих выборок и способах ее отбора;

в) отсутствие данных о динамике заболеваемости по годам наблюдения не позволяет считать F1 фактором риска;

г) данные не позволяют считать F1 фактором риска, потому что длительность наблюдения недостаточна.

17. Результаты 5-летнего наблюдения за 2 выборочными группами здоровых лиц, подверженных (опыт) и неподверженных (контроль) влиянию

предполагаемого фактора риска F1 при болезни А. Выборки репрезентативны. Оценить выводы.

Контингенты	F1	Показатель инцидентности	Годы				
			1	2	3	4	5
Здоровые, 2800 человек	Есть	‰	0,7	1,1	2,8	5,4	7,8
Здоровые, 1100 человек	Нет	‰	0,9	0,9	1,8	2,7	3,6

- а) F1 — фактор риска;  
 б) F1 не относится к факторам риска, так как в группе «без влияния F1» так же 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 F1 в анамнезе 2 выборочных группах: больных болезнью Д (опыт) и больных другими болезнями (контроль). Оценить выводы.

Группы	Численность групп	Фактор F1	
		Частота в анамнезе (%)	Достоверность различий
Больные болезнью Д.	140	43,7	p<0,05
Больные другими болезнями	120	35,5	

- а) F1 — фактор риска болезни Д, так как частота F1 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. Раскрыть эпидемиологический смысл атрибутивного риска, относительного риска, этиологической доли.
2. Представить этапы проведения исследований случай—контроль.
3. Раскрыть эпидемиологический смысл вероятности воздействия изучаемого фактора, шансов и показателя отношения шансов.
4. Обозначить источники случайных и систематических ошибок в исследовании случай-контроль.
5. Указать отличие экологического (корреляционного) исследования от исследований случай—контроль и когортного.
6. Указать место ретроспективного эпидемиологического анализа в работе врача-эпидемиолога санитарной службы.
7. Обозначить цель одномоментных эпидемиологических исследований.
8. Указать достоинства и недостатки поперечно-проведенных исследований.
9. Указать особенности выборочных исследований.
10. Обозначить условия достижения внутренней и внешней достоверности полученных в эпидемиологических исследованиях данных.
11. Указать источники случайных ошибок.
12. Указать источники систематических ошибок.
13. Перечислить возможные ошибки выборки.
14. Перечислить возможные информационные ошибки.

## Глава 4

### Оценка эффективности и безопасности профилактических и лекарственных препаратов

**Цель занятия:** освоение основных подходов к оценке эффективности и безопасности лекарственных и профилактических препаратов.

**В результате изучения темы студенты должны знать:**

- *определение экспериментальных аналитических эпидемиологических исследований, их предназначение;*
- *определение РКИ (рандомизированное клиническое исследование);*
- *цели, фазы, принципы организации РКИ;*
- *случайные и систематические ошибки РКИ;*
- *основные стандарты проведения РКИ;*
- *основные показатели оценки эффективности и безопасности лекарственных и профилактических препаратов.*

**В результате изучения темы студенты должны уметь:**

- *оценивать правильность организации и проведения РКИ;*
- *выявлять источники ошибок проведенных РКИ;*
- *проводить оценку статистической и клинической значимости результатов РКИ.*

### САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЮ

Готовясь 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, их особенности.
4. Случайные и систематические ошибки.
5. Основные этапы, особенности и трудности 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 Российские стандарты организации РКИ.
10. Принципы качественных клинических испытаний.
11. Основные документы для проведения РКИ.
12. Этический аспект проведения РКИ.

### Контроль самоподготовки

Выполните предложенные задания.

**Задача 1.** Пациенты с тяжелым хроническим зудом участвовали в испытании лекарственных средств (ЛС), купирующих зуд. В течение каждой из трех недель в случайной последовательности 48 пациентов получали либо ципрогептадин, либо тримепразин, либо плацебо. Кроме того, в графике приема препаратов и плацебо был сделан (также в случайном порядке) однонедельный перерыв. Пациенты не знали, к какой группе они принадлежат. Результаты оценивали и представляли в баллах выраженности зуда: чем выше балл, тем сильнее зуд. Полученные средние значения были следующими: ципрогептадин — 28 баллов, тримепразина — 35 баллов, плацебо — 30 баллов, отсутствие лечения — 50 баллов.

- *Сделайте предварительный вывод об эффективности каждого вмешательства.*
- *Укажите причины, повлиявшие на результат.*

**Задача 2.** Чтобы выяснить, предотвращает ли прием пропранолола повторный инфаркт миокарда, провели двойное слепое рандомизированное испытание. После его окончания, но до раскрытия кодов, пациентов и медицинский персонал попросили отгадать, какой препарат был применен. Среди пациентов 79,9% правильно отгадали пропранолол и 57,2% — плацебо. Врачи и медицинские сестры показали аналогичный результат.

- *Оцените, каким образом данная ситуация может повлиять на полученный результат.*

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Значительные успехи в выяснении причин возникновения и распространения болезней послужили основой разработки новых способов их диагностики, лечения и профилактики, многие из них обеспечили снижение заболеваемости, прежде всего, инфекционной. Все это

способствовало укреплению эмпирического подхода в медицине. Особенность подхода — ориентация на непосредственное изучение явлений. В качестве методов используют реальное наблюдение. Только такой подход, по мнению большинства ученых, в значительной степени гарантировал эффективность применяемых способов диагностики, лечения и профилактики болезней. Преобладание в медицине эмпирического подхода привело к тому, что практически до середины XX в. суждение об эффективности методов диагностики и способов лечения больных было основано главным образом на личном опыте, опыте данного коллектива и мнению авторитета.

Вместе с тем, еще в XV—XVI вв. некоторые ученые полагали, что потенциальная эффективность способов лечения и профилактики болезней, хотя и соответствующих эмпирическим представлениям, должна быть обязательно оценена в эксперименте. *Эксперимент* (опыт) — общенаучный метод проверки причинно-следственных гипотез с помощью контролируемого вмешательства в естественное течение изучаемого явления. Цель эпидемиологических экспериментальных исследований — оценка потенциальной и реальной эффективности и безопасности профилактических и лекарственных средств, способов и схем лечения, диагностики и профилактики болезней.

### **Классификация экспериментальных эпидемиологических исследований.**

- *Рандомизированное клиническое исследование (РКИ)*: оценка потенциальной эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов и ЛС.
- *Рандомизированное полевое исследование*: оценка потенциальной эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов.
- *Сплошное полевое исследование*: оценка реальной эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов и ЛС.

До появления на аптечных полках фармацевтический продукт проходит серьезные испытания. В мире принята следующая практика: сначала эти испытания проводят в рамках доклинической стадии (*preclinical phase*), подразумевающей разработку препарата в научных центрах и лабораториях. Обычно организации, разрабатывающие новые препараты, называются организациями исследования и развития (*Research and Development*). В крупных фармацевтических компаниях существуют отделы исследований и развития (*Research and Development Departments*). Однако немало и мелких компаний, разрабатывающих 3—4 новых препарата или даже

всего один препарат. Часто финансирование таких компаний обеспечено выпуском акций, под которые мобилизуют средства для проведения исследований. По завершении доклинической фазы такие *Research and Development* компании могут продать свою формулу крупным фармацевтическим фирмам или начать проведение клинических исследований (КИ) самостоятельно. Как правило, у них нет ни опыта, ни возможности вести КИ, тогда они начинают сотрудничество с контрактными исследовательскими организациями (*Contract Research Organizations*).

### Стадии разработки препарата

- *Разработка формулы (Development of a Compound)*. В исследовательских лабораториях разрабатывают концепцию нового продукта. Характеристики продукта должны быть направлены на положительное воздействие на нежелательные патологические состояния пациента или на замедление /предотвращение их развития.
- *Доклинические испытания (Preclinical Testing)*. Для того чтобы доказать отсутствие у продукта каких-либо побочных эффектов и его эффективность в заявленной области медицины, проводят испытание на животных (мышях, крысах, собаках и обезьянах). Это доклинический этап исследования. Цель этапа — доказать, что продукт не обладает канцерогенным, мутагенным, тератогенным действием. Также доклиническое исследование позволяет понять взаимодействие продукта с организмом. Как только фармацевтическая компания доказывает безопасность продукта и возможную эффективность в испытании на животных, она передает эту информацию регулирующим органам государства (в России это Государственный фармакологический комитет Минздрава РФ). Результат этого обращения — официальное разрешение на начало КИ.
- *Клиническое исследование (Clinical Trials/Studies in Humans)*. Его проводят уже на людях. КИ лекарственного средства — процесс длительный, он может занять несколько лет. В каждую последующую фазу вовлекают все больше и больше испытуемых. Выделяют три фазы исследования. Существует и четвертая, постмаркетинговая (пострегистрационная), фаза, когда за действием продукта наблюдают уже после его выхода на рынок лекарственных (профилактических) средств. Чтобы обеспечить безопасность и эффективность продукта, компания-производитель обязана анализировать результаты каждой фазы.

### *Фазы испытаний иммунобиологических препаратов*

- *I фаза.* Лабораторные испытания вакцин — доклиническое изучение на лабораторных животных токсичности и безопасности, физических свойств, химического состава препарата. Изучение иммуногенности на лабораторных животных. Определение концентрации антигена.
- *II фаза.* Ограниченные исследования на иммуногенность и безопасность. Определение правильной концентрации антигена, числа компонентов вакцины, техники изготовления, эффекта последующих доз и основных побочных реакций. Окончательный выбор типа вакцины для проведения третьей фазы (РКИ). Исследование проводят только после положительного заключения этического комитета, национального органа контроля медико-биологических препаратов на добровольцах.
- *III фаза.* Широкомасштабные испытания вакцин на здоровых пациентах (тысячи добровольцев). Определение эффективности вакцины и побочных реакций; длительности наблюдения (обычно 1—2 года, но не менее 6 мес). Измерение эффективности, установление частоты и типов побочных реакций (рандомизированное полевое исследование).
- *VI фаза.* Постлицензионный контроль качества вакцин. Продолжение исследования частоты и силы побочных реакций, реальной эффективности в полевом опыте (сплошное полевое исследование).

### *Фазы клинических испытаний лекарственных средств*

- *I фаза.* Новый продукт впервые испытывают на людях. Цели этой фазы исследования связаны с безопасностью продукта. Обычно привлекают от 20 до 100 здоровых волонтеров (добровольцев) и госпитализируют в специальный центр. Если испытание на здоровых добровольцах невозможно (ЛС для лечения онкологических заболеваний, СПИДа и др.) или бессмысленно, то можно получить разрешение на проведение первой фазы исследования на пациентах с определенным патологическим состоянием. Как правило, здоровые волонтеры получают вознаграждение. Чаще всего добровольцы — мужчины и женщины 25—30 лет (женщины не беременные и не кормящие); если препарат рассчитан на применение в педиатрии, то на более поздних стадиях могут участвовать дети (нерандомизированное КИ).
- *II фаза.* Оценивают эффективность и безопасность препарата у пациентов с заболеванием, для лечения которого он и был разработан. Часто это плацебо-контролируемые исследования. Иногда эту фазу КИ разделяют еще на две фазы. Цель первой из них — оценка краткосрочной безопасности ЛС. Второй — доказательство клини-

ческой эффективности ЛС и определение терапевтического уровня дозирования при испытании на группе пациентов. Число пациентов на этом этапе варьирует от 40 до 300 и зависит от размера ожидаемого эффекта. Если планируемый эффект значителен, достаточно небольшого числа пациентов, чтобы доказать статистическую значимость эксперимента. С другой стороны, если эффект выражен в недостаточной степени, пациентов необходимо гораздо больше (рандомизированное или нерандомизированное КИ).

- *III фаза.* ЛС испытывают на больших группах пациентов (сотни человек) разного возраста, с различной сопутствующей патологией, в многочисленных научно-исследовательских центрах различных стран. Исследования этой фазы часто бывают рандомизированными контролируруемыми. В них изучают все аспекты лечения, включая оценку показателя «риск/польза». На основании результатов КИ Государственный фармакологический комитет Минздрава РФ принимает решение о регистрации или отказе в регистрации ЛС (РКИ).
- *VI фаза.* Наступает после того, как ЛС получил разрешение к применению. Эту фазу часто называют постмаркетинговой (пострегистрационной). Цель исследований — выявление отличий нового ЛС от других препаратов в данной фармакологической группе, сравнение его эффективности с аналогами, уже реализуемыми на рынке, демонстрация пользы с точки зрения экономики здравоохранения, а также выявление и определение ранее неизвестных или неправильно определенных побочных эффектов и факторов риска. В результате безопасность и эффективность ЛС могут быть периодически пересмотрены в соответствии с новыми клиническими данными по его применению (сплошное/рандомизированное клиническое/полевое исследование).

#### *Критерии включения и исключения*

- *Критерии включения* пациентов (обследуемых). Необходимы для описания популяции (генеральной совокупности), которой соответствуют включенные в исследование пациенты.
- *Критерии исключения.* Необходимы для создания однородной выборки, т. е. меньшей вариабельности переменных в исходном состоянии и в оценке величины эффекта вмешательства. Из числа участников КИ исключают лица с тяжелыми сопутствующими болезнями, состоянием, угрожающим жизни или мешающим выполнять условия эксперимента (например, с деменцией). Таким образом статистическая чувствительность эксперимента растет.

### Согласие участников

В идеале все пациенты, подходящие под критерии включения, должны участвовать в испытании. На практике же не все пациенты дают согласие. Одни могут предпочесть какой-либо из испытываемых методов лечения и не желают предоставлять его выбор случаю. Другие в принципе не хотят быть объектом исследования или избирают иной способ лечения. Таких пациентов в исследование не включают. Необходимо, чтобы отклик (*response rate*), т.е. доля людей, откликнувшихся на просьбу участвовать в исследовании, был достаточно высок, не менее 80%. Пациенты будут следовать рекомендациям в зависимости от приемлемости исследования. Результаты лечения таких пациентов выше и не зависят от лечения. Испытуемые, активно выбирающие некоторый метод лечения, лечатся старательнее, правильнее выполняют назначения. Это свойство людей называют аккуратностью или исполнительностью, но чаще — комплайенс.

### Планирование количества участников

Количество включенных в эксперимент пациентов (размер выборки) должно быть обосновано, при этом исходят из:

- предполагаемого уровня эффективности;
- структуры исследования;
- заранее установленного порога статистической значимости обнаружения эффекта.
- распространенности заболевания.

При планировании исследования рассчитывают, чтобы количество пациентов было достаточным для обнаружения предполагаемого эффекта. Вычисления довольно сложны, их выполняют с помощью статистических программ.

**Рандомизация** — случайное распределение пациентов по группам. Ее цель — минимальные различия между группами, по всем признакам носящим случайный, а не преднамеренный характер. Из принципа случайного комплектования групп исходит методология статистического анализа данных: различия групп по определению случайны.

Рандомизацию проводят разными способами: использование таблиц случайных чисел, компьютерных программ. Иногда рандомизацию подменяют псевдорандомизацией (распределение в группы по первой букве имени, дате рождения, номеру медицинской карты, дню недели поступления в клинику и т.д.). Ее применение может повлиять на правильность формирования выборки и, соответственно, на оценку результатов. Самое



неблагоприятное следствие псевдорандомизации — будет известна принадлежность каждого пациента к конкретной группе (основной или контрольной). Таким образом, не будет выполнено главное условие рандомизации — сокрытие ее результатов; не будет реализована важнейшая ее функция — обеспечение слепого характера исследования. В исследованиях, где не были приняты меры по сокрытию результатов рандомизации или сокрытие было недостаточным, оценка эффективности вмешательства оказалась завышена примерно на 25 %. Для обеспечения сокрытия принимают надежные технические меры (например, после регистрации пациента, давшего согласие на испытание, информацию о нем заносят в БД организатора исследования).

### *Плацебо*

При оценке эффективности нового препарата возникает вопрос о его действенности, т. е. способности уменьшить вероятность развития неблагоприятных исходов по сравнению с отсутствием вмешательства. В контрольной группе отсутствие вмешательства может быть психологически неприемлемо для пациентов, приводя к неисполнению ими режима испытания. Больные, оставшиеся без лечения, переходят на самолечение. Именно поэтому пациентам контрольной группы дают вещество (проводят процедуры), неотличимое от активного вмешательства. Обычно плацебо — это лекарственная форма, лишенная активного компонента, например таблетированная форма, идентичная активной по цвету, форме, но содержащая только индифферентное вещество — каолин, крахмал, для инъекционных форм — изотонический раствор хлорида натрия. Применение плацебо не всегда возможно, а иногда и неэтично, например, когда больных недопустимо лишать эффективного лечения. Тогда контрольной группе назначают стандартное лечение и плацебо, а основной группе — стандартное лечение и исследуемый препарат. Действенность нового ЛС легче показать в сравнении с плацебо, при сравнении с уже 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 его психологическим действием на больного. Плацебо оказывает незначительное влияние только на исходы, отражающие субъективное состояние больного (качество сна, интенсивность боли). На клинически важные исходы прием плацебо не влияет (продолжительность жизни, длительность ремиссии, функциональный дефект и т. д.).

### *Слепой метод*

Главное условие правильности организации испытания — «ослепление» участников, т. е. сокрытие принадлежности каждого из них к контрольной или основной группе. Это необходимо для предотвращения систематических ошибок. Иногда вместо «ослепление» применяют термин «маскирование».

- «Слепое испытание» — если лечение известно исследователю, но неизвестно пациенту.
- «Двойное слепое испытание» — если о принадлежности каждого пациента к конкретной группе не известно ни пациенту, ни исследователю.
- «Тройные слепые испытания» — если результат рандомизации скрыт не только от пациента и исследователя, но и от статистика, анализирующего данные.
- «Четверное испытание» — если привлекают второго исследователя для оценки эффективности ЛС у пациентов при сокрытии от него результатов рандомизации.
- Открытые РКИ — если результат рандомизации не скрывают.

### **Особенности организации и проведения экспериментальных исследований**

#### *Неконтролируемый эксперимент*

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, не требующий дальнейшей проверки. За редкими исключениями медицинские вмешательства незначительно влияют на исход болезни. Поэтому эффект легко не заметить, если проводить неконтролируемый эксперимент и так же легко обнаружить эффект там, где его нет.

#### *Испытание в параллельных группах*

Простейший случай КИ — сравнение результатов вмешательства в двух группах, контрольной и основной. Пациенты основной группы получают исследуемый препарат, а контрольной — плацебо (рис. 4-1). Такую методику обозначают как проспективное исследование с вмешательством и с параллельным контролем.



Рис. 4-1. Схема испытания в параллельных группах с независимыми выборками

Это схема испытания (рис. 4-2), при которой каждому пациенту в одной группе соответствует парный пациент в другой. Парой может быть пациент, подобранный, к примеру, по полу и равному возрасту. После подбора пары проводят рандомизацию: один пациент из пары получает изучаемое лечение, второй — плацебо.

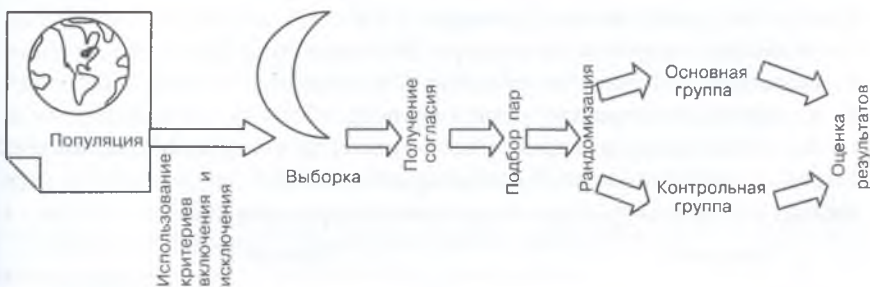


Рис. 4-2. Схема испытания в параллельных группах с подбором пар

### Перекрестное испытание

Чтобы максимально устранить неизбежную межиндивидуальную вариабельность, применяют перекрестную организацию (рис. 4-3). При этом между основной и контрольной группами почти нет отличий: обе группы по очереди получают изучаемый препарат и плацебо (или референс препарат). Таким образом, обе группы одновременно основные и контрольные. Главное достоинство такой схемы — экономичность. Статистически значимый результат можно получить при числе пациентов в 2 раза меньшем, чем при параллельном контроле.



Рис. 4-3. Проведение исследования по схеме «перекрестное испытание»

### Факторная структура эксперимента

В случае факторной структуры эксперимента можно сравнить более двух вмешательств на одной группе пациентов (табл. 4-1). Для этого сначала рандомизируют пациентов для препарата 1 и плацебо, а затем — для препарата 2 и плацебо. Как результат:

- пациенты, получающие препарат А и В;
- пациенты, получающие препарат В и плацебо;
- пациенты, получающие препарат А и плацебо;
- пациенты, получающие только плацебо.

Такая структура эксперимента экономически выгодна по сравнению с проведением двух самостоятельных испытаний.

Таблица 4-1. Пример факторной структуры эксперимента

Препарат А	Препарат В	
	Да	Нет (плацебо)
Да	АВ	А —
Нет (плацебо)	— В	—

### 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 обеспечивает поступление в организм известного количества активного вещества. При-

менение пероральных форм препаратов уже приводит к трудностям в дозировке. В зависимости от комплайенса пациенты могут не принять суточную дозу, а в случае выраженных побочных эффектов — и вовсе ее уменьшить. Есть вмешательства, дозировать которые трудно. К ним относят оперативные вмешательства, мануальную терапию, иглорефлексотерапию.

В ходе КИ обычно прекращают лечение, ранее назначенное пациенту. Срок после прекращения прошлого лечения и до начала КИ устанавливают таким образом, чтобы упала концентрация активного вещества. Если пациенты основной группы принимают дополнительные препараты (коинтервенция), то может возникнуть смещение результатов в сторону более высокой эффективности. Если пациенты контрольной группы используют те же препараты, что и в основной группе (контаминация, загрязнение), то результат может быть сдвинут в сторону неэффективности препарата.

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

Исходы («целевые» признаки) — события, по которым будут оценивать эффективность лечения или других вмешательств. Виды исходов:

- клинически важные исходы (летальность, продолжительность жизни, частота обострений, сохранение работоспособности);
- промежуточные;
- косвенные;
- суррогатные исходы.

### *Качество жизни*

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

### Прекращение испытания

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

В длительных испытаниях правила прекращения КИ устанавливают в связи с необходимостью обеспечения безопасности участников и с возможным получением убедительных результатов в пользу одного из изучаемых вмешательств.

### Испытания с анализом данных в зависимости от назначенного или полученного лечения

Результаты контролируемых рандомизированных испытаний можно анализировать и представлять двумя способами: либо на основании факта назначения того или иного лечения при рандомизации, либо на основании лечения, полученного пациентом фактически. Правильное представление результатов зависит от постановки вопроса.

- Если вопрос в том, какая тактика лечения более предпочтительна для принятия клинического решения, то следует применять анализ, исходящий из лечения, назначенного при рандомизации, независимо от того, все ли пациенты на самом деле получали это лечение. Этот подход называют анализом в зависимости от назначенного лечения (*intention to treat analysis*). Достоинства такого подхода: поставленный вопрос соответствует тому, который обычно интересует клинициста при назначении лечения, а сравниваемые пациенты действительно распределены по группам случайным образом. Недостаток: если многие пациенты не получали предписанного лечения, то различия между экспериментальной и контрольной группами исчезают, вероятность отрицательного результата исследования растет. В таком случае отсутствие различия между группами может быть трактовано по-разному: то ли экспериментальное вмешательство на самом деле неэффективно, то ли оно просто не было применено.
- Если нас интересует, действительно ли экспериментальное лечение лучше контрольного. В этом случае для ответа больше подходит анализ, исходящий из полученного лечения, т. е. оценка эффекта того лечения, которое каждый больной получал в действительности и вне

зависимости от того, какое лечение ему было назначено при рандомизации. При этом выясняют механизм изучаемого эффекта. Недостаток этого подхода: если большинство пациентов не получали предписанного лечения, испытание перестает быть рандомизированным и становится обычным когортным исследованием. Это значит, что все различия между группами, исключая способ лечения, должны быть каким-то образом нивелированы (путем введения ограничений, подбора пар, разделения на подгруппы или стандартизации) для достижения полной сопоставимости, как это происходит при неэкспериментальных исследованиях.

### *Статистическая оценка результатов испытания*

**Таблица 4-2.** Таблица для расчета показателей эффективности

Лечение	Неблагоприятный исход был	Неблагоприятный исход отсутствовал	Итоги
Препарат	A	B	A+B
Плацебо	C	D	C+D

### *Статистические показатели для расчета эффективности препаратов*

Риск заболеть при лечении изучаемым препаратом:

$$P_{\text{лр}} = \frac{A}{A+B}.$$

Риск заболеть при лечении плацебо:

$$P_{\text{пл}} = \frac{C}{C+D}.$$

Абсолютное снижение риска:

$$ACP = \frac{C}{C+D} - \frac{A}{A+B}.$$

Число пациентов, подвергаемых лечению, на один предотвращенный неблагоприятный исход:

$$\text{ЧПЛП} = \frac{1}{ACP}.$$

Относительный риск:

$$OR = \frac{A}{A+B} : \frac{C}{C+D}.$$

Снижение относительного риска:

$$COR = 1 - OR.$$

### Изучение побочных эффектов вмешательств

**Таблица 4-3.** Таблица для расчета показателей оценки побочных эффектов вмешательства

Лечение	Неблагоприятный исход был	Неблагоприятный исход отсутствовал	Итого
Препарат	A	B	A+B
Плацебо	C	D	C+D

### Статистические показатели для расчета побочных эффектов вмешательства

Абсолютное повышение риска:

$$АПР = \frac{A}{A+B} - \frac{C}{C+D}.$$

Количество пациентов, подвергаемых лечению, на один вредный исход:

$$ЧПЛВ = \frac{1}{АПР}.$$

### Организации, отвечающие за проверку результатов клинических испытаний

В большинстве стран мира открыты специальные отделы, относящиеся к министерству здравоохранения или другим департаментам, отвечающие за проверку результатов КИ, проводимых по новым препаратам, и за выдачу разрешений на поступление медицинского продукта (препарата, аппарата) в сеть аптек.

Например, в Соединенных Штатах, это — *Food and Drug Administration (FDA)* в составе *Department of Health & Human Services*. Это учреждение действует в соответствии со статьей 21 кодекса федеральных законов *21 Code of Federal Regulations*. В России в составе Минздрава РФ есть от-



дел, действующий на основании приказа № 266 «Об утверждении Правил клинической практики в РФ» от 19 июля 2003 г.

### *Международные требования*

Основа проведения КИ — документ международной организации «Международной Конференции по Гармонизации» (ICH). Этот документ называют «*Guideline for Good Clinical Practice (GCP)*» («Описание стандарта *GCP*», *GCP* часто переводят как «Надлежащая (качественная) клиническая практика»).

Кроме врачей, в области КИ работают и другие специалисты по КИ.

КИ необходимо проводить в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской Декларации, стандарта *GCP* и действующими нормативными требованиями. До начала КИ необходимо оценивать соотношения предвидимого риска с ожидаемой пользой для испытуемого и общества. Во главе угла — принцип приоритета прав, безопасности и здоровья испытуемого над интересами науки и общества. Испытуемый может быть включен в исследование только на основании добровольного информированного согласия, полученного после детального ознакомления с материалами исследования. Это согласие заверяют подписью пациента (волонтера).

КИ 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 КИ, входят в обязанности Экспертного совета организации/Независимого этического комитета (ЭСО/НЭК). После получения одобрения от ЭСО/НЭК можно приступать к проведению КИ.

Разработка ЛС и их КИ — процедуры очень дорогие. Некоторые фирмы, стремясь снизить стоимость испытаний, проводят их вначале в странах, где требования и стоимость значительно ниже, чем в стране фирмы-разработчика. Так, многие вакцины первоначально были испытаны в Индии, Китае и других странах третьего мира. В качестве 2—3 этапа КИ использовали и благотворительные поставки вакцин в страны Африки и Юго-Восточной Азии.

### *Принципы качественных клинических испытаний*

В РФ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст утвержден Национальный стандарт РФ (см. Приложение 1). Настоящий стандарт идентичен Руководству по надлежащей клинической практике (*Consolidated GCP*)

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*). Он подготовлен Ассоциацией международных фармацевтических производителей, Международной конфедерацией обществ потребителей (КонфОП), РАМН. Надлежащая клиническая практика: 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, согласованы с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией (см. Приложение 2) Всемирной медицинской ассоциации, и что данные КИ достоверны.

Цель настоящего национального стандарта — установление единых со странами Европейского Союза, США и Японией правил, способствующих взаимному признанию данных КИ уполномоченными органами названных стран.

Принципы качественных КИ (*GCP*).

- КИ необходимо проводить в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской декларации, Правилами *GCP* и действующими нормативными требованиями.
- До начала КИ должна быть проведена оценка соотношения предвидимого риска с ожидаемой пользой для испытуемого и общества. КИ 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 КИ должны служить данные доклинического и клинического изучения исследуемого препарата.
- КИ должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в протоколе исследования.
- КИ проводят в соответствии с протоколом, заблаговременно утвержденным/одобренным Экспертным Советом/Комитетом по этике.
- Ответственность за оказание медицинской помощи испытуемому может взять только квалифицированный врач.
- Все лица, участвующие в проведении КИ, должны получить профессиональное образование и опыт, соответствующий поставленным задачам.

- Испытуемый может быть включен в испытание только на основании добровольного информированного согласия, полученного после детального ознакомления с материалами исследования.
- Сбор, обработка и хранение информации, полученной в ходе КИ, должны обеспечивать точное и правильное представление, объяснение и подтверждение данных.
- Документы, позволяющие установить личность испытуемого, необходимо сохранять в тайне от неуполномоченных лиц.
- Производство и хранение исследуемого препарата, а также обращение с ним осуществляют в соответствии с Правилами организации производства и контроля качества ЛС, или *Good Manufacturing Practice (GMP)*. Препарат используют в соответствии с утвержденным протоколом исследования.

*Документы, необходимые для проведения рандомизированного клинического испытания*

- Протокол исследования и поправки к нему.
- Форма письменного информированного согласия, ее последующие редакции.
- Материалы для привлечения испытуемых в исследование (например, рекламные объявления).
- Брошюра исследователя.
- 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 быть необходимы Экспертному совету/Комитету по этике для исполнения своих обязанностей.

*Экспертный совет/Комитет по этике*

Согласно Указу Минздрава РФ от 19 августа 1999 г. № 891-У функции Комитета по этике при Федеральном органе контроля качества, эффективности и безопасности ЛС возложены на Национальный этический комитет.

Основная задача Экспертного совета/Комитета по этике — защита прав и здоровья испытуемых, а также гарантия их безопасности. Особое внимание уделено исследованиям, участниками которых могут стать уязвимые испытуемые. Экспертный совет/Комитет по этике получает на рассмотрение документы, указанные выше (документы, необходимые для проведения РКИ).

Экспертный совет/Комитет по этике рассматривает вопрос о проведении КИ 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 разрешения/одобрения 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 рассматривает документацию с частотой, зависящей от степени риска испытуемых, но не реже одного раза в год.

Если протокол указывает на невозможность получения согласия испытуемого или его законного представителя до момента включения в исследование (например, при терапии 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.

Во избежание необоснованной заинтересованности или принуждения испытуемых Экспертный совет/Комитет по этике рассматривает порядок и суммы выплат испытуемым.

В состав Экспертного совета/Комитета по этике должно входить достаточное количество лиц, обладающих необходимым опытом и квалификацией для экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов планируемого исследования.

В состав Экспертного совета/Комитета по этике рекомендовано включение:

- не менее пяти членов; среди них:
- одного члена и более не научного работника;
- одного члена и более не сотрудника медицинского учреждения/исследовательского центра, в котором проводят испытание.

Только члены Экспертного совета/Комитета по этике, не являющиеся сотрудниками исследователя или спонсора, могут участвовать в голосовании по вопросу разрешения/одобрения исследования. Эксперт-

ный 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 члены Экспертного Совета/Комитета по этике, непосредственно участвующие в рассмотрении документации по исследованию и его обсуждению, могут голосовать и давать рекомендации по вопросу разрешения/одобрения испытания. Исследователь предоставляет информацию Экспертному совету/Комитету по этике по любым аспектам исследования, однако не участвует в прениях или в голосовании по вопросу разрешения/одобрения испытания.

#### *Информированное согласие*

Доктрина информированного согласия (см. Приложение 2 п. 4.8 и Приложение 3) означает, что врач, прежде чем попросить у пациента согласие на проведение курса лечения или отдельной процедуры, связанных с риском и имеющих альтернативы (особенно если шансы достичь успеха невысоки), должен предоставить пациенту следующую информацию:

- суть предлагаемого лечения (процедуры);
- риски и выгоды рекомендуемых мер, степень опасности самых неблагоприятных исходов (гибели или тяжелой инвалидности);
- альтернативные методы лечения (процедуры), риски, опасность неблагоприятных исходов;
- последствия отложенного или не начатого лечения;
- вероятность успешного исхода, проявление этого успеха;
- вероятные трудности и длительность периода реабилитации и возврата пациента к нормальному для него объему деятельности;
- прочие сопутствующие сведения в форме ответов на вопросы, изложение аналогичных случаев из своего опыта, опыта бригады и т. п.

Информация должна быть предоставлена в доступной для пациента форме, на понятном для него языке. Вопрос о компетентности решения часто возникает при заведомой неправоеспособности пациента (дети, лица, признанные недееспособными в силу психических нарушений, дебильности, старческого слабоумия и т. д.). Здесь решения принимают по тем же схемам, с участием опекунов или попечителей. Относительно

бездомных людей решения принимают социальные работники, специально на это уполномоченные. Если в семье или в органах опеки нет единого мнения, то вопрос о единственном опекуне решает суд. Добровольность — отсутствие какого-либо внешнего давления (угроза, подкуп, кабальные финансовые условия) на пациента при принятии решения, особенно при подписании письменных согласий или отказов.

### **Эталоны ответов к заданиям для самоподготовки**

**К задаче 1.** Различные ЛС могут обладать специфическим действием (например, антибактериальные препараты), смешанным действием (например, наркотические препараты) и неспецифическим действием (например, противозудные препараты). При этом препараты с неспецифическим действием оказывают влияние за счет психологического эффекта. Также следует обратить внимание на «эффект плацебо».

Оба активных препарата и плацебо давали примерно одинаковое снижение выраженности зуда в отличие от отсутствия вмешательства.

Причина эффективности плацебо — «эффект плацебо», причина эффективности препаратов — неспецифическое действие противозудных препаратов.

**К задаче 2.** Пациенты и медицинский персонал могли отгадать принадлежность испытуемого к контрольной или основной группе по урежению частоты сердечных сокращений.

Пациенты контрольной группы, узнав, что они получают плацебо, могут начать прием активного препарата, таким образом, возможно смещение результата в сторону занижения эффективности испытуемого препарата.

## **РАБОТА НА ЗАНЯТИИ**

### **Вопросы для отработки на практическом занятии**

1. РКИ — «золотой» стандарт экспериментальных исследований по оценке потенциальной эффективности лечебных и профилактических препаратов (Задачи № 1—9).
2. Цели РКИ. Оценка безопасности и эффективности (действенность и собственно эффективность). Внутренняя и внешняя достоверность РКИ (Задачи № 1—9).
3. Фазы РКИ.

4. Случайные и систематические ошибки (Задачи № 1—9).
5. Организация РКИ:
  - ◇ Планирование числа участников.
  - ◇ Критерии включения/исключения. Согласие участников. Комплаенс.
  - ◇ Формирование выборки.
  - ◇ Рандомизация: цели, методы, ошибки. Псевдорандомизация (Задача 1).
  - ◇ Плацебо: цели применения плацебо (Задача 6).
  - ◇ Ослепление (маскирование) исследования: слепое, двойное тройное и четверное слепое испытание (Задачи 2, 3, 5).
  - ◇ Распределение и применение вмешательств. Испытания в параллельных группах (независимые и связанные выборки), перекрестное испытание, факторная структура эксперимента, исторический и внешний контроль.
  - ◇ Трудности назначения препарата (Задача 7).
  - ◇ Исходы исследования: методы оценки. Клинически важные исходы, промежуточные, косвенные, суррогатные исходы. Качество жизни (Задача 4).
  - ◇ Прекращение испытания: планирование длительности эксперимента.
6. Статистическая и клиническая значимость результатов. Показатели величины эффекта. Оценка клинической значимости (Задачи 8, 9).
7. Изучение побочных эффектов вмешательства.
8. Стандарт отрасли ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных КИ в Российской Федерации». Область применения.
9. Принципы качественных КИ (GCP).
10. Основные документы, необходимые для проведения исследования.
11. Этические аспекты проведения РКИ.  
Указанные вопросы отрабатывают при решении ситуационных задач.

### Ситуационные задачи

**Задача 1.** При проведении КИ двух ЛС пациентов делили на группы разными способами. В первом случае пациентов делили по четности номера карты (четные номера — основная группа, нечетные — контрольная). Во втором случае — по дню недели поступления в стационар (понедельник, среда, пятница, воскресенье — основная группа, вторник, четверг, суббота — контрольная).

- *Оцените правильность организации первого и второго исследования.*
- *Дайте рекомендации по проведению рандомизации.*

**Задача 2.**

- 1) В КИ нового препарата для снижения уровня триглицеридов крови пациенты были поделены на две группы. Пациенты первой группы получали препарат, второй группы — плацебо. Пациенты знали свою принадлежность к группе.
  - 2) В КИ антибиотика у пациентов с пневмонией результат оценивали по изменению рентгенологической картины. Врач, проводивший испытание, знал принадлежность пациентов к контрольной или основной группе. При этом улучшение рентгенологической картины врач быстрее выявлял у пациентов экспериментальной группы.
  - 3) Было проведено КИ нового дорогостоящего препарата класса статинов. Статистик, оценивающий результаты, знал принадлежность пациентов к контрольной или основной группе. По совместительству статистик работал в фармацевтической компании, заказавшей это исследование.
- *Оцените правильность организации исследований в указанных случаях.*
  - *Объясните, каким образом такая организация исследования могла повлиять на полученные результаты.*

**Задача 3.** В исследовании первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний было использовано практически идеальное плацебо. Одни участники получали колестирамин (экспериментальная группа), другие — плацебо (контрольная группа). Однако побочные эффекты были отмечены существенно чаще в экспериментальной группе. В конце первого года испытания у пациентов экспериментальной группы чаще, чем контрольной, были запоры (39 % против 10 %), изжога (27 % против 10 %), отрыжка и метеоризм (27 % против 16 %), а также тошнота (16 % против 8 %).

- *Оцените, каким образом данная ситуация может повлиять на полученные результаты.*

**Задача 4.** В крупном исследовании изучали влияния нескольких гиполипидемических препаратов на развитие стенокардии 1103 мужчинам был назначен клофибрат и 2789 мужчинам — плацебо. Летальность за последние 5 лет составила 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 ЛС. Был ли клофибрат эффективен у тех, кто действительно принимал препарат? Ответ был утвердительным. В экспериментальной группе летальность за последние 5 лет среди пациентов, действительно принимавших клофибрат, составила 11,0 % по сравнению



с 26,4% у пациентов, не соблюдавших схему лечения ( $p < 0,05$ ). Летальность среди больных, строго выполнявших назначения и принимавших 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 ( $p < 0,05$ ).

- *Оцените полученные результаты.*
- *Укажите причины, повлиявшие на результаты исследования.*
- *Сделайте предварительный вывод об эффективности препарата.*

**Задача 5.** Проанализируйте перечисленные методы медицинского вмешательства.

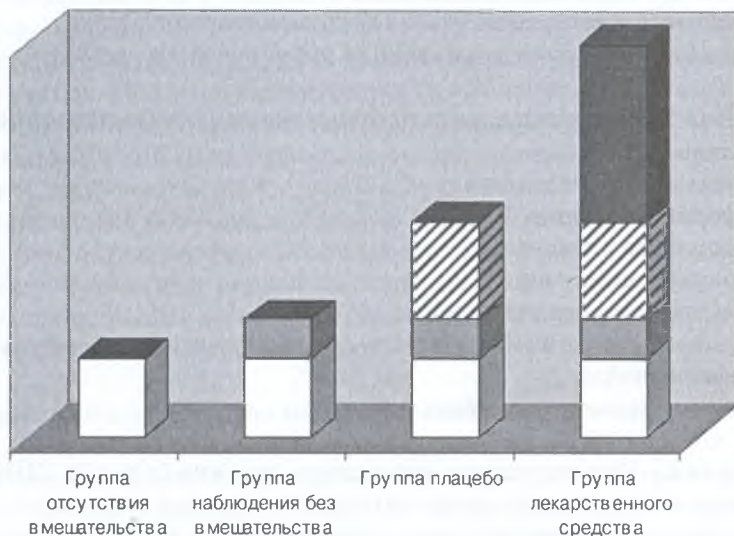
- ◇ Внутривенные инъекции.
- ◇ Пероральная форма ЛС.
- ◇ Мануальная терапия.
- ◇ Иглорефлексотерапия.
- ◇ Оперативное вмешательство.
- *Определите возможные трудности стандартизации и дозиметрии указанных методов.*
- *Дайте обоснование принятого решения.*

**Задача 6.** При отсутствии адекватного лечения больные СПИДом погибают в течение нескольких лет после появления симптомов. Изучению эффективности методов лечения больных СПИДом препятствует нарушение обычных процедур рандомизированных испытаний, поскольку пациенты хотят увеличить свои шансы на выживание. В ходе рандомизированных испытаний пациенты иногда обмениваются препаратами или получают через «лекарственные клубы» препараты, не используемые в испытании. О таких поступках они не сообщают исследователям, поэтому эти факторы невозможно учесть при подведении итогов испытания.

- *Определите, каким образом такое вмешательство в исследование оказывает влияние на получаемые результаты.*

**Задача 7.** При проведении КИ нового антибиотика была произведена выборка больных пневмонией легкой формы течения. Случайным образом были сформированы четыре группы пациентов. В первой группе вмешательство не проводили, наблюдение за состоянием пациента не было установлено; за пациентами второй группы было установлено наблюдение; в третьей группе пациенты получали плацебо;

в четвертой — исследуемый препарат. Через неделю была проведена оценка эффективности лечения. Критерий эффективности — клиническое улучшение состояния. В первой группе улучшение состояния отмечено у 15 % пациентов, во второй — у 23 %, в третьей — у 35 %, в четвертой — у 85 %.



**Рис. 4-4.** Вклад различных причин в суммарный лечебный эффект

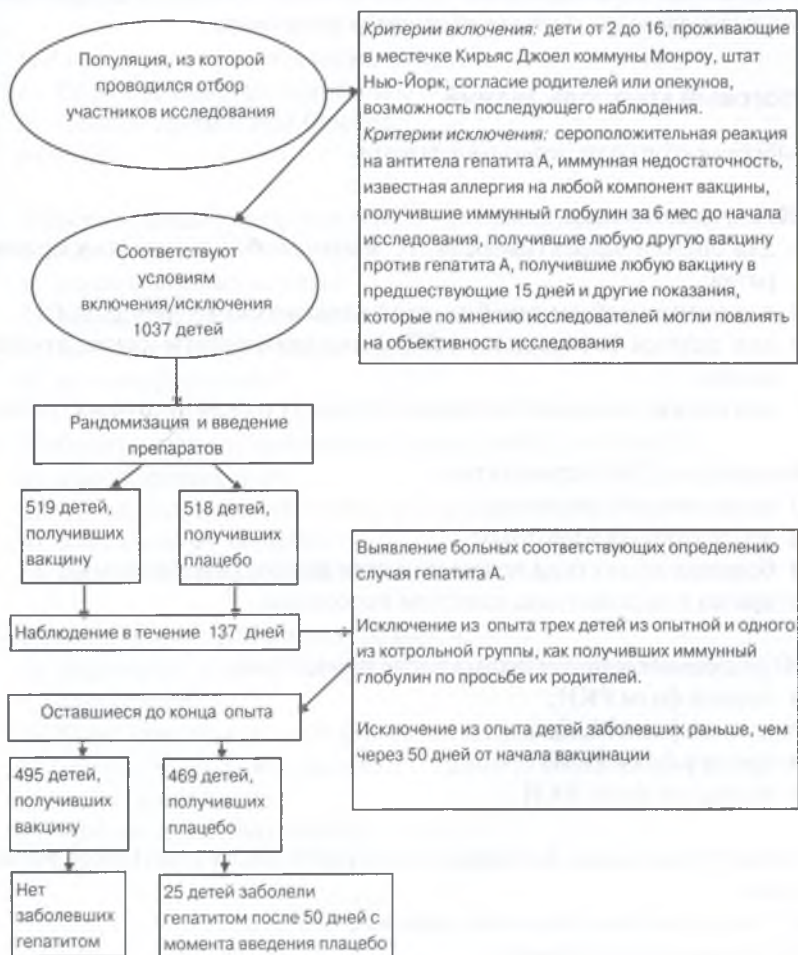
- *Оцените полученные результаты.*
- *Проанализируйте представленный материал (рис. 4-4) и оцените вклад различных причин в суммарный лечебный эффект, дайте объяснение полученным результатам.*
- *Укажите причины, повлиявшие на результаты.*

**Задача 8.** При проведении РКИ эффективности препарата арбидол среди детей в возрасте от 2 до 6 лет было сформировано две группы: основная (экспериментальная) группа численностью 143 пациента и контрольная — 151 пациент. Пациенты основной группы получали арбидол в дозе 0,05 в течение 6 дней, пациенты контрольной группы получали плацебо. Исследование шло в течение 3-х мес, после чего оценивали результаты по числу заболевших гриппом и ОРВИ, а также число случаев осложненный гриппа и ОРВИ. В опытной группе заболели 66 пациентов, при этом

осложнения были у 7 из них, в контрольной группе заболели 95 пациентов, осложнения были у 20.

- *Оцените эффективность препарата Арбидол по предотвращению развития заболевания гриппом, ОРВИ и осложнений.*

**Задача 9.** Схема составлена на основании данных, изложенных в публикации «Формалин-инактивированная вакцина гепатита А, Приложение 1. А. Верзбергер и др. New England Journal of Medicine. 327 (7), 1992).



- Изучите представленную схему и составьте ее заголовок.
- Укажите, какими терминами следует обозначить дизайн данного исследования и объясните основные его этапы.
- Определите цель этого исследования.
- Укажите, какой или какие показатели (величины, коэффициенты) рассчитываются при такой организации исследования и расшифруйте их эпидемиологический смысл.
- Объясните, что означают термины внутренняя и внешняя достоверность данных эпидемиологического исследования и можно ли результаты этого исследования считать абсолютно истинными

### Итоговый контроль знаний

Выберите один или несколько ответов.

1. РКИ предназначены:
  - а) для оценки эффективности ЛС и иммунобиологических препаратов;
  - б) для оценки работы лечебно-профилактических учреждений;
  - в) для оценки безопасности ЛС и иммунобиологических препаратов;
  - г) для оценки валидности диагностических и скрининговых тестов.
2. Первую фазу РКИ проводят на:
  - а) здоровых добровольцах;
  - б) лабораторных животных;
  - в) больных людях (при невозможности включения здоровых);
  - г) врачах и среднем медицинском персонале.
3. ЛС разрешают к применению после проведения:
  - а) первой фазы РКИ;
  - б) второй фазы РКИ;
  - в) третьей фазы РКИ;
  - г) четвертой фазы РКИ.
4. основополагающие факторы определения числа участников испытания:
  - а) предполагаемая величина эффекта;
  - б) структура исследования;

- в) бюджет планируемого исследования;
  - г) заранее установленный порог статистической значимости обнаружения эффекта.
5. Формирование выборки основано на критериях:
- а) включения;
  - б) обоснования;
  - в) исключения;
  - г) формирования.
6. КИ организуют на основании международного стандарта:
- а) Food and Drug Administration;
  - б) Good Manufacturing Practice;
  - в) GCP;
7. Выберите среди указанных вариантов ответа пример псевдорандомизации:
- а) подбрасывание монеты;
  - б) выбор пациентов по четности года рождения;
  - в) использование таблицы случайных чисел;
  - г) по номеру палаты.
8. Выберите, какими свойствами должно обладать плацебо:
- а) ярко красный цвет;
  - б) полная копия внешнего вида изучаемого ЛС;
  - в) маркировка «плацебо»
  - г) соответствие вкуса, цвета и запаха изучаемому препарату.
9. Простое слепое КИ подразумевает, что:
- а) пациент не знает свою принадлежность к основной или контрольной группе;
  - б) будут определять поля зрения испытуемого;
  - в) врач не знает принадлежность пациента к основной или контрольной группе;
  - г) врач не знает диагноза пациента.

Ответьте на следующие вопросы

1. Укажите основные варианты распределения вмешательств, используемые при РКИ.
2. Перечислите основные особенности проведения второй, третьей, четвертой фазы РКИ.
3. Укажите основные особенности проведения двойного, тройного и четверного КИ.
4. Перечислите основные статистические показатели для измерения эффективности ЛС.
5. Перечислите случайные и систематические ошибки при проведении РКИ.
6. Укажите, какой стандарт при проведении КИ используют в РФ.
7. Перечислите основные документы, используемые при проведении КИ.
8. Перечислите основные показатели оценки эффективности и безопасности лекарственных и профилактических препаратов;
9. Перечислите основные показатели оценки побочных эффектов вмешательства.

## Глава 5

### Оценка эффективности диагностических и скрининговых тестов

**Цель занятия:** освоение основных способов оценки эффективности диагностических и скрининговых тестов и принципов их использования на практике.

**В результате изучения темы студенты должны знать:**

- *определение понятия и предназначение диагностических тестов;*
- *основные этапы испытания диагностического теста;*
- *определения понятий валидности и воспроизводимости теста и критерии этих показателей;*
- *ошибки, возникающие из-за использования тестов с низкой валидностью;*
- *определение понятия и предназначение скрининговых тестов;*
- *критерии выбора тестов, пригодных для использования в скрининговых программах.*

**В результате изучения темы студенты должны уметь:**

- *оценивать валидность диагностических тестов;*
- *рассчитывать чувствительность и специфичность диагностических тестов, ложноположительные и ложноотрицательные результаты, прогностическую ценность положительного результата ( $ПЦ^+$ ) и прогностическую ценность отрицательного результата ( $ПЦ^-$ ) теста, отношение правдоподобия результатов (*likelihood ratio*), предтестовую вероятность и шансы, посттестовую вероятность и шансы;*
- *выбирать диагностические тесты, пригодные для использования в скрининговых программах.*

### 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

Решите 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.

- Рассчитайте чувствительность и специфичность этого теста.
- 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 %).

- Определите тест, который лучше подходит для проведения скрининга с целью выявления заболевания Б и его последующего лечения на ранних стадиях развития.
- Какая дополнительная информация (кроме показателей чувствительности и специфичности) необходима для выбора скринингового теста?



## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Для оценки состояния здоровья людей используют диагностические (клинические) и скрининговые тесты. *Диагностические тесты* предназначены для установления клинического диагноза пациентам (т. е. лицам, обратившимся к врачу). *Скрининговые тесты* предназначены для обследования лиц, считающих себя здоровыми, с целью объективной оценки состояния их здоровья и выявления состояний предболезни, т. е. для до-нозологической диагностики.

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 быть представлена следующими этапами:

- выбор референтного теста («золотым стандартом» называют наиболее точный диагностический метод из перечня существующих тестов);
- разработка критериев включения и критериев исключения пациентов в исследование;
- формирование выборки, получение информированного согласия;
- обследование выборки при помощи испытываемого теста;
- обследование выборки при помощи референтного теста;
- использование «ослепления» на этапе статистической обработки и оценки результатов применения теста (исследователь не должен знать, каким методом — испытываемым или референтным — получены те или иные результаты);
- оценка результатов испытываемого теста и его безопасности;
- оценка экономической выгоды теста.

Главное требование, предъявляемое к диагностическим тестам, — информативность, а для соответствия этому требованию тест должен обладать двумя свойствами: валидностью (достоверностью) и воспроизводимостью.

### *Валидность диагностических тестов*

Валидность, или достоверность отдельного теста означает:

- способность теста дать истинную оценку тех параметров организма, которые необходимо измерить;
- соответствие данных диагностического теста объективным симптомам заболевания и данным анамнеза;
- соответствие данных испытываемого теста данным традиционных лабораторных тестов.

Определение достоверности результатов теста предполагает их сравнение с результатами, полученными методом (или комплексом методов), результаты которого считаются надежными, т. е. истинными. Такие методы называют референтными (эталонными) или золотым стандартом. Так, выделение у больного анти-ВГА IgM является золотым стандартом установления диагноза «вирусный гепатит А».

Для длительно протекающих заболеваний (например, онкологических), специфические симптомы которых появляются по истечении нескольких лет от начала болезни, подобрать золотой стандарт диагностики на ранних стадиях заболевания невозможно. Фактически, золотым стандартом в таких случаях становятся данные, накопленные за время длительного наблюдения за конкретным пациентом.

Нередко при 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, т. е. такого значения измеряемого параметра, при котором результат теста начинают рассматривать как положительный или отрицательный.

Валидность (достоверность) диагностических тестов оценивают по определенным критериям (табл. 5-1).

**Таблица 5-1.** Характеристика критериев оценки валидности диагностических и скрининговых тестов

Критерий	Другое название критерия	Эпидемиологический смысл
Чувствительность (sensitivity)	Истинноположительный показатель	Способность теста определять наличие данного заболевания у пациента
Специфичность (specificity)	Истинноотрицательный показатель	Способность теста определять отсутствие данного заболевания у пациента
ПЦ <sup>+</sup> — 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

Окончание табл. 5-1

Критерий	Другое название критерия	Эпидемиологический смысл
ПЦ <sup>-</sup> — прогностическая ценность отрицательного результата	Посттестовая (апостериорная) вероятность отрицательного результата	Вероятность того, что при отрицательном результате пациент (с определенной вероятностью не имевший данного заболевания до применения теста) на данный момент действительно здоров
Отношение правдоподобия положительного результата (ОП <sup>+</sup> )		Насколько более вероятен положительный результат у больного по сравнению с вероятностью положительного результата у здорового
Отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП <sup>-</sup> )		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. 5-2).

Таблица 5-2. 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

a — число истинноположительных результатов;

b — число ложноположительных результатов;

c — число ложноотрицательных результатов;

d — число истинноотрицательных результатов.

### Чувствительность теста

Чувствительность теста — его способность достоверно определять наличие данного заболевания у обследуемого лица. Тесты, обладающие высокой чувствительностью, редко классифицируют как здоровых лиц, в действительности имеющих какую-либо патологию (болезнь). Другими словами, чувствительные тесты не должны «пропускать» больных, хотя

при этом почти неизбежно в ряде случаев болезнь будет ошибочно «приписана» здоровым лицам. Чувствительные тесты рекомендуют использовать на ранних стадиях диагностического поиска для сужения его рамок, когда возможных вариантов много и диагностические тесты позволят исключить некоторые из них. Следует отметить, что в клинической практике особенно информативен отрицательный результат чувствительного теста.

Долю правильных диагнозов называют *истинноположительными* результатами. Оставшаяся нераспознанной часть заведомо больных лиц называется *ложноотрицательными* результатами.

Расчет чувствительности теста проводят по формуле

$$\text{Чувствительность} = a / (a+c) \text{ (табл. 5-2).}$$

Чувствительность обычно выражают в процентах.

### **Специфичность теста**

Специфичность теста — это его способность достоверно определять отсутствие данного заболевания у пациента. Обычно в случае отрицательного результата высокоспецифичного теста говорят, что человек здоров.

Высокоспецифичные тесты, как правило, не относят здоровых к больным, но могут «пропустить» часть случаев с легким, атипичным течением болезни. Высокая специфичность диагностического теста очень важна, так как снижает долю ложноположительных результатов, способных нанести пациенту вред: физический, эмоциональный или финансовый. Специфичный тест наиболее информативен, когда дает положительный результат.

Специфичность теста зависит от доли достоверных отрицательных результатов, полученных у заведомо здоровых лиц. Эту долю результатов называют истинноотрицательными. Долю здоровых, ошибочно получивших положительный результат, расценивают как ложноположительные результаты.

Специфичность диагностического теста рассчитывают по формуле

$$\text{Специфичность} = d / (b+d) \text{ (табл. 5-2).}$$

Специфичность обычно выражают в процентах.

### *Прогностическая ценность теста*

Вероятность наличия (или отсутствия) заболевания при уже известном результате теста называют прогностической ценностью резуль-

тата теста (см. табл. 5-1). 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, что 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 при применении теста для постановки диагноза, зная результат теста у конкретного лица, врач должен сделать заключение, болен человек или нет и, соответственно, принять решение о необходимости лечения. Для этого следует знать величину вероятности того, что результат теста (положительный или отрицательный) действительно свидетельствует о наличии или отсутствии болезни.

$ПЦ^+$  может быть рассчитана как доля истинноположительных результатов среди всех положительных результатов.  $ПЦ^-$  может быть рассчитана как доля истинноотрицательных результатов среди всех отрицательных результатов (см. табл. 5-2).

$$ПЦ^+ = a / (a+b);$$

$$ПЦ^- = d / (c+d).$$

Прогностическую ценность обычно выражают в процентах.

Чем чувствительнее тест, тем выше  $ПЦ^-$  (т.е. возрастает уверенность врача в том, что отрицательные результаты теста указывают на отсутствие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше  $ПЦ^+$  (т.е. врач может с большей уверенностью считать, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз). При этом на прогностическую ценность теста влияет распространенность заболевания. Если положительные результаты даже высокоспецифичного теста получены в популяции с низкой распространенностью данного заболевания, то они окажутся преимущественно ложноположительными. Поэтому неизбежно при проведении скрининговых исследований многие пациенты с положительными результатами теста окажутся здоровыми. Аналогично, многие отрицательные результаты высокочувствительного теста, полученные в группе с высокой распространенностью данного заболевания, скорее

всего, будут ложными. Таким образом, интерпретация ПЦ<sup>+</sup> или ПЦ<sup>-</sup> диагностического теста меняется в зависимости от распространенности заболевания, а распространенность можно рассматривать как априорную (предтестовую) вероятность того, что пациент болен.

Показатели прогностической ценности позволяют скорректировать (оценить, насколько достоверно) заключение о наличии заболевания у пациентов, которые уже получили положительный или отрицательный результат. Эту оценку также называют апостериорной (посттестовой) вероятностью.

Математическую формулу, связывающую чувствительность, специфичность теста и распространенность заболевания с прогностической ценностью результатов, можно вывести из теоремы Байеса для условных вероятностей:

$$\text{ПЦ}^+ = \frac{\text{чувствительность} \times \text{распространенность}}{\text{чувствительность} \times \text{распространенность} + (1 - \text{специфичность}) \times \text{распространенность}}$$

$$\text{ПЦ}^- = \frac{\text{специфичность} \times (1 - \text{распространенность})}{(1 - \text{чувствительность}) \times \text{распространенность} + \text{специфичность} \times (1 - \text{распространенность})}$$

### *Отношения правдоподобия*

Получить информацию о прогностической ценности результатов диагностического теста можно, используя отношения правдоподобия, которые обобщают те же данные, что и показатели чувствительности и специфичности, и могут использоваться для вычисления вероятности наличия (или отсутствия) заболевания на основании положительного или отрицательного результата теста.

Отношение правдоподобия — это отношение вероятности получения определенного (положительного или отрицательного) результата у больного человека к вероятности такого же результата у здорового человека.

ОП<sup>+</sup> — это отношение вероятности получения положительного результата теста у больного к вероятности положительного результата у здорового пациента.

$$\text{ОП}^+ = \frac{\text{Чувствительность}}{(1 - \text{Специфичность})}$$

В формуле для определения ОП<sup>+</sup> чувствительность и специфичность выражают в долях единицы, а не в процентах. Возможное наименьшее значение отношения правдоподобия возникает тогда, когда числитель является минимальным, т. е. чувствительность равна нулю. В этом случае

значение  $ОП^+$  так же становится нулевым. Максимальное значение  $ОП^+$  возникает тогда, когда знаменатель минимален. Это достигается, когда специфичность приближается к 1. Тогда  $ОП^+$  стремится к положительной бесконечности. В случае, когда  $ОП^+$  равно 1, диагностический тест абсолютно неинформативен, поскольку в этом случае вероятность положительного результата одинакова и у больных, и у здоровых лиц. 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 человека.

$ОП^-$  — 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, оцененной до выполнения диагностического тестирования, к вероятности того, что пациент здоров. Посттестовые шансы наличия заболевания определяют как отношение вероятности того, что пациент болен, определенной после проведения диагностического тестирования, к вероятности того, что пациент здоров.

При помощи  $ОП$  можно легко рассчитать посттестовые шансы, зная предтестовые. Например, посттестовые шансы положительного результата можно рассчитать по формуле

Посттестовые шансы =  $ОП^+ \times$  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.

### Ошибки классификации

Диагностические тесты используют не только для установления диагноза и выявления больных, но и для оценки распространенности различных заболеваний среди населения. При этом недостаточная валидность тестов неизбежно приведет к неправильной оценке распространенности, поскольку части лиц будет дано ошибочное заключение о наличии заболевания. Низкая чувствительность теста приведет к ошибочному отнесению больных лиц к здоровым. Это приведет к недооценке превалентности или инцидентности конкретного заболевания. Низкая специфичность, с другой стороны, означает, что некоторые здоровые лица будут ошибочно отнесены к больным. Это приведет к переоценке превалентности или инцидентности заболевания. В обоих случаях возникнет смещение, 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 как от чувствительности и специфичности диагностического теста, так и от распространенности заболевания в изучаемой группе.

Особенно важно учитывать ошибки классификации при сравнении показателей заболеваемости в двух (и более) группах, когда делают заключение о различной активности факторов риска в сравниваемых группах.

Если методы измерения обладают одинаковой чувствительностью и специфичностью в обеих группах, т. е. если они не различаются по валидности, то в таком случае ошибочная классификация называется *недифференцированной*. При этом ошибка классификации (ошибка разделения) на больных и здоровых будет одинаковой (т. е. 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 и по тому, и по другому показателю). Если чувствительность и специфичность тестов, применяемых в сравниваемых группах, различны, то смещение может быть любой направленности. Истинное различие между группами обследуемых лиц 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.

### *Воспроизводимость диагностических тестов*

Воспроизводимость (*reliability, repeatability*) теста — это 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 с субъективной вариабельностью.

Истинная вариабельность результатов связана с особенностями жизнедеятельности организма обследуемого. Известно, что даже у здоровых лиц 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, наглядно 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, прежде всего, предусматривает его обучение особенностям использования соответствующих стандартизованных методов. Обучение должны проводить высококвалифицированные специалисты.

Окончательная проверка и закрепление полученных навыков происходит 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 относительно стандартных условий применения метода, например, температуры помещения, положения тела обследуемого, его физической активности и т.д. Субъективная вариабельность бывает особенно велика, когда погрешности персонала объединяются с погрешностями метода (теста).

На рис. 5-1 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

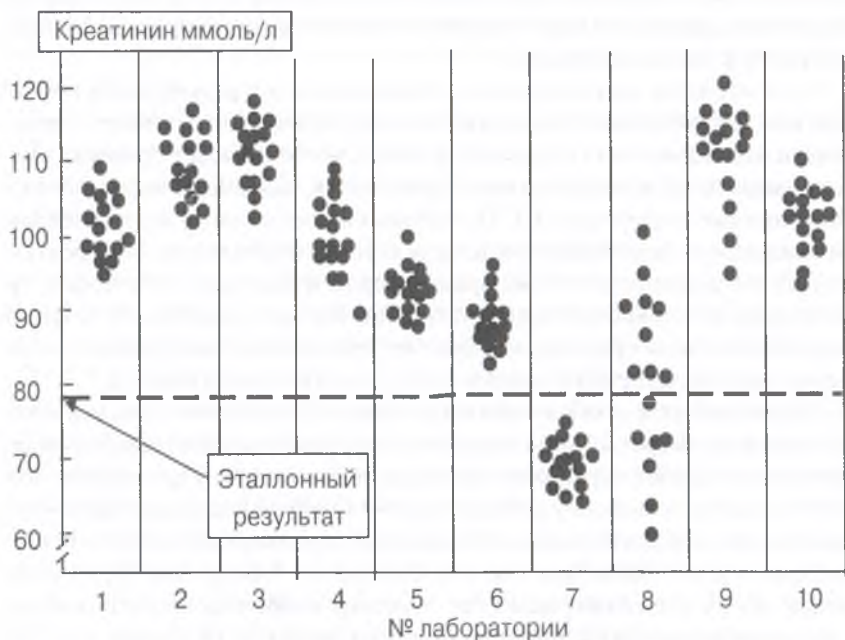


Рис. 5-1. Концентрация креатинина в одной порции крови по результатам исследований в 10 шведских лабораториях, проанализировавших одну и ту же пробу 16 раз (Альбом А., Норелл С. «Введение в современную эпидемиологию» 1996 г.)

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) — обследование (чаще всего массовое) лиц, считающих себя здоровыми, с целью выявления у них не распознанного ранее заболевания. Скрининг также применяют для выявления у здоровых лиц факторов риска (в основном факторов риска хозяина), например, курения, вредных пищевых привычек, пограничных результатов лабораторного обследования и т. д.

Скрининг осуществляют с помощью скрининговых тестов, которые, как и любые диагностические тесты, могут проходить в виде опроса, физического исследования (например, осмотра кожных покровов, пальпации отдельных органов и т. д.), 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 всего 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 и соответствующем возрасте и принадлежности обследуемого к определенной группе риска.

Ценность скрининга, проводимого в профилактических целях, определяется влиянием профилактической программы на заболеваемость, временную потерю трудоспособности, инвалидность, смертность и соотношением экономических затрат и экономической выгоды. Эффективность профилактического использования скрининга зависит не только от самого теста, но и от возможности эффективного вмешательства, способного предотвратить наступление неблагоприятных исходов заболевания.

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

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

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

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

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

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

Понятия валидности и воспроизводимости скрининговых тестов аналогичны таким же понятиям, относящимся к диагностическим тестам, уже описанным в этой главе.

При проведении скрининга необходимо учитывать низкую распространенность большинства заболеваний. При этом после выявления

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

Идеальный скрининговый тест должен быть валидным, простым в исполнении и относительно дешевым, как, например, целенаправленный опрос или измерение АД.

### **Эталоны ответов к заданиям для самоподготовки**

**К задаче 1. 1.** Чувствительность теста  $A$   $175 \div 200 \times 100 = 88\%$ . Специфичность этого теста  $15 \div 300 \times 100 = 95\%$ .

Следует выяснить, как формировали выборки для оценки валидности теста. Вероятность положительных результатов многих тестов в разгаре болезни выше, чем на ее ранних бессимптомных стадиях. Определялась ли чувствительность теста  $A$  в испытаниях с привлечением пациентов стационара? Если да, то чувствительность теста в 88 % может быть свидетельством переоценки чувствительности теста. В то же время, если оценку теста проводят с привлечением пациентов стационара, не имеющих исследуемого заболевания, специфичность теста 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.

**К задаче 2. 1.** Тест  $B$ . Цель скрининга — выявить как можно больше случаев заболевания. Можно ожидать, что при помощи теста  $B$  выявят 99 % случаев заболевания, а с помощью теста  $A$  — только 88 %. Однако следует учитывать низкую специфичность данного теста. При положительном результате обследования с помощью теста  $B$ , вероятно, будет необходимо про-

вести дополнительные диагностические исследования, что будет сопряжено с дополнительными расходами. Это можно и даже 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 для сравнения двух тактик лечения — приемлемым может стать и тест А.

2. Существуют и другие показатели, которые могут быть полезными при оценке информативности скринингового теста. Наиболее полезный в этом отношении показатель — ПЦ<sup>+</sup>. Этот показатель отражает вероятность того, что человек, получивший положительный результат, действительно болен, и позволяет оценить стоимость и ресурсы, необходимые для проведения скрининга. ПЦ<sup>-</sup> — доля здоровых лиц 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 недиагностированных 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, как теста, так 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.
2. Ошибки, возникающие из-за использования тестов с низкой валидностью.
3. Критерии валидности диагностического теста, правила расчета показателей чувствительности и специфичности диагностического теста, ложноположительных и ложноотрицательных результатов.
4. Влияние чувствительности и специфичности диагностических тестов на оценку распространенности различных заболеваний (см. ситуационную задачу 1, вопросы 1—3).
5. Влияние валидности теста на оценку заболеваемости в сравниваемых группах (см. ситуационную задачу 1, вопросы 4, 5, и задачу 2).

6. Правила расчета  $ПЦ^+$  и  $ПЦ^-$  теста.
7. 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 (см. ситуационные задачи 3 и 4).
8. 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 (см. ситуационные задачи 5 и 6).
9. Критерии выбора скринингового метода диагностики.
10. Критерии воспроизводимости диагностического теста.

Указанные вопросы отрабатываются 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 его применения у 150 больных и у 850 людей, у которых эта патология отсутствовала; при этом было получено 125 положительных результатов в первой группе и 30 — во второй.

- *Представьте результаты оценки теста Б в виде таблицы 2x2. Рассчитайте чувствительность и специфичность, ложноположительные и ложноотрицательные результаты этого теста.*
- *Если тест, используемый для определения распространенности заболевания, обладает низкой чувствительностью, как это повлияет на показатель распространенности заболевания?*
- *Если тест имеет низкую специфичность, как это повлияет на показатель распространенности заболевания?*
- *Рассчитайте показатели распространенности заболевания А, которые будут получены при применении теста Б на территории поселков с вымышленными названиями Ромашково и Лютиково с населением 10 тыс. человек в каждом, где истинная распространенность заболевания равна 16% и 8% соответственно.*

- *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 Б, то каким будет это отношение: таким же, ниже или выше?*

**Задача 2.** Для оценки распространенности заболевания А в противовес уже используемому тесту Б (чувствительность 83 %, специфичность 98 %) был предложен другой тест — тест В, обладающий чувствительностью 99 % и специфичностью 89 %. Этот тест было предложено использовать в поселке Лютиково для определения распространенности заболевания А и сравнивать его результаты с результатами теста Б в поселке Ромашково. По результатам теста Б, распространенность заболевания А в поселке Ромашково равна 16,6 %. При этом известно, что истинная распространенность в поселке Ромашково в 2 раза больше, чем в поселке Лютиково.

- *Оцените ожидаемые результаты исследования распространенности заболевания в поселках Ромашково (тест Б) и Лютиково (тест В). Сделайте предположение о величине отношения показателей распространенности заболевания А в поселках Ромашково и Лютиково.*
- *Рассчитайте ожидаемые результаты оценки распространенности заболевания А в поселке Лютиково (истинная распространенность заболевания А в поселке Лютиково 8 %, население 10 тыс. человек). Рассчитайте отношение показателей распространенности заболевания А в поселках Ромашково (тест Б) и Лютиково (тест В).*

**Задача 3.** Иммуноферментный анализ, используемый для выявления ВИЧ-инфекции, имеет чувствительность около 90 % и специфичность около 99 %.

- *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.** 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. 5-3.



**Таблица 5-3.** 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
Положителен	292	21	315	29	29	58
Отрицателен	8	679	685	1	941	942
Всего	300	700	1000	30	970	1000

- *Рассчитайте ожидаемые значения ПЦ<sup>+</sup> и ПЦ<sup>-</sup> теста при обследовании пациентов кожно-венерологической клиники и пациентов общей практики.*
- *Выскажите суждение о том, как следует интерпретировать положительные и отрицательные результаты обследования пациентов кожно-венерологической клиники и пациентов общей практики.*

**Задача 5.** В табл. 5-4 представлены ожидаемые результаты теста С (чувствительность 80 %, специфичность 98 %) при его применении для выявления заболевания Б в городе X, в котором истинная распространенность составляет 16 %.

**Таблица 5-2.** Ожидаемые результаты теста С при его применении для выявления заболевания Б в городе X

Результат теста	Заболевание		Всего
	Есть	Нет	
Положительный	1 280	150	1 430
Отрицательный	320	8 250	8 570
Всего	1 600	8 400	10 000

- *Оцените вероятность того, что представитель данной группы обследуемых болен заболеванием Б до проведения тестирования (предтестовая вероятность).*
- *Рассчитайте шансы в пользу наличия заболевания (предтестовые шансы), используя формулы перевода вероятности в шансы и наоборот (см. главу 5).*
- *Оцените вероятность наличия заболевания Б у обследуемого (посттестовую вероятность), и соответствующие шансы (посттестовые шансы), если результат теста С положителен.*
- *Оцените вероятность наличия у обследуемого заболевания Б, если результат теста R отрицателен, и соответствующие шансы.*

- *Насколько целесообразно использование теста С для выявления заболевания Б в городе Х?*

**Задача 6.** Сведения о результатах теста С (чувствительность 80%, специфичность 98%) представлены в табл. 5-5.

**Таблица 5-5.** Вероятность положительных и отрицательных результатов у лиц, больных заболеванием Б, и у здоровых лиц 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 Б в городе Х, полученные в задаче 5, выполните следующие задания.

- *Объясните представленные в табл. 5-3 данные (см. главу 5).*
- *Рассчитайте произведение предтестовых шансов наличия заболевания на отношение правдоподобия положительного результата ( $ОП^+$ ) и сравните результат с посттестовыми шансами, полученными в задаче 5.*
- *Рассчитайте произведение предтестовых шансов наличия заболевания на отношение правдоподобия отрицательного результата ( $ОП^-$ ) и сравните результат с посттестовыми шансами, полученными в задаче 5.*
- *Оцените результаты, полученные в пунктах 2 и 3.*

### 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 оценивать 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, относятся 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. Каким образом можно повысить воспроизводимость теста?

## Глава 6

### 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.

**В результате изучения темы студенты должны знать:**

- *информационные системы в медицине;*
- *базы данных: определение, классификация;*
- *типы и особенности формулировки вопросов, возникающих при оценке эффективности профилактики и лечения;*
- *электронные источники доказательной информации; содержание 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.*

**В результате изучения темы студенты должны уметь:**

- *определять вид и структуру эпидемиологических исследований, позволяющих получить доказательную информацию для решения конкретной практической задачи;*
- *составлять алгоритм поиска (стратегия поиска) публикаций, посвященных определенному типу эпидемиологических исследований в соответствующих базах данных;*
- *проводить поиск исследований в базе MEDLINE с помощью фильтров методологии «Clinical Queries» (клинические запросы);*
- *оценивать значимость найденной информации для решения практической задачи.*

## САМОПОДГОТОВКА К ЗАНЯТИЮ

В процессе самоподготовки студенты изучают рекомендованную литературу и информационный материал, приведенный в данной главе.

### 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 *Пациент-Вмешательство-Сравнение-Исход* (формула — ПВСИ или PICO).
4. Соответствие часто встречающихся типов практических вопросов в медицине определенным структурам эпидемиологических исследований.
5. Поиск системы. Применение операторов булевой логики для поиска информации.
6. Источники доказательной информации.
7. Принципы работы с БД MEDLINE, размещенной на сайте [www.pubmed.com](http://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](http://www.pubmed.com), следующие статьи, посвященные вопросам эпидемиологических исследований и доказательной медицине.

- *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.*
- *Серию статей, опубликованных в Журнале американской медицинской ассоциации (JAMA) начиная с 1993г. под названием «Руководства к использованию медицинской литературы» («Users' guides to the medical literature»).*

- *Систематический обзор Крейга (Craig) с соавторами по оценке методов измерения у детей температуры тела в ушной раковине и в прямой кишке, опубликованный в известном англоязычном журнале примерно в 2000 г.*
- *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.*
- *Найдите максимальное количество статей, написанных профессором Дэвидом Сакеттом (David Sackett), для которых предложены ссылки к полнотекстовому доступу.*

**Задача 2.** Воспользовавшись фильтрами Clinical Queries, размещенными на сайте [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com), найдите не менее трех статей и обзоров (лучше систематических), посвященных следующим аспектам проблемы рака молочной железы:

- этиологическим факторам;
- оценке эффективности лечения;
- диагностике;
- прогнозу.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

### Информационные системы

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. Пример — системы поддержки клинических решений. Обычно они представляют БД, которые объединяют электронные истории болезни со специальными инструментами, такими как автоматические напоминания или калькуляторы дозировки ЛС, предназначенные для использования клиницистами в процессе принятия решений. В основу систем поддержки должны быть положены научно обоснованные руководства по клинической практике или другие достоверные данные научных исследований.

В настоящее время медицинские информационные системы — одна из приоритетных областей разработки программных средств во всем мире и представляют трудоемкую задачу из-за целого ряда факторов:

- множества факторов и сложности 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.

*Базы данных.* БД можно определить как организованную совокупность взаимосвязанных хранимых вместе данных, представленных на электронных носителях, предназначенных и пригодных для решения специальных задач с использованием средств вычислительной техники.

Особенности такой совокупности данных:

- 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, ее поддержка и обеспечение доступа пользователей к ней осуществляют с помощью специального программного инструмента — системы управления базами данных. *Система управления базами данных (СУБД)* — программное обеспечение для создания и редактирования баз данных, просмотра и поиска информации в них.

По технологии обработки и хранения данных БД делят на централизованные и распределенные.

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 и там 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 может храниться пересекающаяся или даже дублирующая информация. Для работы с такой БД используют систему управления распределенными БД.

По используемой модели БД разделяют на иерархические, сетевые реляционные, объектно-ориентированные и гибридные.

*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* (англ. *relation* — отношение) БД ориентирована на организацию данных в виде двумерных таблиц. Для этих моделей характерна 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.

В *объектно-ориентированных* базах данные хранятся в виде объектов. С объектно-ориентированными базами данных удобно работать, приме-



няя объектно-ориентированное программирование. Однако сегодня такие базы данных еще не достигли такой популярности, как реляционные, поскольку значительно уступают им в производительности.

*Гибридные СУБД* совмещают в себе возможности реляционных и объектно-ориентированных баз данных.

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 встречающиеся типы вопросов в медицинской практике*

Из множества вопросов, которые могут интересовать медицинских работников можно выделить наиболее часто встречаемые типы. Это вопросы, 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 целей разработки стратегий информационного поиска можно указать 5 общих типов клинических вопросов, которые включают в себя все прочие типы.

- *Лечение* (терапия) — вопросы о том, какое лечение (если таковое возможно) надо назначить и какими могут быть результаты различных методов лечения. Эта группа включает также вопросы относительно профилактики, организации программ скрининга, повышения качества медицинской помощи.
- *Диагностика* — вопросы относительно степени надежности и клинической полезности конкретного теста, которые обычно ставят, чтобы определить, принесет ли данный тест достаточную 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.

- *Прогноз* — вопросы относительно будущего состояния здоровья пациента, продолжительности и качества его жизни при выборе того или иного конкретного варианта лечения.
- *Этиология/побочные эффекты* — вопросы относительно взаимосвязей между болезнью и возможными ее причинами, включая побочные эффекты, связанный с различными вариантами лечения (ЛС, терапевтическими и диагностическими вмешательствами).
- *Экономическая эффективность* — вопросы относительно экономической эффективности различных лечебных, профилактических и диагностических процедур.

Использование технологии доказательной медицины предполагает поиск информации в литературе и БД. Первоочередной шаг научно обоснованной практики (доказательной медицины) — точная формулировка «сфокусированного» вопроса.

#### *Формулировка вопроса*

В 1995 г. группа ученых во главе с Richardson предложили своеобразную «анатомию» хорошо сформулированного вопроса, которая носит название «формула ПВСИ (PICO)» и позволяет практикующим медицинским работникам определить четыре компонента правильно сформулированного вопроса.

- *Population* (или *Patient*) — целевой контингент (*Популяция* или *Пациент*): кого имеют в виду?
- *Intervention* (иногда *Exposure*) — *Вмешательство*, (*Воздействие*): что в отношении пациентов делают или что с ними происходит?
- *Comparison* — *Сопоставление* (*Сравнение*): какова альтернатива?
- *Outcomes* — *Результаты*, (*Исходы*): как можно измерить результат вмешательства или воздействия?

Таким образом, эти четыре компонента позволяют выбрать дизайн эпидемиологических исследований, результаты которых можно использовать для решения соответствующих практических задач в медицине.

#### *Типы вопросов и соответствующий им дизайн эпидемиологических исследований*

- *Лечение* — систематические обзоры и мета-анализы, рандомизированные контролируемые испытания.
- *Диагностика* — перекрестные экспериментальные исследования (предпочтительнее сравнение с «золотым стандартом»).
- *Прогноз* — когортные исследования.

- *Этиология/побочные эффекты* — когортные исследования, исследования типа «случай—контроль».
- *Экономическая эффективность* — рандомизированные контролируемые испытания, систематические обзоры, модели анализа принятия решений.

### Источники доказательной информации

Таблица 6-1 демонстрирует плюсы и минусы доступных источников информации.

**Таблица 6-1.** 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 статей	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

Продолжение табл. 6-1

Источник	Преимущества	Недостатки
Коллеги	Персональная и конкретная помощь в соответствии с вашими потребностями Помощь легко доступна	Пристрастность Приоритеты могут отличаться от ваших Недостаток времени
World Wide Web	Самые свежие данные Ценная / уникальная информация Профессиональная организация сети Полные тексты Доступ к информации со всего мира Круглосуточный доступ	Отсутствие центрального каталога — трудно найти информацию Отсутствие цензуры и редактирования Никаких гарантий качества и достоверности Требуется подключение к Интернету и минимальные навыки в области информационных технологий
Электронная почта	Быстрая передача информации Документы можно присоединять к сообщениям Частные сообщения могут быть зашифрованы	С прикрепленными файлами бывает трудно работать Спам Угроза заражения вирусами
Списки рассылки	Связь «один со многими» Определенная тематика Можно получать только еженедельные обзоры Доступен широкий диапазон мнений Очень дешевые средства распространения Могут быть открыты или закрыты для посторонних Возможен поиск или просмотр архивов	Количество сообщений может быть разным Ошибочные сведения рассылаются всем Трудно поддерживать обсуждение
Библиографические БД	Широкий набор индексируемых журналов Регулярное обновление Экономия времени Удобство пользования Свободный текстовый поиск Развитые инструменты поиска	Отсутствие полных текстов Отражает пристрастность публикаций Не всегда доступны Иногда неудобны в использовании Трудно получать иностранные статьи

Окончание табл. 6-1

Источник	Преимущества	Недостатки
MEDLINE	Универсальность доступа Международный охват Индексация на основе предметных рубрик Поиск по типам публикаций Имеются фильтры качества	Уклон в пользу американских работ Избирательный подход к отбору журналов Плохая индексация
Кохрановская 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 ресурсов (как первичных, так и вторичных): журналы, книги, отчеты, руководства, БД. Информацию о клинической эффективности сейчас можно найти во множестве журналов по медицине и здравоохранению — как национальных, так и международных.

### *Журналы вторичной информации*

Существуют журналы, публикующие именно вторичную информацию — обзоры и резюме доказательных данных.

#### *ACP Journal Club*

URL: [http://www.acpic.org/shared/menu\\_about.html](http://www.acpic.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 из более чем 100 клинических журналов с использованием строгих критериев научного качества и с последующей оценкой пригодности для медицинской практики, выполняемой клиническими специалистами.

*Evidence-Based Medicine*URL: <http://ebm.bmjournals.com/>

Это совместное издание British Medical Journal (BMJ) Publishing Group и American College of Physicians выходит раз в два месяца и использует менее строгие критерии отбора, чем ACP Journal Club. ЕВМ 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 медсестринского дела и BMJ Publishing. Чтобы помочь медсестрам, он находит и оценивает высококачественные и клинически важные исследования, публикуя сжатые информативные критические резюме таких статей с комментариями практикующих медсестер, 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/mjimp/mjimp-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 клинической специальности. Служба также включает доступ к БД резюме таких статей с 2002 года.

*Базы данных первичной информации***MEDLINE**URL: <http://www.pubmed.com>

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 года по настоящее время. Новые записи добавляются еженедельно, 400 000 записей в год. Для каждой записи в MEDLINE задаются 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 13 миллионов записей. Хотя сама БД не включает полных текстов статей, но их можно найти по ссылке на другом сайте (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, названиям химических веществ, торговым названиям ЛС, названиям фирм-производителей ЛС, торговым названиям медицинских устройств, именам их производителей, молекулярным последовательностям

### *Базы данных вторичной информации*

*Кохрановская 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.

Кохрановская библиотека доступна в сети Интернет, либо ее можно купить на CD. Опубликованные статьи вводят в Кохрановские БД участники Кохрановского сотрудничества. Каждый участник проводит ручную 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 для того, 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 3 тыс. 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 Кохрановские обзоры) и предлагают практические рекомендации по лечению пациентов, что позволяет врачам:

- получать самую 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 восьмью 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 собой объединение лиц и учреждений, которые ставят своей задачей развитие доказательных подходов в медицинском образовании. Способы решения этой задачи: распространение информации, позволяющей 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 имеющиеся 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/EPPIWeb/home.aspx>

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 1993 г. для реализации систематического подхода к организации и анализу социальных вмешательств на основе доказательных данных. Деятельность и публика-

ции 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 Кохрановской 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 Интернет, а также к онлайн-статьям из таких ведущих журналов, как BMJ, JAMA, NEJM и др. Ежемесячно в базу добавляется около 300—400 статей.

Таблица 6-2. Основные сведения по источникам медицинской информации

Источник	Содержание	URL
<b>Журналы вторичной информации</b>		
ACP Journal Club	Рефераты статей с комментариями экспертов	<a href="http://www.acpjc.org/shared/menu_about.html">http://www.acpjc.org/shared/menu_about.html</a>
Evidence-Based Medicine	Рефераты статей.	<a href="http://ebm.bmjournals.com/">http://ebm.bmjournals.com/</a>
Evidence-Based Mental Health	Оригинальные и обзорные статьи по психиатрии	<a href="http://ebm.bmjournals.com/">http://ebm.bmjournals.com/</a>
Evidence-Based Nursing	Критические резюме статей с комментариями практикующих медсестер	<a href="http://ebn.bmjournals.com">http://ebn.bmjournals.com</a>
Международный журнал медицинской практики	Структурированные рефераты ключевых, важных для практикующих врачей клинических и эпидемиологических исследований с комментариями	<a href="http://www.mediasphera.ru/mjmp/mjmp-mn.htm#">http://www.mediasphera.ru/mjmp/mjmp-mn.htm#</a>
BMJ Updates	Расылка информации о новых публикациях по интересующей специальности. Доступ к резюме статей с 2002 года.	<a href="http://bmjupdates.mcmaster.ca/index.asp?choice=13">http://bmjupdates.mcmaster.ca/index.asp?choice=13</a>
<b>БД первичной информации</b>		
MEDLINE	12 млн. статей, опубликованных с 1966 года	<a href="http://www.pubmed.com">http://www.pubmed.com</a>

Окончание табл. 6-2

Источник	Содержание	URL
EMBASE	10 млн. статей, опубликованных с 1974 года	<a href="http://www.embase.com/">http://www.embase.com/</a>
<b>БД вторичной информации</b>		
Кохрановская библиотека. (The Cochrane Library)	Содержит БД систематических обзоров; эффективности лечебных вмешательств; Регистр контролируемых КИ; методологии обзоров	<a href="http://www.thecochraneLibrary.com">http://www.thecochraneLibrary.com</a>
UpToDate	Официальная образовательная программа с восьмью ведущими профессиональными медицинскими ассоциациями США	<a href="http://www.uptodate.com">http://www.uptodate.com</a>
Clinical Evidence	материал для разработки клинических рекомендаций	<a href="http://www.clinicalevidence.com">http://www.clinicalevidence.com</a>
<b>Международные сотрудничества</b>		
BEME Collaboration — Best Evidence Medical Education	Систематические обзоры в области медицинского образования	<a href="http://www.bemecollaboration.org/">http://www.bemecollaboration.org/</a>
Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre — EPPI-Centre	Социологические исследования	<a href="http://eppi.ioe.ac.uk/EPPIWeb/home.aspx">http://eppi.ioe.ac.uk/EPPIWeb/home.aspx</a>
Campbell Collaboration (C2)	Систематические обзоры исследований, посвященных различным вмешательствам	<a href="http://www.campbellcollaboration.org/">http://www.campbellcollaboration.org/</a>
<b>Метапоисковые службы</b>		
SUMSearch	Поиск в: Merck Manual MEDLINE практические руководства (Агентство по исследованиям и качеству медицинского обслуживания) и реферативная БД обзоров по эффективности медицинских вмешательств	<a href="http://sumsearch.uthsca.edu/">http://sumsearch.uthsca.edu/</a>
TRIP	Поиск по 75 сайтам, содержащим медицинскую информацию	<a href="http://www.tripdatabase.com/">http://www.tripdatabase.com/</a>

*Основы поиска доказательной информации в БД (на примере поиска в БД MEDLINE, размещенной на сайте [www.PubMed.com](http://www.PubMed.com)).*

Информационный поиск в области доказательной медицины требует использования 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 удастся 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 гг.): AND, OR, NOT.

В большинстве БД операторы булевой логики следует вводить верхним регистре.

Оператор AND — «и» обозначает, что будут найдены статьи содержащие оба термина. Например, при поиске статей по лапароскопической холецистэктомии надо написать следующий запрос: «laparoscopic AND cholecystectomy».

Оператор OR — «или», то есть когда надо подобрать статьи, содержащие и один и второй (логически) связанные термины. Например, необходимо подобрать статьи о применении холецистэктомии и холецистостомии, то есть все статьи, в которых содержатся 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 надо 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 (аббревиатуры): год публикации, место публикации, поиск по авторам и т. д. Для обозначения полей используют суффиксы, которые используют при построении поисковых запросов. Синтаксис суффиксов может различаться в различных поисковых системах. Так, на сайте PubMed суффиксы следует вводить в квадратных скобках. Обычно на носителе или на сайте, на котором предоставляется MEDLINE-ссылка указана на полный перечень полей. На сайте PubMed предоставляется ссылка на файл помощи, с которым следует ознакомиться перед началом работы с этим сайтом. (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bookres.fcgi/helppubmed/pubmed-help.pdf>).

Поле авторы — [au]. Например, 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. Для того 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 — предметная 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 Litherature.

Чтобы сформировать запрос о поиске информации о лапароскопической холецистэктомии в основных журналах надо написать следующее: laparoscopic cholecystectomy [mh] AND AIM [sb].

Предметные области представлены в табл. 6-3.

**Таблица 6-3.** 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. 6-4.

**Таблица 6-4.** 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]
[1au]	Первый автор	wong[1au]
[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]

Окончание табл. 6-4

Поле	Содержание	Пример
[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 отличающееся от MeSH	demographic factors[ot]
[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), при помощи которых индексируются статьи в БД MEDLINE. Подбор MeSH-термина или терминов можно сделать в два этапа. На первом этапе эмпирически подобрать термин, а затем посмотреть полученный результат в тех статьях, которые 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 посмотреть иерархическое расположение термина и его подрубрики.

Для того чтобы использовать ключевые слова (MeSH), необходимо создать запрос по типу «ключевое слово из списка MeSH». Например, если вы ищите информацию о лапароскопической холецистэктомии, то ключевым словом будет — 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, при этом число вариантов ограничивается 600, первыми найденными. 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.

### *Использование суффиксов подрубрик MeSH*

Один из способов конкретизировать поиск — использование подрубрик системы MeSH. Подрубрики — дополнительная надстройка системы индексирования в MEDLINE. При помощи подрубрик статьи в MEDLINE в зависимости от MeSH-термина могут быть классифицированы на этиологию, профилактику, лечение, побочные эффекты и т. д. Наиболее полезные подрубрики представлены в табл. 6-5.

Таблица 6-5. Наиболее часто используемые 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 на то, что подрубрика /th относится к немедикаментозному лечению заболеваний, а подрубрика /dt означает лекарственную терапию. Подрубрику /tu используют исключительно для ЛС и она означает «терапевтическое применение чего-либо». Подрубрику /px используют для непсихических заболеваний, как в этом примере — diabetes/px = 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 вас теме.

Следующие простейшие варианты запросов в комбинации с ключевыми словами (например MeSH-терминами) могут быть использованы для таких типов 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);
- и выберите подрубрику /tu (therapeutic use — терапевтическое применение);
- объедините результаты этих двух поисков оператором 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.

### **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 списка AND;
- затем объединить их с MeSH-рубрикой Sensitivity и Specificity. (AND).

### **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.

Оптимальная 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 наилуч-

шая простая стратегия поиска состоит в том, чтобы провести поиск с вашей темой по рубрикам Risk и Cohort Study и затем объединить результаты, используя, оператор OR.

### Clinical Queries

Клинические запросы — фильтры методологи эпидемиологических исследований

На сайте PubMed расположена встроенная система фильтров Clinical Queries (рис. 6-1), разработанная на основе определенных стратегий и позволяющая проводить поиск исследований по этиологии, лечению, диагностики, прогнозу, а также клинических рекомендаций.

#### Search by Clinical Study Category

This search finds citations that correspond to a specific clinical study category. The search may be either broad and sensitive or narrow and specific. The search filters are based on the work of [Haynes RB et al.](#) See the [filter table](#) for details.

Search

Go

Category

Scope

etiology

narrow, specific search

diagnosis

broad, sensitive search

therapy

prognosis

clinical prediction guides

Рис. 6-1. Интерфейс системы фильтров Clinical Queries на сайте PubMed

Для того чтобы воспользоваться системой фильтров, необходимо указать один или несколько терминов, связанных операторами булевой логики, затем выбрать категорию, и отметить расширенный (чувствительный) или более узкий (специфичный) поиск.

### Эталоны ответов к заданиям для самоподготовки

#### К задаче 1.

Данную статью легко найти, используя названия 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 искомая.

Названия городов указаны в заголовке статьи, поэтому если добавить к названиями 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

2. В строке поиска набрать «Users' guides to the medical literature». Далее перейти в раздел «Limits». Выбрать журнал — «JAMA». Вести временное ограничение с 1992 по 2003 г. Запустить поиск. Будет получен список из нужных публикаций данного руководства (разделы с I по XXV).

3. Поиск статьи можно выполнить по следующему алгоритму: в строке поиска набрать термины: ear AND rectal AND children. В результате данного запроса будут найдены, около восьмидесяти статей, среди которых будет искомая. Для того, чтобы найти именно данную статью следует задать более ограниченный поиск. Сначала необходимо перейти в раздел «Limits». В этом разделе внизу страницы найти раздел «Tag terms» (рис. 6-2)

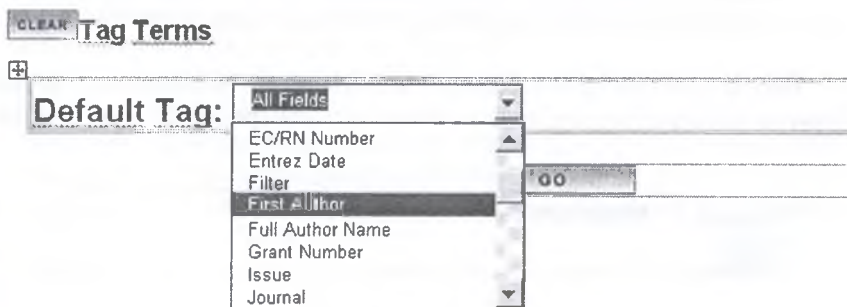


Рис. 6-2. Следует выбрать поле «First Author» — «Первый автор»

Далее следует, очистить строку поиска, и указать имя автора — Craig. В разделе «Pubicational type» (Тип публикации) выбрать — «review» (обзор). Указать временной интервал, с 1995 по 2005 год (расширенный, поскольку год публикации точно не известен). Далее перейти в раздел «History». В этом разделе сохраняются текущие поисковые запросы

под отдельными номерами. Следует уточнить номер интересующих нас запросов.

Нас интересуют поисковые запросы:

#... Search Ear AND rectum AND children

#... Search Craig Field: First Author, Limits: Review

Теперь комбинируем эти запросы при помощи оператора AND:

#... AND #...

Будет получена следующая 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

4. Перейти в «Limits»; выбрать журнал — «Lancet»; вести авторов: Grimes DA, Schulz KF; указать интервал дат публикации 2001 — 2003 гг. Получаем одиннадцать статей.

5. 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 иметь следующий вид:

Sackett, David L[au] OR Sackett DL[au] OR Sackett D[au] OR Sackett, David[au]

Затем следует ограничить поиск полнотекстовыми статьями (в «Limits» отметить «Links to free full text») и получить набор около 100 статей.

**Задача 2.** На сайте PubMed перейти к ссылке «Clinical Queries». В окно поиска фильтра (Search) ввести «Breast cancer» (рис. 6-3). Затем после-

Category	Scope
<input type="radio"/> etiology	<input checked="" type="radio"/> narrow, specific search
<input type="radio"/> diagnosis	<input type="radio"/> broad, sensitive search
<input checked="" type="radio"/> therapy	
<input type="radio"/> prognosis	
<input type="radio"/> clinical prediction guides	

Рис 6-3. Поиск с помощью фильтров Clinical Queries.

довательно выбрать ту и иную методологию исследований, оставив используемый по умолчанию специфичный (узкий) тип поиска (narrow, specific search).

Далее следует просмотреть найденное и отобрать интересующие статьи. Следует отметить, что в основном окне поиска высвечивается стратегия, используемая фильтром. Для ее уточнения можно также нажать на кнопку «Details» и посмотреть, как выглядит используемый запрос.

Для поиска обзоров следует воспользоваться «Limits» и, например выбрать в «Publication type» выбрать «review».

Для поиска систематических обзоров можно воспользоваться фильтром. Для поиска систематических обзоров. Следует скопировать запрос по одному из типов исследований из основного окна поиска, затем перейти в «Clinical Queries» и вставить скопированный запрос в окно поиска фильтра, либо же добавить к поиску AND systematic [sb] (то же самое добавляет и фильтр)

## РАБОТА НА ЗАНЯТИИ

### Вопросы для отработки на практическом занятии

1. Информационные системы в медицине.
2. Содержание и особенности поиска БД, содержащих сведения по доказательной медицине. (Задачи №1 и 2).
3. Стратегии поискового запроса в зависимости от типа клинического вопроса (Задачи №1 и 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 и 2).

Указанные вопросы обрабатываются на ситуационных задачах:

### Ситуационные задачи

**Задача 1.** Найдите доказательную информацию для ответа на представленные ниже вопросы, выполнив следующую последовательность действий:

- определите тип представленного вопроса;
- проведите анализ вопроса по формуле ПВСИ (PICO);

- определите наиболее пригодный дизайн эпидемиологического исследования, позволяющий получить ответ на поставленный вопрос;
- найдите в БД MEDLINE набор из 3 статей, дающих ответ на данный вопрос;
- проведите аналогичный поиск в Кохрановской библиотеке, отдавая предпочтение систематическим обзорам.
  1. Целесообразно ли использовать антидепрессанты для профилактики депрессии в послеродовой период?
  2. Влияют ли аборты на риск возникновения рака молочной железы?
  3. Эффективно ли и безопасно внутривенное введение иммуноглобулина для лечения болезни Кавасаки у детей?
  4. Обусловлена ли высокая заболеваемость ишемической болезнью сердца в этнических группах в 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 больных психическими расстройствами?
  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?
  12. Следует ли назначать нистатин как профилактическое и лечебное средство для лечения 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, размещенные на сайте [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com), найдите не менее 4 статей, посвященных исследованию:

- факторов риска;



- эффективности профилактических вмешательств и ЛС при следующих нозологических формах:
  - ◇ рак предстательной железы;
  - ◇ рак пищевода;
  - ◇ синдром хронической усталости;
  - ◇ алопеция;
  - ◇ аневризма левого желудочка сердца;
  - ◇ болезнь Кавасаки;
  - ◇ болезнь Менъера.

### **Итоговый контроль знаний**

*Выполните задания и ответьте на вопросы*

1. Выполните следующую последовательность действий.
  - а) сформулируйте один вопрос по любой теме которая вас интересует (или может стать темой для систематического обзора стандартной практики);
  - б) разбейте его на максимальное (из 4 возможных) число ПВСИ (PICO)-составляющих;
  - в) определите тип своего вопроса;
  - г) определите тип эпидемиологического исследования, которое позволит найти ответ на этот вопрос.
2. Назовите 5 зарубежных или отечественных периодических изданий, публикующих первичную медицинскую информацию.
3. Назовите 5 источников медицинской информации, публикующих вторичные материалы (резюме РКИ и систематических обзоров, систематические обзоры),
4. Укажите достоинства и недостатки следующих источников медицинской информации:
  - а) журналы первичной информации;
  - б) журналы вторичной информации;
  - в) списки рассылки;
  - г) Кохрановская библиотека;
  - д) MEDLINE;
  - е) World Wide Web.
5. Перечислите основные возможности поиска в PubMed?
6. Укажите принципы поиска научных статей в системе Clinical Queries на сайте PubMed MEDLINE?

# Глава 7

## Доказательная медицина. Систематические обзоры. Метаанализ

**Цель занятия:** ознакомиться с основами научно обоснованной (доказательной) медицины и освоить принципы составления систематических обзоров.

**В результате изучения темы студенты должны знать:**

- *определение и основные особенности (преимущества) доказательной медицины;*
- *предпосылки возникновения доказательной медицины;*
- *сферы применения доказательной медицины;*
- *источники поиска доказательной информации, основные базы 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 «метаанализ»;*
- *основные типы проведения метаанализа;*
- *определение показателей результатов исследований, используемых в практике метаанализа;*
- *способы представления результатов метаанализа.*

**В результате изучения темы студенты должны уметь:**

- *осуществлять поиск доказательной информации;*
- *использовать принципы составления систематических обзоров при обобщении данных литературы.*

## 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. Источники поиска доказательной информации. Основные базы данных.
3. Принципы деятельности Кокрановского сотрудничества и Кокрановская электронная библиотека.
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

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 в следующем:...
4. Метаанализом называют...
5. Цель метаанализа заключается в...
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 Мак-Мастера в Торонто. В буквальном переводе — «медицина, основанная на фактах» либо, 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 на общепринятую практику, а на беспристрастную, объективную оценку научного факта. В связи с этим огромное значение приобретают стандарты качества информации и критическая ее оценка. Многие врачи полагают, что они в своей практике ориентируются на реальные научные факты. В действительности большинство клиницистов при принятии решений полагаются на интуицию или на общепринятую практику. Не зная принципов отбора и не имея некоторых основных навыков, качественную информацию отобрать трудно. Вместе с тем в практической деятельности желательно использовать только полезные вмешательства, а из полезных те, которые дают наибольшую пользу, причем наибольшую пользу на единицу затрат. От того, насколько убедительны научные данные в отношении клини-

ческой 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 критерии 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 так называемого эффекта запаздывания: перспективные терапевтические методы внедряются 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 тыс. 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 решений в медицине (лечебных, диагностических, управленческих и др.).

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 во многом 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. Прежде всего они применимы 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 и др.);
- 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 с совпадением результатов, обобщенных в систематических обзорах;
- умеренная достоверность — информация основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых, близких по целям клинических испытаний;
- ограниченная достоверность — информация основана на результатах одного клинического испытания;
- строгие научные доказательства отсутствуют (клинические испытания 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 «случа-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 Ассоциации Кохрана. Выполненный таким образом обзор рассматривается как систематический и включает шесть основных этапов.

- определение основной цели обзора;
- определение способов оценки результатов;
- систематический информационный поиск;
- суммирование количественной информации;
- суммирование доказательств с использованием подходящих статистических методов;
- интерпретация результатов.

Как и в любом научном исследовании, эти этапы фиксируются в протоколе.

Систематический обзор — 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;
- критическая оценка 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 делаются соответствующие выводы:

- вмешательство, несомненно, эффективно и его необходимо применять;
- вмешательство неэффективно и его не следует применять;
- вмешательство наносит вред и 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. Это в основном контролируемые проспективные (участников делят на группы, которые будут или не будут подвергнуты изучаемому вмешательству до того, как наступили исходы) исследования, с разделением больных на опытную (применяется новое лечение) и контрольную группы (применяется стандартное лечение). Слово «контролируемые» означает, что при организации испытаний действие посторонних факторов, способных повлиять на результат сравнения испытываемых методов, учтено (находится под контролем). Для того чтобы средние показатели в обеих группах различались как можно меньше, проводится рандомизация (англ. *random* — случайный).

По этой причине научно-доказательная медицина не рассматривает обычные литературные обзоры в качестве надежных источников информации. Систематические обзоры проводят для того, чтобы найти ответы на определенные, часто 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 или более определенных клинический исход (например, частота приступов, качество жизни).

Количественный систематический обзор литературы, или количественный синтез, первичных данных с целью получения суммарных статистических показателей называется *метаанализом*.

*Систематический обзор (systematic review, systematic overview)* — особый вид научного исследования, выполненный по специально разработанной методике, объектом которого являются результаты других, оригинальных научных исследований. Анализ и обобщение результатов исследований, включенных в обзор, можно проводить с применением статистических методов и без них. Систематические обзоры позволяют провести адекватное обобщение результатов научных исследований. Целью систематического обзора является взвешенное и беспристрастное изучение результатов ранее проведенных исследований. Часто в систематическом обзоре проводится количественная оценка суммарного эффекта, установленного на основании результатов всех изученных исследований (метаанализ).

Примечательна история одного из первых систематических обзоров. Результаты первого клинического исследования, посвященного эффективности недорогого короткого курса кортикостероидов, который назначали беременным с высоким риском преждевременных родов, были опубликованы в 1972 г. Было установлено, что кортикостероиды снижают вероятность смерти новорожденных от осложнений, обусловленных недоношенностью. К 1991 г. были опубликованы сообщения еще о семи клинических испытаниях, посвященных той же теме, подтвердивших и уточнивших результаты первого клинического испытания. Было доказано, что риск смерти у таких детей можно снизить на 30—50%. Схематическое изображение результатов этого 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 (*The Cochrane Collaboration, 2001*).

Систематические обзоры — главный результат деятельности Кокрановского Сотрудничества — регулярно публикуются в электронном виде под названием «*The Cochrane Database of Systematic Reviews*» (Кокрановская база данных систематических обзоров).

Основные характеристики систематического обзора приведены в табл. 7-1.

Таблица 7-1. Основные характеристики систематического обзора

Цель	Характеристики
Ясность цели обзора	Протокол, содержащий задачи исследования, описание объектов и методов исследования
Избежать невключения в обзор релевантных исследований	Исчерпывающие, чувствительные и документированные стратегии исследования с использованием библиографических баз данных, ключевых слов, возможно ручного поиска, возможно 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
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 на 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 заключаются в следующем.

- 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.
- Предоставляет 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.
- Предоставляет возможность для исследователей определить основные пробелы в исследованиях, предлагать новые решения в рамках накопленных знаний и избежать ненужного дублирования исследований.
- Предоставляет 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.

Использование систематических обзоров не только позволяет получить лучшие результаты, но и повысить их 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](http://www.cochrane.ru/cochrane/rus_otd.htm)). К сожалению, подавляющее большинство статей и докладов из области практической медицины, которые публикуются у нас в стране, к доказательной медицине имеют очень далекое отношение. Часто группу больных, подвергшихся новому методу лечения, сравнивают с исторической контрольной группой или вообще отсутствует контрольная группа, неправильно проводится рандомизация или вообще не проводится, неадекватно применяются статистические методы, иногда исследователи (и докладчики) бывают экономически заинтересованы в определенных результатах.

## Различия между систематическими обзорами и обзорами литературы

Все обзоры относятся к ретроспективным наблюдательным исследованиям и поэтому подвержены систематическим и случайным ошибкам. Соответственно качество обзора и, следовательно, его ценность зависят от использования при его проведении научных методов, снижающих до минимума эти ошибки. Это основное, что отличает традиционные обзоры литературы от систематических (табл. 7-2.). Если обзор проведен согласно принципам, изложенным в правой колонке таблицы, более вероятно, что 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 7-2.** 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

Систематические обзоры проводят, чтобы найти ответы на определенные, часто довольно узкие клинические вопросы. В точной формулировке этих вопросов должны быть отражены четыре параметра:

- определенная популяция и клиническая база (например, пожилые амбулаторные больные);
- изучаемое заболевание (например, артериальная гипертония);

- используемый метод исследования или лечения (например, определенная лекарственная терапия);
- один или более определенных клинический исход (например, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная заболеваемость и смертность).

Пример хорошо сформулированного клинического вопроса — предотвращает ли лекарственное лечение артериальной гипертонии у пожилых больных инсульты и инфаркты миокарда и увеличивает ли оно продолжительность жизни? Если вопрос, на который обзор должен ответить, не ясен из названия, резюме и введения или если не включен раздел с описанием методов проведения обзора, статья, скорее всего, окажется обзором литературы, а не систематическим обзором.

Большинство обзоров литературы чаще посвящены широкому диапазону проблем, связанных с данной 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 при нем, диагностическим и скрининговым методам, профилактическим, лечебным, реабилитационным и паллиативным вмешательствам. Таким образом, обзоры литературы наиболее полезны для получения широкого представления о теме, они гораздо 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, часто 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, о которых уже давно известно, что они 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 правильно проведенного систематического обзора для практического врача трудно переоценить. 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 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, оценке влияния кальция на артериальное давление были посвящены недавно два метаанализа, опубликованные в течение одного месяца. 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 более сложной, 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 одного и того же 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 классифицируют согласно степени их научной доказательности — в зависимости от того, основа-



ны ли они на результатах крупных, строгих, рандомизированных исследований, метаанализов, наблюдательных исследований или на мнении экспертов.

Международное содружество ученых, названное *Cochrane Collaboration*, создано именно для того, чтобы помочь в подготовке, постоянном обновлении и распространении результатов систематических обзоров по лечебным вмешательствам. Библиотека *Cochrane* — первый крупномасштабный многодисциплинарный продукт этого сотрудничества. Она обновляется ежеквартально, и в январе 1997 г. содержала 159 законченных систематических обзоров, подготовленных в рамках *Cochrane Collaboration* (еще 199 систематических обзоров готовятся к выпуску в настоящее время), более чем 1600 резюме других систематических обзоров, список более чем 110 тыс. контролируемых исследований и библиографию из 400 статей по методике подготовки систематических обзоров.

Каковы перспективы систематических обзоров? Охват ими различных направлений медицины хотя и быстро расширяется, но все еще ограничен. *Cochrane Collaboration* работает в этом направлении, но оно нуждается в более активном участии и поддержке, чтобы действовать успешно. Исследования, посвященные науке синтеза данных, позволят повысить качество и ценность результатов, получаемых в систематических обзорах. Будут выработаны более эффективные методы проведения этих обзоров. Увеличится доступ к обзорам больных и руководителей здравоохранения, что будет побуждать врачей более активно искать, анализировать и применять результаты систематических обзоров в своей работе. Развитие информационных технологий сможет обеспечить доступность информации прямо на месте оказания медицинской помощи, но практические врачи должны будут приобрести навыки использования такой технологии. Форматы представления данных станут более удобными и для медиков, и для больных. Будут созданы и повсеместно распространены практические методы включения информации из систематических обзоров в процесс выработки клинического решения. В ожидании этого прогресса врачи уже сейчас могут и должны пользоваться преимуществами систематических обзоров.

#### **Основные особенности систематических обзоров**

- В систематических обзорах собирают, критически оценивают и обобщают результаты первичных исследований по определенной теме или проблеме.
- При подготовке систематических обзоров используют подходы, уменьшающие возможность систематических и случайных ошибок.

- Систематические обзоры — аналитико-синтетические статьи, к ним относятся также экономические анализы, клинические рекомендации, анализы алгоритмов принятия клинических решений.
- Систематические обзоры помогают врачам быть в курсе современной информации, несмотря на огромное количество медицинских публикаций.
- Систематические обзоры могут помочь обосновать клинические решения результатами исследований, хотя сами по себе они не позволяют принимать решения и не заменяют клинического опыта.

### 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, *Cochrane Library*, *Adonis* и др.) и разработка адекватной методологии поиска (по ключевым словам или словосочетаниям, именам авторов и др.). Но даже при самом тщательном и квалифицированном поиске не всегда удается найти необходимую информацию о проведенных клинических испытаниях (например, из-за некачественного индексирования или нежелания фирм-спонсоров публиковать отрицательные результаты клинических исследований). Таким образом, данные некоторых необходимых клинических исследований могут остаться не охваченными. По этой причине при поиске доказательной информации компьютерный отбор необходимо дополнять другими методами поиска:

- «ручным» поиском информации о клинических исследованиях, описание которых отсутствует в электронных базах данных;
- изучением списков литературы в найденных статьях;
- запросами исследователям и производителям ЛС.

Для анализа доказательной информации используют такие специальные методы работы с информацией, как систематический обзор и метаанализ.

### Метаанализ

Метаанализ (*meta-analysis*) — применение статистических методов при создании систематического обзора (см. ниже) в целях обобщения результатов, включенных в обзор исследований. Систематические

обзоры иногда называют метаанализом, если этот метод применялся в обзоре. Метаанализ проводят для того, чтобы обобщить имеющуюся информацию и распространить ее в понятном для читателей виде. Он включает определение основной цели анализа, выбор способов оценки результатов, систематизированный поиск информации, обобщение количественной информации, анализ ее с помощью статистических методов, интерпретацию результатов. Метаанализ — статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований. Чаще всего его используют для оценки клинической эффективности терапевтических вмешательств; для этого объединяют результаты двух и более рандомизированных контролируемых исследований. Информативность метаанализа зависит от качества систематического обзора, на основании которого он проводится. Качественный метаанализ предполагает изучение всех исследований, посвященных соответствующей проблеме, оценку неоднородности и определение информативности основных результатов путем анализа чувствительности. Существует несколько разновидностей метаанализа.

- *Кумулятивный* метаанализ позволяет построить кумулятивную кривую накопления оценок при появлении новых данных.
- *Перспективный* 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 перспективного метаанализа часто применяют *перспективно-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 — наличие адекватного систематического обзора. Результаты метаанализа обычно представляют в виде графика и отношения шансов (*odds ratio*), суммарного показателя, отражающего выраженность эффекта.

### Почему метаанализ?

Систематические обзоры предоставляют научные доказательства для внедрения результатов исследований в практику и принятия решений, в то время как метаанализ — аналитическая часть систематических обзоров. Ниже приведены основные черты, характерные для метаанализа.

- Уточнение в протоколе исследования задач исследования, оцениваемых гипотез (как в области медицины, так 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, обоснованных протоколом исследования.
- Оценка методологического качества отобранных исследований (применение методов, снижающих ошибку). Оценка воспроизводимости исследований.
- Определение искомых результатов исследований, объяснение отличий, которые по возможности проводятся по каждому из первичных исследований.
- Выбор и метод оценки результатов исследований, а также предмет исследований характеризуют 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) для того, 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 большую сложность.
- Обеспечение ясности результатов систематического обзора в отношении выборов и предположений проводится на всех стадиях анализа. В частности, в метаанализе должны найти отражение:
  - влияние качества исследования и (или) 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 его нужно включать там, где это необходимо.
- Методологические ограничения как первичных исследований, так и систематических обзоров, должны быть оценены. Любые клинические или организационные рекомендации должны быть практическими и исчерпывающими, и 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 относятся смещения из-за пристрастности к публикации положительных результатов в противовес отрицательным. 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», что дает неинтерпретируемые результаты, однако грамотно выполненный в рамках систематического обзора метаанализ должен преодолеть этот критицизм, поскольку его существенными этапами становятся строгие критерии включения и тщательная интерпретация наблюдаемой разнородности. В 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 испытаний в определенной области — опубликованных или неопубликованных. И хотя последние могут быть методологически слабыми, тщательная оценка качества обеих групп перед включением в метаанализ устраняет этот недостаток. Подобный подход может дать наиболее ценный синтез данных.

### *«Золотой стандарт»*

В качестве такого стандарта обычно рассматривают хорошо проведенное клиническое испытание соответствующего дизайна и размера выборки, организованное с целью оценки эффективности лекарственного средства. Когда результаты нескольких таких испытаний эффективности данного лекарства доступны для анализа, следующее из их анализа факты будут неоспоримыми, поскольку при таких условиях метаанализ дает наиболее точные оценки. Проблемы возникают при расхождении результатов между одним большим 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. Публикационную систематическую ошибку часто упоминают как ограничение для метаанализа.
- Исследования с позитивными результатами публикуют чаще, чем с негативными.
- Включение неопубликованных исследований без рецензирования не может привестись.
- Статистические или квази-статистические методы 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, выставляемых исследованиям.
- На основании установленных критериев разрабатывают форму абстрагирования.
- Регистрируют исключаемые из анализа исследования, указывая причины исключения.

### Выбор статистической модели

Выбор для метаанализа модели фиксированных или случайных эффектов — предмет острой дискуссии (табл. 7-3).

Таблица 7-3. Виды статистических моделей метаанализа

Статистические модели	
фиксированных эффектов	случайных эффектов
Метод Ментела—Хензела	Методы ДерСимоняна и Лейрда
Метод Пето	
Метод, основанный на вариации	
Метод доверительного интервала	

### Гетерогенные результаты

Если оценки эффектов в индивидуальных исследованиях разнородны, то использование методов фиксированных и случайных эффектов, скорее всего, даст различные результаты. Стоит ли объединять результаты, которые неоднородны? Многие эпидемиологи полагают, что метаанализ — 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 однородности

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 от-



дельном 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 — отдельный слой (страта). Данные из соответствующих исследований должны быть представлены в виде таблицы «два на два».

Оценка суммарного отношения шансов по этому методу включает в себя:

- 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 (#5) на сумму весов (#4);
- оценку вариации суммарного отношения шансов, и 95 % доверительных интервалов.

### **Метод Пето**

Этот метод используют для исследований, в которых эффект представлен в виде относительных коэффициентов. Этот метод включает несколько этапов.

- вычисление ожидаемого числа событий в экспонированной группе каждого исследования;
- вычисление разностей между наблюдаемым и ожидаемым числом событий в каждом исследовании;
- оценка вариации наблюдаемое минус ожидаемое число событий в каждом исследовании;
- вычисление суммы разностей (#2) для всех исследований;
- вычисление суммы вариаций;
- оценка натурального логарифма суммарного отношения шансов путем деления суммы разностей (#4) на сумму вариаций (#5);
- оценка суммарного отношения шансов путем возведения ее в степень натурального логарифма (#6);
- оценка 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 следует использовать общий метод, основанный на вариации:

$$RD_s = 3(W_j \times RD_j) / 3W_j,$$

где  $W_j = 1/\text{variance}$ .

95 % доверительный интервал вычисляют по формуле

$$95\% \text{ доверительный интервал} = RD_s + 1.96 \times \text{variances}.$$

Общий метод, основанный на вариации, можно использовать и в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов.

Общий метод, основанный на вариации, с использованием доверительных интервалов

Этот метод используют в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов и требует информации об относительном риске и его 95 % доверительном интервале.

$$\ln RR_s = 2(W_j \times \ln R_j) / 3W_j,$$

где  $W_j = 1/\text{variance } RR_j$ .

Относительные риски для отдельных исследований ( $R_r$ ) могут быть отношениями шансов или относительными рисками.

## Методы Тер-Симоняна и Лейрда

Необходимо подчеркнуть, что, хотя этот метод часто используют в случае гетерогенности результатов отдельных исследований, этот 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 описаны ниже.

- 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 нескольких выпадающих значений.
- В некоторых исследованиях может не использоваться контрольная группа.
- 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 при формировании групп.
- 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.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ПРАКТИКЕ МЕТААНАЛИЗА

Результаты исследований можно разделить на три группы в зависимости от типа данных, на основании которых сделаны выводы.

- К первой группе принадлежат результаты, основанные на парных (бинарных) данных (альтернативные исходы — выжившие/умершие, заболевшие/незаболевшие).
- Ко второй — результаты, основанные на динамически изменяющихся количественных данных (например, артериальное давление).
- Третья группа объединяет категориальные (порядковые, ранговые) данные, например, степень тяжести заболевания.

Большинство результатов исследований медицинских исследований оказываются сравнимыми. В частности, сравнимы результаты первых двух групп результатов. При этом несравнимые парные данные также служат предметом обсуждения.

### Несравнимые парные данные

#### *Шансы*

Выражение результатов в шансах иногда используют в неконтролируемых исследованиях, когда пациентов опытной группы сравнивают с историческим контролем. Шансы наступления события рассматривают для одной группы, в то время как при сравнении двух групп используют отношение шансов.

- Для статистического анализа обычно используют натуральные логарифмы шансов:

$$\text{Ln (ODDS)} = \text{Ln} \times \left( \frac{\text{число пациентов, у которых событие наступило}}{\text{число пациентов, у которых событие не наступило}} \right) +$$

- Вариабельность оценивают по формуле
- $$\text{var} [\text{Ln (ODDS)}] = [1 + \left( \frac{\text{число пациентов, у которых событие наступило}}{\text{число пациентов, у которых событие не наступило}} \right) + 1 + \left( \frac{\text{число пациентов, у которых событие не наступило}}{\text{число пациентов, у которых событие наступило}} \right)].$$

- 95% доверительный интервал рассчитыва. n по формуле

$$\text{Ln(ODDS)} \pm 1,96 \times \sqrt{\text{var}(\text{Ln(ODDS)})},$$

где  $\text{var} [\text{Ln (ODDS)}]$  — стандартное отклонение.

### Пример расчета

В исследовании эффективности статинов в лечении ИБС, в котором приняли участие 204 пациента, получены следующие результаты: выжили 176 больных и 28 умерли:

$$\text{Ln (ODDS)} = \text{Ln} (28/176) = -1,838.$$

Вариабельность  $\text{Ln (ODDS)}$ :

$$\text{var} [\text{Ln (ODDS)}] = 1/28 + 1/176 = 0,041.$$

95 % доверительный интервал  $\text{Ln (ODDS)}$ :

$$-1,838 \pm 1,96 \times \sqrt{0,041} = -2,234 \pm 1,441.$$

При необходимости можно рассчитать доверительный интервал отношения шансов путем потенцирования:

$$95\% \text{ CI для OR} = (e^{-2,234}; e^{1,441}) = (0.11; 0.24).$$

### Частота

В случае изучения частоты новых случаев заболевания (например, СПИДа), можно объединять данные различных обсервационных наблюдений. Для оценки частоты также используют логарифмические шкалы:

$$\text{Ln} (\text{incidence rate}) = \text{Ln} (d/q),$$

где  $d$  — события наблюдаемые в течение  $q$  лет.

Вариабельность признака оценивается по формуле

$$\text{var}(\ln(\text{incidence...rate})) = \frac{1}{d}.$$

95 % доверительный интервал определяется по формуле

$$\ln(\text{incidence...rate}) \pm 1,96 \times \sqrt{\text{var}(\ln(\text{incidence\_rate}))}.$$

### Сравнимые парные данные

Для работы с этим типом данных используют четырехпольную таблицу.

Таблица 7-4. Образец таблицы для работы со сравнимыми парными данными

	Неблагоприятный исход (умерло, заболело)	Благоприятный исход (выжило, выздоровело)
Опыт	a	b
Контроль	c	d

Отношение шансов

$$OR=ad/bc,$$

при вариабельности  $\text{var} [\text{Ln} (OR)] = 1/a+1/b+1/c+1/d$ .

Для того чтобы избежать деления на ноль, при расчете вариабельности принято добавлять 0,5 к каждому из значений четырехпольной таблицы до вычисления отношения шансов (или их логарифмов).

Пример расчета отношения шансов

В рандомизированном контролируемом исследовании изучали эффективность применения препаратов, снижающих концентрацию холестерина в крови. Контрольная группа составила 202 пациента, опытная — 204. Результаты исследования приведены в виде таблицы:

	Умерло	Выжило	<b>Всего</b>
Опыт (новое лечение)	28	176	<b>204</b>
Контроль	51	151	<b>202</b>

$$OR= (28 \times 151) / (176 \times 51) = 0,47.$$

То есть число неблагоприятных исходов в опытной группе составляет около половины неблагоприятных исходов в контроле. Данное отношение может быть выражено в виде логарифма:

$$\text{Ln} (OR) = \text{Ln} (0,47) = - 0,753.$$

Вариабельность натурального логарифма отношения шансов составляет

$$\text{Var} [\text{Ln} (OR)] = 1/28+1/176+1/51+1/151=0,068.$$

95 % доверительный интервал:

$$\text{Ln} (OR) \pm 1,96 \times \sqrt{\text{Var}[\text{Ln}(OR)]} - 0,753 \pm 1,96 \times \sqrt{0,068} = (-1,263 \pm 0,243).$$

При потенцировании:

$$95\% \text{ доверительный интервал для отношения шансов } (e^{-1,263}; e^{-0,243}) = (0,28; 0,78).$$

Этот интервал определяет возможные значения отношения шансов смертельного исхода в опытной группе по сравнению с контрольной. В связи с необходимостью коррекции значений четырехпольной таблицы (добавление 0,5 к каждому полю) отношение шансов, используемое для всех дальнейших вычислений, составит

$$OR= (28,5 \times 151,5) / (176,5 \times 51,5) = 0,48.$$

Это несколько больше, чем нескорректированное значение (0,47), рассчитанное выше. В табл. 7-5 приведены данные о неблагоприятных исходах в РКИ, использованных для составления систематического обзора эффективности холестерин-снижающих препаратов.

**Таблица 7-5.** Данные 34 РКИ, использованных для составления систематического обзора эффективности применения холестерин-снижающих препаратов

№	Число пациентов		Всего умерло		Умерло 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
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 7-6.** Расчеты отношений шансов в отношении неблагоприятных исходов РКИ по эффективности применения холестерин-снижающих препаратов

№	Var [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)
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)



*Относительный риск*

Относительный риск (RR) легко рассчитать как отношение вероятности наступления события в опытной группе  $[a / (a+b)]$  к вероятности наступления события в контроле:

$$RR = \frac{[a / (a+b)]}{[c / (c+d)]},$$

Иными словами, это отношение рисков в сравниваемых группах. Так же, как и для отношения шансов, относительный риск может быть выражен в виде натурального логарифма, вариабельность которого рассчитывают по формуле

$$\text{var}(\ln(RR)) = \frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}.$$

Пример расчета относительного риска

Используя данные, приведенные в таблице, мы рассчитали относительный риск для первого исследования:

$$RR = [28 / (28+176)] / [51 / (51+151)] = 0,54.$$

В логарифмическом выражении

$$\text{Ln}(0,54) = -0,609.$$

Вариабельность

$$\text{var}[\text{Ln}(RR)] = \frac{1}{28} - \frac{1}{(28+176)} + \frac{1}{51} - \frac{1}{(51+151)} = 0,045.$$

Доверительный интервал

$$\ln(RR) \pm 1,96 \times \sqrt{\text{var}(\ln(RR))} = -0,609 \pm 1,96 \times \sqrt{0,045} = (-1,027; -0,192).$$

При потенцировании 95%CI для RR

$$RR = (e^{-1,027}; e^{-0,192}) = (0,36; 0,83).$$

Снижение абсолютного риска (COP)

$$RD = [a / (a+b)] - [c / (c+d)] = 2,10.$$

Вариабельность определяется по формуле

$$\text{var}_{RD} = \frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2},$$

где  $p_1$  и  $p_2$  — наблюдаемые уровни встречаемости искомого результата в опытной и контрольной группе. Соответственно,

$$p_1 = a/a+b \text{ и } p_2 = c/c+d,$$

$$n_1 = a+b \text{ и } n_2 = c+d.$$

Пример расчета

$$RD = [28/(28+176)] - [51/(51+151)] = -0,115,$$

$$P_1 = 28/(28+176) = 0,137,$$

$$P_2 = 51/(51+151) = 0,252,$$

$$n_1 = (28+176) = 204,$$

$$n_2 = (51+151) = 202,$$

$$\text{var}(RD) = [0,137 \times (1-0,137)/204] + [0,252 \times (1-0,252)/202] = 0,0015.$$

95 % доверительный интервал:

$$RD \pm 1,96 \times \sqrt{\text{var} RD} = -0,115 \pm 1,96 \times \sqrt{0,0015} = (-0,19; -0,04).$$

*Число больных, нуждающихся в лечении*

ЧБНЛ=1/CAP=1/[a/(a+b)] - [c/(c+d)] В отношении количественных данных (ЖЕЛ, частота пульса, масса тела, АД) могут применяться следующие показатели:

- разность средних величин:

$$T = \mu_t - \mu_c,$$

- вариабельность разности средних величин:

$$\text{var}(T) = \sigma^2 \left( \frac{1}{n_t} + \frac{1}{n_c} \right),$$

где  $n_t$  — размер выборки в опытной группе;

$n_c$  — размеры выборки в контрольной группе;

$\sigma^2$  — дисперсия.

- стандартное отклонение, определяемое по формуле Hedges—Olkin's

$$s = \sqrt{\frac{(n_t - 1)(s^t)^2 + (n_c - 1)(s^c)^2}{n_t + n_c - 2}}$$

где  $n_t$  и  $n_c$  — размеры опытной и контрольной группы;  
 $s^t$  — стандартное отклонение в опытной группе;  
 $s^c$  — стандартное отклонение в контрольной группе.

### Оценка гетерогенности

#### Стандартный $\chi^2$ тест

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i T_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k w_i T_i)^2}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

где  $w_i$  — вес (величина обратная вариабельности признака в исследовании);  
 $T_i$  — эффект лечения в  $i$  исследовании;  
 $k$  — количество исследований;  
 $Q$  —  $\chi^2$  распределение по  $k-1$  степеням свободы.

### Сложности в интерпретации результатов теста

- Статическая мощность теста на неоднородность в большинстве случаев небольшая в связи с небольшим количеством объединяемых исследований. Поэтому рекомендуют изменять критерии достоверности до 0,10 вместо обычных 0,05. Это обычная практика в метаанализе.
- Когда размер выборки в каждом исследовании очень большой, тест на гетерогенность отвергают даже если отличия размеров эффекта по отдельным исследованиям небольшие.
- Недостатки в планировании исследования и статистические погрешности могут резко усложнить интерпретацию теста на неоднородность. Если предполагается, что все исследования имеют одни и те же недостатки и что результаты исследований с отрицательным и (или) «нулевым» результатом публикуются значительно реже, то эффект может быть более сильным.

Некоторые авторы не рекомендуют использовать этот статистический критерий в метаанализе, ограничивая его использование только в качестве диагностического инструмента при планировании/моделировании разли-

чий между исследованиями. Гораздо более чувствительным методом считают оценку магнитуды различий между исследованиями.

### Альтернативные тесты

- Однонаправленный вариационный анализ (ANOVA) для оценки гетерогенности между группами и внутри отдельных групп.
- Статистический анализ по *Gail* и *Simon* — оценка различий в направленности эффекта.
- Тест на неоднородность по *Zelen*.
- Регрессионный анализ.
- Методы, основанные на анализе отношений правдоподобия.

### Пример

Оценка неоднородности 34 РКИ, использованных при составлении систематического обзора по эффективности препаратов, снижающих концентрацию холестерина в крови.

$$Q = \frac{[(1/0,07) \times (-0,74)^2] + [(1/1,15) \times (-0,31)^2] - [(1/0,07) \times (-0,74)] + [(1/1,15) \times (-0,31)]}{(1/0,07 + 1/1,15)} = 88,23 > 1 \quad (p < 0,0001)$$

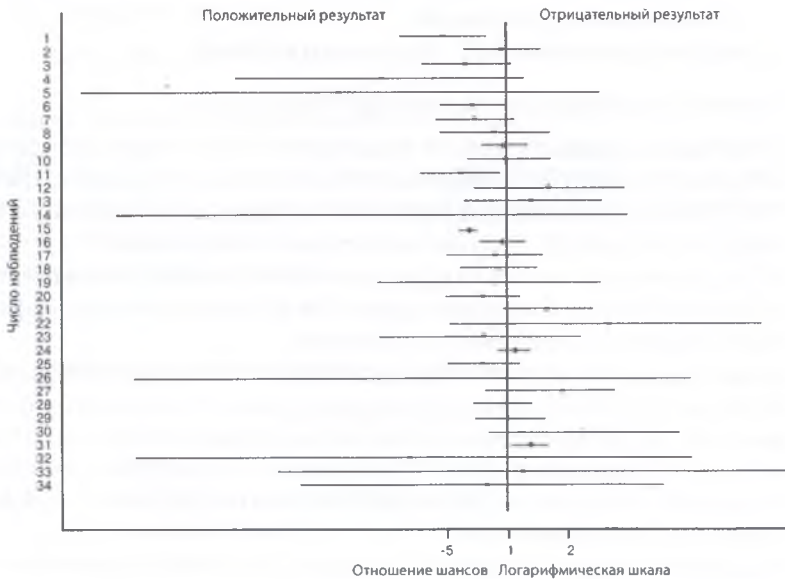


Рис. 7-1. Результаты исследований по применению антихолестериновых препаратов

Это значит, что неоднородность высока и для проведения метаанализа необходимо выбирать модель со случайным эффектом. В приведенном рис. 7-1 отображены результаты всех 34 РКИ, посвященных применению препаратов, снижающих концентрацию холестерина в крови.

## Кокрановское сотрудничество

Основой современной доказательной медицины служит так называемое Кокрановское сотрудничество — международная организация, цель которой состоит в поиске и обобщении достоверной информации о результатах медицинских вмешательств. 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 3 тыс. организаций-участников. Кокрановское сотрудничество действует в виде сети сообщающихся центров в различных странах. Цель Кокрановского сотрудничества — создать исчерпывающий регистр всех РКИ, необходимых для составления систематических обзоров. В 1973 г. английский эпидемиолог Арчи Кокран (*Cochrane A. L.*) составил первый систематический обзор. В 1992 г. — открыт первый Кокрановский центр в Оксфорде.

## 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.

Кокрановское сотрудничество основано на восьми принципах:

- 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 с учетом интересов его участников и уровнем финансирования, но все они должны координировать свои действия и оказывать поддержку Кокрановскому сотрудничеству. Кокрановские центры облегчают работу всех, 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*, 1995) и в сети Интернет. Получить такую информацию можно, например, воспользовавшись услугами сервера Московского центра доказательной медицины и фармакотерапии:

<http://evbmed.fbm.msu.ru/index-r.html>

или официальным сайтом 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 составлении 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

Чтобы обеспечить единую методологическую основу и единый электронный формат для Кокрановских обзоров, создана Кокрановская электронная библиотека. Для этого разработано специальное программное обеспечение — программа RevMan. Завершенные обзоры и протоколы обзоров, а также информация, полученная от подразделений Кокрановского сотрудничества (центров, групп по областям интересов, рабочих групп по методологии обзоров, Кокрановской сети потребителей и др.), регулярно пересылаются в главную базу данных Кокрановского сотрудничества. Именно из этой непрерывно обновляемой базы данных отбираются Кокрановские обзоры и информация о деятельности Кокрановской ассоциации для публикации в Кокрановской электронной библиотеке. 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. Органы управления здравоохранением и страховые организации промышленно развитых стран, принимая большинство своих решений, руководствуются заключениями и рекомендациями Кокрановского сотрудничества.

### **Эталоны ответов к заданиям для самоподготовки**

**К задаче 1.** См. информационный материал.

**К задаче 2.** Систематический обзор — структурированный процесс, включающий:

- правильно сформулированный вопрос;
- полноценный и профессиональный поиск информации;
- несмещенный (безошибочный) процесс отбора публикаций и извлечения фактических данных из них;
- критическая оценка данных;
- синтез данных.

**К задаче 3.** Преимущества систематических обзоров и синтетического подхода к анализу результатов исследований заключаются в следующем.

- 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.
- Предоставляет 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.
- Предоставляет возможность для исследователей определить основные пробелы в исследованиях, предлагать новые решения в рамках накопленных знаний и избежать ненужного дублирования исследований.



- Предоставляет 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, квази-эксперименты и наблюдательные исследования (например, когортные исследования и исследования по типу «случай-контроль»). Большинство метаанализов имеют дело с исследованиями, цель которых — выяснение причинных связей, но он также может быть применен к исследованиям связей, которые не обязательно причинно-следственные (например, исследований маркеров риска) или к описательным исследованиям (например, масштаба проблемы). Метаанализ можно применять 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, и по отношению к другим изучаемым темам.

## РАБОТА НА ЗАНЯТИИ

### Вопросы для отработки на практическом занятии:

- Перечень и характеристика основных электронных баз данных медицинских исследований.
- Характеристика основных разделов Кокрановской электронной библиотеки.
- Основные этапы и принципы отбора исследований для составления систематического обзора (Задачи 2, 3, 4).

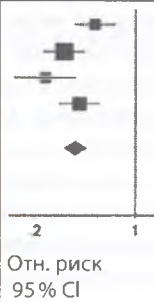
- Показатели результатов исследований и способы представления результатов мета-анализа (Задачи 5, 6, 7).
- Сравнительная характеристика систематического обзора и мета-анализа (Задача 1,2,3).

Указанные вопросы отрабатываются при решении следующих ситуационных задач

### Ситуационные задачи

#### Задача 1.

Таблица 7-7. Обобщающее представление данных Кокрановского обзора, сравнивающего активное и выжидательное ведение родов в третьей стадии

Контроль	Все женщины				
Опыт	Женщины с кровопотерей в 500 мл и более				
Группы	Лечение n/N	Контроль n/N		Вес, %	Отн. риск 95% CI
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]
Hinchingsbrooke	51/748	126/764		29,3	0,41 [0,30; 0,56]
Total (95% CI)	163/3126	428/3158		100,0	0,38 [0,32; 0,46]
<b>Chi квадрат = 7,26 df = 0,0639</b>					
<b>Достоверность = 10,84 p=0,00001</b>					

Используя материалы, приведенные в табл. 7.7, 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.

Таблица 7-8. Обобщающее представление данных Кокрановского обзора, посвященного анализу эффективности применения сульфата магния для предотвращения преждевременных родов\*

Обзор		Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour		Вес, %	Отн. риск 95% CI
Сравнение	01 Magnesium sulphate versus comparison group — all included trials				
Исход	01 Birth <48 hours after trial entry			Отн. риск 95% CI	
Группы	Лечение n N	Контроль n N			
Aramayo 1990	5/15	3/14	<p>Отн. риск 95% CI</p>	6,6	1,56 [0,45]
Chau 1992	2/46	4/52		4,3	0,57 [0,11]
Cifton 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]
Highghi 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]	
<b>Total (95% CI)</b>	<b>452</b>	<b>429</b>	<b>100,0</b>	<b>0,85 [0,58]</b>	
<b>Total events: 84 (Treatment)? 110 (Control)</b>					
<b>Test for heterogeneity chi-square =20,74 df = 10 p=0,02 I<sup>2</sup>=51,8 %</b>					
<b>Test for overall effect z =0,82 p=0,4</b>					

\* Источник — Crowther С. А., Hillier J. Е., Doyle L. W. Сульфат магния для предотвращения преждевременных родов при угрозе. База данных систематического обзора Cochrane — 2002. — выпуск 4.

**Задача 3.**

Используя информационный материал и приведенный пример (табл. 7.7), проведите объединение приведенных результатов исследования и дайте их количественную оценку.

**Задача 4.**

- *Проведите анализ приведенных результатов исследования влияния сульфата магнезии (табл. 7.8) на предупреждение преждевременных родов. За основу взят исход — роды в течение 48 часов с начала лечения.*

**Задача 5.**

Был проведен метаанализ исследований связи между пассивным курением дома и раком легкого. В 9 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, так, что 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 «не курящий» и степень курения: в одном исследовании лица, которые сообщали о курении от случая к случаю, были классифицированы как не курящие, 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.

- *Можно ли объединять отношения шансов в этих девяти исследованиях?*

**Задача 6.**

**Таблица 7-9.** Результаты 23 рандомизированных контролируемых испытаний по отдаленным результатам применения  $\beta$ -блокаторов 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	2	3	4	5	6	7	8
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

Окончание табл. 7-9

1	2	3	4	5	6	7	8
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
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
<b>Всего</b>	<b>10452</b>	<b>827</b>	<b>9860</b>	<b>986</b>	<b>0,79</b>	<b>—2,1</b>	<b>0,000002</b>

Примечание: \* — отношение показателей в группах лечения и контроля;

\*\* — показатель в группе лечения минус показатель в группе контроля; НД — недостоверно.

В мета-анализе, включающем 23 исследований бета-блокаторов (табл. 7.9) суммированное отношение показателей, полученное в результате применения метода Мантеля-Ханзела, было 0.79, указывающее на то, что «в среднем» (после контроля разницы между исследованиями) бета-блокаторы 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.

- Как это повлияет на изменение суммарного отношения показателей?

**Задача 7.**

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 проводили 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 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 расскажите о Кокрановской электронной библиотеке.
7. Перечислите основные разделы Кокрановской библиотеки.
8. Дайте определение и основную характеристику систематических обзоров.
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 понятию *метаанализ*.
14. Назовите основные типы проведения метаанализа.
15. Дайте определение показателей результатов исследований, используемых в практике метаанализа.
16. Перечислите способы представления результатов метаанализа.
17. Дайте анализ реферата проведенного метаанализа взаимосвязи между серопозитивностью по *сagA* и раком желудка.

## Метаанализ взаимосвязи между серопозитивностью по саgA и раком желудка

### Обоснование и цель

Сообщения литературы относительно взаимоотношений инфекции с саgA-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 саgA-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 саgA *H. pylori*, выявленных серологическим методом или при помощи ПЦР.

### Результаты

Всесторонний литературный поиск идентифицировал 16 квалифицированных исследований с 2284 основными случаями и 2770 — контрольными. *H. pylori* и саgA-серопозитивность достоверно увеличивали риск рака желудка в 2,28 и в 2,87 раза соответственно. Среди *H. pylori*-инфицированной популяции инфекция с саgA-позитивными 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) не кардиального рака желудка. Кардиальный рак желудка не был связан с инфекцией *H. pylori* или саgA-положительными штаммами *H. pylori*. Возраст пациентов и локализация рака желудка вносят вклад в гетерогенность между исследованиями.

### Выводы

Инфекция с саgA-положительными штаммами *H. pylori* увеличивает риск рака желудка по отношению к риску, который обусловлен только одной инфекцией *H. pylori*. Определение саgA-статуса инфекции *H. pylori* может дать дополнительный эффект в выявлении популяций с высоким риском рака желудка.

# Глава 8

## Структура и содержание научной публикации

**Цель занятия:** освоить принципы написания и анализа научных статей и систематических обзоров.

**В результате изучения темы студенты должны знать:**

- *источники доказательной информации;*
- *общую структуру научного сообщения;*
- *виды и требования к составлению реферата (резюме) статьи;*
- *требования к составлению основных разделов статьи;*
- *алгоритм оценки научной публикации.*

**В результате изучения темы студенты должны уметь:**

- *осуществлять оценку публикации на предмет ее научной обоснованности и доказательности.*

### 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**

Ответьте на вопросы

1. Выберите научную публикацию.
2. Используя приведенный алгоритм оценки научной публикации, проведите оценку выбранной научной медицинской публикации и ответьте на следующие вопросы.

- 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 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?

### *Правильно ли сформулировано 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 (то есть информации, которая необязательна в абстракте, или информации, 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 все, что ему хочется — закончить с данной 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 критическим абстрактом, поскольку, как правило, они содержат комментарии относительно масштаба работы и оценку ее качества, т. е. они указывают на то, что именно достигнуто авторами рукописи.

- В отличие от него, **информативный** (описательный) абстракт содержит информацию о том, что было проделано и каким образом, но они также включают ключевые результаты, выводы и рекомендации, которые следуют из проделанной работы, отчетом о которой служит статья. В свою очередь, информативные абстракты могут быть структурированными и неструктурированными.
- **Структурированные** абстракты включают в очень сжатом виде все основные разделы статьи (введение, цель, материалы и методы, результаты и обсуждение). В эпоху информационного взрыва, когда наблюдается резкое увеличение потока медицинской информации (ежегодно издается около 40 тыс. биомедицинских журналов, публикующих примерно 2 млн статей) востребованы именно информативные абстракты. При этом предпочтение отдается структурированным абстрактам.

*Требования к абстрактам, предъявляемые научными журналами*

- **Am J Dis Child:**
  - ◊ не более 135 слов.
- **AJPH:**
  - ◊ 280 слов;
  - ◊ 4 подзаголовка — «Задачи», «Методы», «Результаты», «Выводы».
- **Ann Intern Med:**
  - ◊ 250 слов;
  - ◊ оригинальное исследование (задача, построение, условия проведения, больные, вмешательства, измерения, результаты, выводы);
  - ◊ отдельный подзаголовок «Рецензии».
- **Can Med Assoc J:**
  - ◊ 250 слов;
  - ◊ оригинальное исследование (задача, построение, условия проведения, больные, вмешательства, основные единицы измерения итогов, результаты, выводы);
  - ◊ отдельный подзаголовок «Рецензии».
- **JAMA:**
  - ◊ то же, что в предыдущем издании, но с более подробными инструкциями.
- **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)».
- **The Lancet:**
  - ◇ абстракт не оговаривается, но «исходите из того, что читатель практически ничего не знает о проблеме».
- **NEJM:**
  - не более 250 слов;
  - 4 абзаца, озаглавленные «Базовые сведения», «Методы», «Результаты» и «Выводы».
- **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 общо и не слишком конкретно)?
- Является ли фоновая информация относящейся 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 другими, более ранними исследованиями?
- Способно ли введение привлечь и удержать внимание гипотетического читателя?

## *Другие комментарии*

Введение необходимо для того, чтобы ознакомить читателя с изучаемой проблемой, привести аргументы в пользу необходимости исследования. Здесь дают описание истории проблемы, формулировка цели исследования. Если введение написано правильно, то, ознакомившись с ним, читатель сможет оценить результат исследования, не обраща-

ясь к другим публикациям. Наиболее важная часть введения — формулировка цели исследования. В случае если цель ясна, читатель может оценить:

- цель как таковую;
- 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, а именно:
  - 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*

Это главный раздел любого исследования. Именно в нем излагают сведения, позволяющие 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 проводили 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 в графическом виде) и повторяющиеся в других местах текста (например, в разделе «Обсуждение»)?
- Сообщаются ли в этом разделе результаты только данного исследования?
- Упомянется 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, описанную во «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 вводят в начале и в конце этого раздела?
- Уделено ли обсуждению более важных проблем больше места, чем обсуждению менее важных?
- Если в тексте обсуждают 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 в себя 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, его надо уметь использовать как 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 научной публикации и представляет материалы в письменном виде.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(извлечение из документа)

Национальный стандарт Российской Федерации, надлежащая клиническая практика, GCP.

Дата введения — 01.04.2006 — 04—01

#### **Область применения**

Настоящий стандарт необходимо соблюдать при проведении 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 относящихся к исследованию деятельности и документации, 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.

*БИ (investigator's brochure)*: Сводное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого продукта, значимых для его исследования на человеке (см. раздел 7 настоящего стандарта).

*Договор (contract)*: Датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, 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 и т. п.), 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 или 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 другим данным, 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 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 проведе-

ния исследования в исследовательском центре группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы. См. также термин «соисследователь» (1.54).

*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 выявления 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 и, значит, 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 наличия причинно-следственной связи между лекарственным продуктом и нежелательным явлением, т. е. 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 (см. Руководство ИСН «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

*Нежелательное явление; НЯ (adverse event; AE):* 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 (см. руководство ИСН «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

*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) (см. руководство ICH «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

*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 обеспечить 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): См. термин «первичная документация» (1.41).

*Основные документы* (essential documents): Документы, которые в совокупности или по отдельности позволяют оценить ход КИ и качество полученных данных (см. раздел 8 настоящего стандарта).

*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 описание, представление данных и их анализ (см. руководство ICH «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании»).

*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 деятель-

ности, 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]): См. термин «поправка к протоколу» (1.44).

*Поправка к протоколу* (protocol amendment): Оформленное в письменном виде описание изменений или официальное разъяснение протокола.

*Препарат сравнения* (comparator [product]): Исследуемый или зарегистрированный лекарственный продукт (т. е. активный контроль) либо плацебо, используемый (ое) 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. Помимо 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 «протокол» 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 собой угрозу для жизни;

- требует госпитализации или ее продления;
- привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения (см. руководство ИСН «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

*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). См. также термин «исследователь» (1.13).

*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 иницирует 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 в себя обязанности как спонсора, так 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 клиничес-

кие данные, а также проводить инспекции (см. 1.11). 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, нормативными 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, военнослужащие 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.

### *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, для того 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 субъекту необходимой медицинской помощи 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, и 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 техни-

ческих аспектов исследования (например, замена монитора, изменение 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 в себя 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, придерживаясь 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/одобренны 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, в соответствующих случаях, 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 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 4.8.14, в исследование, не связанное с лечением (т. е. исследование, 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 (см. 4.8.10).

### **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 (т. е. должен быть сохранен «документальный след»); это относится как к письменным, так и к электронным изменениям или исправлениям (см. 5.18.4, (o)). 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 (см. 5.5.12).
- 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 спонсора и 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 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 (см. 5.21), исследователь должен незамедлительно сообщить об этом организации, где применимо, и исследователь/организация должны незамедлительно проинформировать об этом ЭСО/НЭК и предоста-

вить ЭСО/НЭК подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

- Если ЭСО/НЭК окончательно или временно отзывает утверждение/одобрение на проведение исследования (см. 3.1.2 и 3.3.9), исследователь должен сообщить об этом организации, где 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 качества 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 предоставление данных в соответствии с протоколом, GCP и нормативными требованиями.
- Спонсор отвечает за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа (см. 1.21) 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.
- Также см. раздел настоящего стандарта, руководство ИСН «Структура и содержание отчета о клиническом исследовании» и другие соответствующие руководства ИСН 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 (т. е. 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 (т. е. сохранять маскировку 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 (см. 1.9), позволяющий идентифицировать все данные по каждому субъекту.
- Спонсор или другие владельцы данных должны хранить все относящиеся к спонсору основные документы по исследованию (см. раздел 8 настоящего стандарта).
- 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 является обязанностью 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 их 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 того, 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 иных 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 (см. раздел 7 настоящего стандарта).

#### **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, в соответствующих случаях, закодированы и маркированы таким образом, чтобы обеспечить защиту маскировки. 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 в себя 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 (см. раздел 8 настоящего стандарта);

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 обеспечить 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 необходимые 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 опреде-

ляемые 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 нижеперечисленные 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 (см. 4.1, 4.2, 5.6), 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:
    - 1) сроки и условия хранения приемлемы и количество достаточно до конца исследования;
    - 2) исследуемые продукты получают только те субъекты, которым он назначен, и в дозах, установленных протоколом;
    - 3) субъектам предоставлены необходимые инструкции по правильному применению исследуемых продуктов, обращению с ними, их хранению и возврату;
    - 4) получение, применение и возврат исследуемых продуктов в исследовательском центре должным образом контролируют и оформляют документально;
    - 5) 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 то, 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 соответс-

твии 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:

1) правильность внесения требуемых протоколом данных в ИРК и их соответствие данным в первичной документации;

2) любые изменения дозы и/или терапии четко документально оформляются для каждого субъекта исследования;

3) нежелательные явления, сопутствующее лечение и интеркуррентные заболевания регистрируются в ИРК в соответствии с протоколом;

4) пропущенные субъектом визиты, непроведенные анализы и невыполненные обследования ясно отражены в ИРК как таковые;

5) 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 изменений 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 (см. раздел 8 настоящего стандарта);

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 квалификация аудиторов.

- а) Для проведения аудита спонсор должен назначить лиц, независимых от КИ.

- б) Спонсор обязан удостовериться в том, что аудиторы обладают достаточной квалификацией, т.е. подготовкой и опытом, для проведения аудита надлежащим образом. 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 в себя:

- 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, при наличии, плацебо и препараты сравнения.
- Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия.
- Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т. е. 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 (т. е. 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 качества 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.

### **Приложения**

(Примечание — Поскольку протокол исследования и отчет о КИ тесно связаны, для дополнительной информации см. руководство ИСН «Структура и содержание отчета о клиническом исследовании»).

### **Брошюра исследователя**

#### ***Введение***

Брошюра исследователя (БИ) представляет собой сводное изложение клинических и доклинических данных по исследуемому продукту, которые имеют значение для его изучения с участием 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 (т. е. 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 сообщить 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 в себя:

- Титульный лист. Должно быть указано наименование спонсора, идентификаторы каждого исследуемого продукта (т.е. 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 (желательно, не превышающее двух страниц) доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических и клинических 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 следующее:
  - 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 дозо-

зависимость 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 (т. е. 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 в себя краткое описание фармакологических свойств исследуемого продукта и, если это возможно, его основных метаболитов по результатам исследований на животных. Краткое описание должно включать в себя исследования по оценке возможной терапевтической активности (например, эффективность при экспериментальной патологии, лиганд-рецепторное 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 в себя 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 в себя 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 алергизирующее 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 завершеного 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 себя следующее (в зависимости от наличия данных):

- 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.
- Субпопуляции 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.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### ХЕЛЬСИНСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ

Новая редакция Хельсинской декларации — одного из основных международных документов, призванных обеспечивать этическое регулирование медицинских исследований с участием человека — была принята 52 сессией Генеральной Ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации, проходившей в октябре 2000 года в Эдинбурге (Шотландия). Авторитет этого документа исключительно высок, ведь его основные положения легли в основу многих национальных законодательств. Пересмотр Хельсинской декларации и принятие новой редакции, безусловно, окажет существенное влияние на практику проведения медицинских исследований.

Новый вариант радикально отличается, от предыдущего. Из 32 статей декларации только три остались неизменными, а восемь статей являются совершенно новыми. Наиболее важными представляются следующие изменения (см. Медицинская газета, М 12, 21.02.2001):

- расширена сфера приложения декларации, которая включает теперь исследования, проводимые на биоматериалах человеческого происхождения (ст. 1);
- введена норма, требующая специальных мер по защите уязвимых групп населения; существенно расширен тот объем информации, который исследователь должен представлять в этический комитет; кроме того, на исследователей налагается обязательство передавать этическому комитету ту информацию, которая может ему потребоваться в ходе мониторинга уже проводимого исследования;
- принципиально новым требованием является то, что цели исследования должны быть такими, чтобы те группы населения или популяции, среди которых это исследование проводится, получали от него пользу (ст. 19);
- в соответствии со ст. 22 существенно увеличивается объем информации, которую должен получить испытуемый, давая информированное согласие, и ужесточаются требования к оформлению согласия, даваемого в устной форме;

- вводятся новые нормы, касающиеся как автора, так и издателя, относительно публикации результатов исследования: необходимо публиковать не только положительные, но и отрицательные результаты; в публикации следует указывать не только место работы исследователя, но и то, кто спонсировал исследование (ст. 27);
- ст. 29 ограничивает применение плацебо только теми случаями, когда не существует эффективных методов профилактики, диагностики или лечения;
- принципиальная норма вводится в ст. 30. Речь идет о том, что испытуемым должно быть гарантировано получение и после завершения исследования того лечения, которое в ходе исследования доказало свою эффективность. Это требование особенно важно для исследований, проводимых в развивающихся странах, поскольку до сих пор была широко распространена практика, когда жители этих стран, участвуя в исследованиях, принимали на себя риск, связанный с изучением новых средств лечения, но после исследования не могли получать тех же средств, уже продемонстрировавших свою эффективность, но, как правило, весьма дорогостоящих.

## **Введение**

- Всемирная медицинская ассоциация разработала Хельсинкскую декларацию в качестве документа, содержащего принципы, которыми призваны руководствоваться врачи и другие специалисты при проведении научных исследований с участием человека в качестве объекта. Под медицинскими исследованиями с участием человека в качестве объекта подразумеваются научные исследования, проводимые с использованием конкретных материалов человеческого организма или конкретных данных о человеке.
- Охрана и улучшение здоровья людей — основной долг врача. Знания врача и его сознание должны быть направлены на выполнение этого долга.
- Женевская декларация Всемирной медицинской ассоциации содержит обязывающие для каждого врача слова: «Я руководствуюсь, прежде всего, соображениями охраны здоровья моего пациента». Международный кодекс врачебной этики гласит: «При оказании медицинской помощи, в результате которой может быть ослаблено физическое или психическое состояние пациента, врач действует только в интересах пациента».

- Прогресс медицинской науки основан на научных исследованиях, которые, в конечном счете, должны включать проведение экспериментальных работ с привлечением человека в качестве объекта.
- При проведении медицинских научных исследований с участием человека охрана здоровья и благополучия человека, участвующего в научном исследовании, пользуются приоритетом перед интересами науки и общества.
- Главная задача медицинских исследований с привлечением человека в качестве объекта улучшение профилактической, диагностической и лечебной работы и понимания этиологии и патогенеза заболеваний. Даже в том случае, если апробированные методы профилактики, диагностики и лечения зарекомендовали себя с наилучшей стороны, необходимо постоянно вести научную работу по их совершенствованию в целях повышения их эффективности, экономичности, доступности и качества.
- В современной медицинской практике и в медицинских научных исследованиях большинство профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, связанных с риском и большими нагрузками для пациентов и испытуемых.
- Медицинские научные исследования должны отвечать этическим нормам, обеспечивающим уважение ко всем людям и защиту их здоровья и прав. Некоторые категории населения, привлекаемые к научным исследованиям, подвержены повышенному риску и нуждаются в специальных мерах защиты. Необходимо постоянно помнить о нуждах и потребностях тех людей, которые находятся в невыгодном положении в материальном плане и в отношении доступности медицинской помощи. Особое внимание следует уделять тем участникам медицинских научных исследований, которые не могут самостоятельно дать согласие или отказаться от участия в научном исследовании, вынуждены согласиться на участие под принуждением, не могут извлечь личную пользу от участия в научном исследовании, а также в тех случаях, когда научное исследование связано с проводимым курсом лечения.
- Научные работники должны знать об этических, юридических и нормативных требованиях, которые предъявляются к научным исследованиям на человеке в их странах, а также о соответствующих международных нормах.

### **Фундаментальные принципы проведения любых научных исследований**

- При проведении медицинских научных исследований долг врача — обеспечить охрану жизни, здоровья, частной жизни и защиту достоинства участников исследования.
- Медицинские научные исследования с привлечением людей в качестве объектов должны отвечать общепринятым принципам проведения научных исследований, базироваться на глубоком знании современной медицинской литературы и на информации из других имеющихся источников, учитывать результаты всесторонних лабораторных исследований и, при необходимости, исследований на животных.
- При проведении научных исследований следует принимать достаточные меры предосторожности, обеспечивающие охрану окружающей среды, а при проведении исследований на животных соблюдать требования гуманного отношения к животным.
- Порядок проведения каждого научного эксперимента с участием человека должен подробно фиксироваться в форме протокола. Протокол представляется специально назначенному комитету по этике для рассмотрения, подготовки замечаний, представления рекомендаций и, при необходимости, утверждения текста протокола. Комитет по этике осуществляет свою деятельность не независимо от исследователей, спонсоров и от влияния извне в какой-либо иной форме. Работа комитета строится в соответствии с действующим законодательством и нормативными актами страны, в которой проводится эксперимент. Комитет по этике наделен правом осуществлять текущий контроль за проведением КИ. Исследователь обязан представлять в комитет по этике информацию о ходе работ, в особенности, при наличии серьезных побочных эффектов. Кроме того, исследователь обязан представлять на рассмотрение комитета по этике сведения, касающиеся спонсоров, порядка финансирования, филиалов исследовательского учреждения, а также о потенциальных конфликтах интересов и о путях стимулирования участников научного исследования.
- Протокол должен в обязательном порядке содержать заявление, подтверждающее соблюдение этических принципов, и указание на то, что работа будет проводиться в полном соответствии с положениями настоящей Декларации.
- Медицинские научные исследования с участием человека могут проводиться только лицами, обладающими необходимой научной подго-

товкой, и под контролем медицинских работников специалистов в области клинической медицины. Ответственность за жизнь и здоровье участника научных исследований всегда лежит на медицинском специалисте, а не на лице, участвующем в исследовании, несмотря на то, что данное лицо дало согласие на участие в исследовании.

- Каждому медицинскому исследовательскому проекту должна предшествовать кропотливая работа по детальной оценке предсказуемых факторов риска и нагрузки на человека, участвующего в исследовании, в сопоставлении с ожидаемой пользой для этого участника исследования и для других больных. Данное положение не исключает участие в научных исследованиях практически здоровых добровольцев. Порядок проведения исследований должен быть доступен для всеобщего ознакомления.
- Врачи должны воздерживаться от участия в исследовательских проектах с участием людей, если они не уверены в том, что риски, связанные с их проведением, не получили должную оценку и что управление рисками не может осуществляться достаточно эффективно. Врач обязан прекратить любое исследование, если, по его мнению, риски, связанные с проведением исследования, слишком велики по сравнению с потенциальным положительным результатом или если имеются явные доказательства достижения благоприятных и положительных результатов.
- Медицинские исследования с участием человека проводятся только в том случае, если актуальность поставленной цели оправдывает возможные риски и нагрузки на людей, участвующих в исследовании. Это положение особенно важно в отношении практически здоровых добровольцев, привлекаемых к исследованиям.
- Проведение медицинского исследования оправданно только при условии, что люди, участвующие в его проведении, могут получить пользу от конечных результатов.
- Лица, привлекаемые к медицинским исследованиям, должны быть добровольными и информированными участниками исследовательского проекта.
- Необходимо соблюдать право лиц, участвующих в исследовании, на защиту собственных интересов. Следует принимать все необходимые меры, чтобы защитить частную жизнь участника научного исследования, конфиденциальность информации о пациенте и чтобы свести к минимуму влияние исследования на физическую и психическую целостность участника, а также защитить его права как личности.

- При проведении любого медицинского исследования каждый его потенциальный участник должен быть в достаточной мере информирован о целях научного исследования, об используемых методах, источниках финансирования, возможных конфликтах интересов, о связях с другими научными учреждениями, об ожидаемой пользе и возможных рисках, связанных с проведением исследования, а также о трудностях, с которыми участник может столкнуться в ходе исследования. Участника исследования также следует поставить в известность о том, что он имеет право в любое время отказаться от участия и отозвать ранее данное согласие на участие в исследовании без отрицательных для него последствий. После того, как врач убедится в том, что потенциальный участник понял и принял к сведению указанную информацию, от участника следует получить добровольное и информированное согласие, желательно, в письменной форме. Если согласие не может быть представлено в письменной форме, можно получить устное согласие, которое необходимо задокументировать в присутствии свидетелей.
- При получении информированного согласия от участника научного исследования врач должен проявить особую осторожность в том случае, если участник исследования находится в зависимости от него и если он может дать согласие под принуждением. В подобном случае согласие участника должно быть получено другим осведомленным врачом, не участвующим в исследовании и не имеющим какого-либо отношения к данному участнику исследования.
- Если участник исследования признан недееспособным по закону, является несовершеннолетним или не способен дать согласие в силу своего физического или психического состояния, исследователь обязан получить информированное согласие его законного представителя в соответствии с действующим законодательством. Такие участники не привлекаются к исследованиям, если данное медицинское исследование не направлено на улучшение их здоровья и если медицинское исследование может быть проведено с привлечением дееспособных участников.
- Если лицо, недееспособное по закону, например, несовершеннолетний, в состоянии дать согласие на участие в исследовании, исследователь должен заручиться согласием этого лица в дополнение к согласию его законного представителя.
- Исследования с участием лиц, согласие которых невозможно получить (в том числе, согласие через законного представителя или согласие, данное заранее), могут проводиться только в том случае, если



физическое или психическое состояние, не позволяющее получить информированное согласие, является необходимой характеристикой исследуемой группы лиц. Конкретные причины привлечения к исследованию лиц с состояниями, которые не позволяют получить информированное согласие, должны быть изложены в протоколе исследования, который представляется на рассмотрение и одобрение этического комитета. В протоколе необходимо указать, что согласие на участие в исследовании будет получено в возможно короткий срок от испытуемого или его законного представителя.

- Авторы и издатели публикаций несут этические обязательства. При публикации результатов исследований авторы обязаны сообщать точные и достоверные сведения о полученных результатах. И положительные, и отрицательные результаты исследований должны публиковаться или представляться в иной общедоступной форме. В публикациях следует также приводить сведения об источниках финансирования, филиалах исследовательского учреждения и о возможных конфликтах интересов. Отчеты об экспериментальных работах, не отвечающих принципам настоящей Декларации, не должны приниматься для публикации.

### **Дополнительные принципы, касающиеся медицинских исследований, проводимых одновременно с оказанием медицинской помощи**

- Врач может проводить медицинское исследование одновременно с оказанием медицинской помощи лишь постольку, поскольку данное исследование оправданно с точки зрения его вклада в профилактику, диагностику и лечение заболеваний. При проведении медицинских исследований одновременно с оказанием медицинской помощи применяются дополнительные стандарты обеспечения защиты интересов пациентов, участвующих в исследованиях.
- Положительные результаты, риски, нагрузки на испытуемых и эффективность нового метода должны оцениваться в сопоставлении с наиболее передовыми на данный момент методами профилактики, диагностики и лечения.
- По завершении исследования каждому пациенту-участнику должен быть предоставлен доступ к наилучшим методам профилактического; диагностического и терапевтического обслуживания, выявленным в результате данного исследования.

- Врач обязан предоставить пациенту полную информацию об тех аспектах оказываемой медицинской помощи, которые имеют непосредственное отношение к исследованию. Отказ пациента от участия в исследовании ни при каких обстоятельствах не должен отрицательно сказываться на отношениях между врачом и пациентом.
- В случае отсутствия апробированных методов профилактики, диагностики и лечения или при их недостаточной эффективности, врач может после получения информированного согласия пациента применить не апробированные или новые профилактические, диагностические и терапевтические меры, если, по мнению врача, они дают надежду на спасение жизни пациента, восстановление его здоровья или облегчение тяжести протекания заболевания. При возможности эти меры должны стать целью исследования, направленной на оценку их безопасности и эффективности. Во всех подобных случаях новая полученная информация должна быть задокументирована и, при возможности, опубликована. При этом следует руководствоваться другими соответствующими принципами настоящей Декларации.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 3

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТОВ В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Реализация и внедрение принципов качественной клинической практики (GCP) в России на нормативной основе, каковой служит федеральный закон «О лекарственных средствах» (22.06.98), предполагает необходимость знания и соблюдения этических стандартов.

Ключевым элементом GCP по защите прав личности при проведении биомедицинских исследований у человека является получение информированного согласия у предполагаемого о субъекта испытания, а в случае участия в исследовании лица, не способного самостоятельно дать такое согласие, получение полномочного информированного согласия у его законного представителя.

Базовым этическим принципом ПС, сформулированным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки 1964г., пересмотренной в 1996г.), определены свобода выбора и уважение к независимости человеческой личности. Однако в целом ряде случаев индивидуальное информированное согласие может быть недостаточно совершенной формой защиты прав и достоинства человека. Причиной подобного несовершенства может являться возрастная, интеллектуальная, ментальная или социальная незрелость личности субъекта испытания, что предопределяет дачу неосознанного согласия.

В сложных случаях для исключения возможности дачи неосознанного согласия правилами GCP предопределена независимая защита личности субъекта исследования со стороны Этического комитета, в обязанности которого входит рассмотрение и одобрение текста и процедуры получения информированного согласия.

Признание ответственности всего международного сообщества за соблюдение прав человека в ходе получения ПС является факт разработки строгих рекомендаций и правил информационного согласия различными уполномоченными международными организациями (Всемирная организация здравоохранения, Европейский этический комитет, Европейский форум по качественной клинической практике и др.).

Первоочередное правило, обусловленное самим определением «информированное согласие», посвящено содержанию и сути предоставляемой информации.

Так, информация для потенциального участника биомедицинского исследования должна содержать:

- *факт участия в исследовании;*
- *цель и методы исследования;*
- *предполагаемую длительность;*
- *ожидаемую пользу от участия и отказа;*
- *предполагаемый риск или неудобства;*
- *альтернативную терапию;*
- *конфиденциальность;*
- *ответственность исследователя по оказанию медицинской помощи;*
- *финансовые условия исследования, в частности сведения о полной компенсации в случае вреда от исследования или смерти: информацию о независимости решения субъекта исследования участвовать в исследовании или отказаться от участия на любом его этапе без потери возможности медицинской помощи.*

Особое внимание в информационном блоке уделяется разъяснению положений о соотношении пользы и риска. Говоря о предполагаемой пользе, следует остановиться не только на пользе от участия в испытании, но и на пользе отвода от исследования в процессе его проведения, если таковой будет сделан по решению исследователя.

При изложении факторов предполагаемого риска необходимо перечислить все известные на данном этапе изучения нежелательные явления. Особое внимание уделяется материалам о влиянии исследуемого средства на беременность и плод. При этом предоставляемые данные не должны носить запугивающий характер, а лишь давать объективную информацию, необходимую для принятия адекватного решения.

Потенциальному участнику исследования, кроме информации о пользе и риске, необходимо дать четкое представление о неудобствах и возможных ограничениях (в диете, распорядке дня, образе жизни и пр.), если таковые будут обусловлены участием в исследовании.

Под конфиденциальностью понимается строгое соблюдение Хельсинкской декларации о правах субъекта биомедицинского исследования на независимость личности и анонимность данных. В связи с этим в информированном согласии должны быть отражены все гарантии по обеспечению минимального (только определенного регламентом GCP) доступа к персональным данным пациента.

В разделе о компенсации не только четко указывается, что субъекты исследования, получившие физические страдания в результате своего участия в исследовании, имеют право на финансовую (или другую) компенсацию, которая погашает временный или постоянный ущерб, или потерю трудоспособности, но и определяется конкретная нормативная база и источник компенсации (страховка спонсора, государства и т.д.). При этом следует дать разъяснение, что компенсация не предоставляется в тех случаях, когда ущерб обусловлен ожидаемыми или связанными с болезнью последствиями, если таковые не отличаются от последствий, наблюдающихся в обычной практике.

Исследователь в отношении процедуры получения информированного согласия обязан:

- *дать всю информацию, необходимую для адекватного информированного согласия;*
- *дать полную возможность ответа на вопросы;*
- *исключить возможность недостоверной информации, незаконного влияния и запугивания;*
- *принять согласие только после того, как субъект получил адекватные знания о фактах и последствиях своего участия в исследовании и имел надлежащую возможность решить вопрос об участии;*
- *в качестве основного правила получить от каждого предполагаемого субъекта исследования подписанную форму как доказательство информированного согласия;*
- *получить новое информированное согласие от каждого участника, если произошли значимые изменения в условиях или процедурах исследования.*

Текст информированного согласия должен быть представлен на родном языке и с использованием слов, доступных уровню восприятия потенциального субъекта исследования.

При получении информированного согласия следует оговорить и вопросы мотивации к участию в исследовании — стимул к участию. Субъекты исследования могут получать плату за неудобства, потраченное время, компенсацию за дополнительные расходы и свободное от оплаты медицинское обслуживание. Однако плата не должна быть столь высока, а медицинское обслуживание столь уникальным, чтобы это могло побудить принять участие в исследовании вопреки здравому смыслу. Все платы, компенсации и предоставляемое медицинское обслуживание для субъектов исследования должны быть одобрены Этическим комитетом.

Помимо перечисленных выше общих рекомендаций, существует регламент требований и правил, определенных спецификой контингента исследования. Эти требования определены в нижеследующих правилах применительно к конкретным контингентам.

Так, исследования у детей могут быть проведены если:

- *дети не могут быть адекватно заменены взрослыми;*
- *цель исследования — получение знаний, необходимых именно для здоровья детей;*
- *родители или законные представители каждого ребенка дали полномочное согласие;*
- *согласие каждого ребенка получено в соответствии с его способностью дать согласие; отказ ребенка участвовать в исследовании всегда признается, кроме тех случаев, когда в результате участия в исследовании ребенок может получить терапию, которой нет альтернативы;*
- *степень риска меньше, чем возможная польза, достигаемая в исследовании, и значимость приобретаемых знаний;*
- *польза от лечения, достигаемая в результате участия в исследовании, по меньшей мере превосходит таковую от любой альтернативной терапии.*

Беременные или кормящие матери, как правило, не могут быть субъектами неклинических исследований, кроме тех, которые построены, чтобы защитить или сохранить здоровье беременных или кормящих женщин, или плода, или новорожденного ребенка, и в которых другие женщины не могут стать подходящими субъектами исследования. К таким исследованиям могут быть отнесены исследования по выявлению пороков развития плода; лечению состояний, связанных или усиливающихся при беременности (рвота, гипертензия, диабет и т. д.), или предупреждению риска перинатальной трансмиссии инфекций от матери к плоду (ВИЧ-инфекция, гепатит).

Следовательно, основной аргументацией и оправданием участия беременных и кормящих женщин в КИ служит то, что они не лишаются возможности получить пользу.

В исследованиях, включающих лиц с психическими и поведенческими нарушениями, также необходима полная уверенность в том, что:

- *эти лица не могут быть заменены субъектами без названных нарушений;*
- *цель исследования — получение знаний, необходимых для лечения людей с психическими и поведенческими нарушениями;*

- согласие каждого субъекта получено в соответствии с его способностью дать согласие; отказ участвовать в исследовании всегда признается. В случае неспособности субъекта к принятию решения согласие получают от его законного представителя;
- степень риска в результате участия в исследовании меньше, чем возможный успех и значимость приобретаемых знаний;
- успех лечения, который может быть достигнут в результате участия в исследовании должен быть больше, чем любая альтернативная терапия.

Самостоятельного рассмотрения требуют исследования лиц из развивающихся стран (среди членов Этического комитета должны быть лица, глубоко знающие обычаи и традиции данного сообщества и др.), исследования на заключенных, процедура проведения эпидемиологических исследований (получение согласия или разрешения от правительственных или ведомственных организаций).

Актом, удостоверяющим процедуру информированного согласия, служит подписание специальной формы согласия (образец прилагается).

### Форма согласия

- Номер исследовательского центра.
- Номер исследования.
- Номер пациента в данном исследовании.
- Название протокола.
- ФИО исследователя.
- ФИО независимого свидетеля.

Пожалуйста, отметьте:

1. Я подтверждаю, что прочел и понял информацию, изложенную в информационных листах, датированных конкретным числом (указание номера версии.....) для вышеназванного исследования.
2. Я понял, что участие в исследовании добровольно, и что я свободен отказать от участия в исследовании в любое время без потери возможности своего законного права на медицинскую помощь ..... (-).
3. Я готов разрешить доступ к своей медицинской документации, но понимаю, что строгая конфиденциальность данных будет обеспечена. Цель доступа к документации — контроль исследования, что обеспечит правильность его выполнения..... (-)

## 4. Я согласен принять участие в вышеназванном исследовании..... (-) \_

<i>ФИО пациента</i>	<i>Дата</i>	<i>Подпись</i>
<i>ФИО человека, получившего согласие</i>	<i>Дата</i>	<i>Подпись</i> <i>(если отличается от исследователя)</i>
<i>ФИО исследователя</i>	<i>Дата</i>	<i>Подпись</i>

Примечание. Дата и подпись ставятся каждым участником этой процедуры самостоятельно. По современным требованиям подписывают два экземпляра формы согласия. Один экземпляр остается у пациента, один — в файле исследователя. В настоящее время рассматривается вопрос о необходимости третьего экземпляра формы согласия, который будет храниться в материалах больницы клиники, научно-исследовательского института.

Все изложенное выше, прежде всего, касается КИ новых ЛС, вакцин и методов обследования. Однако не следует игнорировать значимость объективной информации, ее адекватного понимания и восприятия, а также доверительного контакта между врачом и пациентом в условиях обычной медицинской практики. Трудно исключить то обстоятельство, что даже официальное ЛС или метод обследования в каждом конкретном случае может являться впервые используемым у каждого конкретного пациента и успех терапии часто сложно предвидеть.

Отсюда, также как и в КИ, от врача обычной медицинской практики требуется объяснение пациенту сути проводимой терапии, раскрытие характера нежелательных явлений и возможности их предупреждения, сочетания препаратов, специфики диеты, особенностей и ограничений в режиме в момент проведения лечения или обследования. В равной мере как в КИ, так и в медицинской практике характер заболевания, психологическое, социальное, экономическое положение пациента накладывают свой отпечаток на восприятие и адекватное следование рекомендациям врача. Изложенные доводы в пользу принципиальной сопряженности значения информационного обеспечения и этики отношений исследователя и субъекта исследования, врача и пациента позволяют надеяться, что материалы об информированном согласии, приведенные в настоящей статье, будут одинаково полезны для врачей-исследователей и врачей практического здравоохранения.



### Используемые документы

1. Международный Кодекс по медицинской этике // Всемирная медицинская ассоциация. — Лондон. — 1949. 1983.
2. Хельсинкская декларация: рекомендации для врачей в биомедицинских исследованиях с включением человека // Всемирная медицинская ассоциация. Хельсинки. 1964, дополнения 1975, 1983, 1989, 1996.
3. Руководство по Качественной Клинической Исследовательской Практике // Совет Северных Стран по Медикаментам. — Упсала. — 1989.
4. Международные этические правила для биомедицинских исследований с включением человека // Совет Международных организаций по медицинской науке (СИОМС). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). — Женева. — 1993.
5. Международные правила для этической оценки эпидемиологических исследований // СИОМС. — Женева. — 1991.
6. Руководство по Качественной Клинической Практике // Международная Конференция по Согласованию. — Европейское Сообщество, Япония, США. — 1997.
7. Руководства и рекомендации для Европейских независимых комитетов по вопросам этики // Европейский Форум по Качественной Клинической практике. — Брюссель — 1995, 1997.
8. Конвенция по Правам Человека и Биомедицина // Совет Европы. — Страсбург. — 1997.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 4

### ТЕМЫ РЕФЕРАТОВ И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ РАБОТ

- Эпидемиологические исследования и доказательная медицина.
- История КИ.
- От сплошного исследования к выборочному рандомизированному.
- Методики рандомизации.
- Особенности проведения слепых исследований.
- Правовые и этические аспекты при проведении эпидемиологических исследований.
- Национальный стандарт 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<sup>-</sup> и ПЦ<sup>+</sup> теста, отношения правдоподобия, претестовой 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.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 5

### ПРИМЕРНАЯ ПРОГРАММА ПО ОБЩЕЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ (Общая эпидемиология с основами доказательной медицины)

Для специальности 060104 (040300) — Медико-профилактическое дело.

Москва, 2008

#### МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Составлена в соответствии с государственными образовательными стандартами по соответствующим специальностям высшего профессионального медицинского и фармацевтического образования

Программа разработана коллективом кафедры эпидемиологии ГОУ ВПО Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова (Н.И. Брико, А.Я. Миндлина, И.П. Палтышев, Р.В. Полибин, Н.В. Торчинский). Под редакцией зав. кафедрой, академика РАМН проф. В.И. Покровского

Рецензенты: кафедра эпидемиологии Омской медицинской академии (зав. каф. проф. В. Л. Стасенко, проф. В. В. Далматов), ГНИЦ профилактической медицины Росздрава (проф. В. В. Власов) рассмотрена и рекомендована к утверждению на заседании Проблемной учебно-методической комиссии по эпидемиологии (г. Москва, 19 октября 2006 г.)

*Программа доработана с учетом замечаний рецензентов и рекомендаций, сделанных на заседании Проблемной учебно-методической комиссии по эпидемиологии (октябрь 2006г.), рекомендована к утверждению.*

#### Цели и задачи дисциплины

**Цель обучения:** подготовка выпускника, владеющего базовыми знаниями и умениями по вопросам организации и проведения эпидемиологических исследований и использования принципов доказательности

в принятии обоснованных решений по проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий, необходимыми для использования в будущей профессиональной деятельности в учреждениях Роспотребнадзора и лечебно-профилактических учреждениях.

Требования к уровню освоения содержания дисциплины

**В результате изучения курса эпидемиологии студенты должны знать:**

- историю эпидемиологии, основные этапы формирования эпидемиологии как науки;
- виды эпидемиологических исследований и их предназначение;
- дизайн и основы организации эпидемиологических исследований;
- описательные эпидемиологические исследования;
- наблюдательные аналитические эпидемиологические исследования, их предназначение и особенности организации;
- экспериментальные аналитические эпидемиологические исследования, их предназначение и особенности организации;
- систему доказательств и принципы доказательности в принятии обоснованных решений по проведению профилактических мероприятий;
- современные БД, источники и требования к научно-обоснованной информации;
- принципы составления систематических обзоров и проведения метаанализа;
- правовые и этические аспекты проведения эпидемиологических исследований

**В результате изучения курса эпидемиологии студенты должны уметь:**

- осуществлять сбор материала и подготовку данных для анализа;
- выявлять причины (факторы риска) развития болезни;
- проводить оценку потенциальной эффективности и безопасности профилактических средств и мероприятий;
- проводить оценку потенциальной эффективности и безопасности диагностических и скрининговых тестов;
- использовать систему доказательств и принципы доказательности в принятии обоснованных решений по проведению профилактических мероприятий;
- проводить статистическую обработку полученных в эпидемиологических исследованиях результатов;
- работать с различными источниками информации, в том числе электронными;
- анализировать научные статьи и систематические обзоры на предмет их научной обоснованности;

Перечень основных дисциплин содержащих необходимые базовые знания:

- физика;
- медицинская информатика;
- общественное здоровье и здравоохранение.

## Содержание дисциплины

Таблица 1. Разделы дисциплины и виды занятий

№ п/п	Разделы дисциплины	Лекции	Практические занятия
1	История эпидемиологии (этапы формирования эпидемиологии, клинической эпидемиологии, доказательной медицины)	•	–
2	Эпидемиологический подход в изучении патологии человека. Основы доказательной медицины	•	+
3	Эпидемиологические исследования		
3.1	Показатели, используемые в эпидемиологических исследованиях. Дизайн и основы организация эпидемиологических исследований	–	•
3.2	Описательные эпидемиологические исследования	–	•
3.3.	Наблюдательные аналитические эпидемиологические исследования (выявление и оценка факторов риска)	•	•
3.4.	Экспериментальные исследования (оценка эффективности и безопасности профилактических средств и мероприятий)	•	•
3.5.	Экспериментальные исследования (оценка эффективности диагностических тестов)	–	•
3.6.	Требования к медицинским публикациям. Информационные системы в медицине. БД. Поиск доказательной информации	•	–
4.	Систематические обзоры. Метаанализ	–	•

## Содержание разделов дисциплины

### История эпидемиологии

Становление эпидемиологии на ранних этапах развития медицины. Основные этапы развития теории и практики эпидемиологии в добактериологический период науки. Формулирование первых теоретических концепций о происхождении эпидемий. Развитие в эпоху Возрождения

контагиозной гипотезы Фракасторо и конституциональной теории Сайденгеймом. Совершенствование эпидемиологического метода в предбактериологический период. Медико-географические и статистические исследования русских земских врачей и их значение в становлении эпидемиологии. Исследования Сноу по эпидемиологии холеры в Лондоне. Работы русских гигиенистов С. П. Доброславина и Ф. Ф. Эрисмана в области эпидемиологии.

Бактериологические открытия и их влияние на развитие теории и практики эпидемиологии. Значение работ Л. Пастера, Р. Коха, П. Эрлиха, И. И. Мечникова, Д. И. Ивановского, Н. Ф. Гамалеи и других в развитии эпидемиологии и обосновании основных направлений профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Советский период развития эпидемиологии. Значение декретов советской власти в борьбе с эпидемиями.

Основные этапы организации и становления санитарно-эпидемиологической службы в России. Профилактическая направленность отечественного здравоохранения. Создание научно-исследовательских учреждений гигиенического и эпидемиологического профиля, факультетов и кафедр ВУЗов. Значение трудов Д. С. Самойловича, Д. К. Заболотного в развитии отечественной эпидемиологии. Развитие основных теоретических обобщений эпидемиологии, как науки об эпидемическом процессе в трудах отечественных ученых (Л. В. Громашевский, Е. Н. Павловский, В. А. Башенин, И. И. Елкин, Е. И. Марциновский, К. И. Скрябин, И. Рогозин, П. Г. Сергиев, М. Н. Соловьев, В. Д. Беляков, Б. Л. Черкасский и др.).

Современная теоретическая концепция классической эпидемиологии. Широкое применение эпидемиологического подхода при изучении массовых неинфекционных заболеваний. Формирование «клинической эпидемиологии», цели клинической эпидемиологии.

История возникновения направления «научно обоснованная (доказательная) медицина». Эпидемиология в системе медицинского образования.

### **Эпидемиологический подход в изучении патологии человека. Основы доказательной медицины**

Отличие эпидемиологического подхода от других специфических научных подходов, применяемых в медицине для изучения причинно-следственных отношений. Структура эпидемиологии: общая эпидемиология, эпидемиология инфекционных и эпидемиология неинфекционных болезней. Эпидемиология инфекционных болезней — самостоятельный

раздел эпидемиологии, изучающий заболеваемость инфекционными болезнями и использующий полученные знания и данные других наук для разработки теории и практики борьбы с инфекционными болезнями. Широкое использование эпидемиологических исследований для изучения неинфекционной патологии — отличительная черта эпидемиологии современного периода. Успехи эпидемиологии при изучении заболеваемости инфекционными болезнями. Определение и содержание понятия «клиническая эпидемиология». Успехи эпидемиологии неинфекционных болезней в выявлении факторов риска этих болезней и в разработке профилактических программ.

Основной предмет эпидемиологии — заболеваемость населения любыми болезнями независимо от их происхождения. Заболеваемость как объективное проявление влияния причин, обуславливающих процесс возникновения и распространения болезней на надорганизменном (популяционном) уровне организации жизни.

Заболеваемость как одно из объективных проявлений процесса возникновения и распространения болезней отражающее влияние на население биологических, социальных и природно-климатических факторов (объективных причин), определяющих риск заражения (инфекционных болезней), риск заболевания и риск распространения любых болезней.

Заболеваемость какой-либо болезнью — явление, включающее все существующие, т. е. выявленные и невыявленные случаи этой болезни среди населения в данное время и на данной территории, а не статистическая величина, отражающая только выявленных больных

Выявленная часть заболеваемости, выраженная в абсолютных или относительных величинах — как отражение влияния и объективных и субъективных факторов. Основные субъективные факторы — качество выявления, диагностики и учета больных. Соотношение регистрируемой и истинной заболеваемости, феномен «айсберга». Эпидемиологическая значимость субъективных факторов.

Эпидемиологическая значимость классификации болезней. Международная классификация болезней.

Понятие «риск заболевания», «общее (все, совокупное) население», «часть населения», «группы риска», «популяция». Способы группировки эпидемиологических данных.

Цели эпидемиологии:

- *описание изучаемых явлений;*
- *выявление их причин, механизма возникновения и распространения;*
- *прогнозирование развития изучаемых явлений;*



- *разработка концепций снижения и профилактики заболеваемости, смертности и т. д.;*
- *оценка потенциальной эффективности предлагаемых средств профилактики болезней;*
- *оценка качества и эффективности проводимых мер по снижению заболеваемости и профилактике болезней (для практической эпидемиологии).*

Выявление причинной обусловленности возникновения и распространения болезней как одна из основных целей эпидемиологии. Отсутствие единой трактовки причины как философской категории. Относительная условность понятия причины в медицине и, в частности, в эпидемиологии. Причины болезни (заболеваемости) как факторы (явления, события, особенности поведения, свойства организма и т. д.), устранение влияния которых приводит к предупреждению всех или части заболеваний. Биологическое, социальное и природное происхождение причины.

Определение терминов «необходимая», «достаточная» и «дополнительные» причины. Другие термины, используемые для обозначения причинной обусловленности болезней: причинная ассоциация, причинные факторы (предрасполагающие, способствующие, ускоряющие, усиливающие, медико-экологические факторы, «факторы риска»). Неоднозначность толкования широко используемого термина «фактор риска», необходимость выработки единой трактовки этого понятия, несомненная связь с дополнительными и необходимыми причинами.

Модели причинности. Многофакторная природа большинства заболеваний. Причинные кольцевые графики, объясняющие взаимосвязь необходимых, дополнительных и достаточных причин. Эпидемиологический смысл этой модели. Критерии причинности Хилла. Компонентная модель причинности.

Методические рекомендации по определению причинной зависимости (причинной обусловленности ассоциаций). Необходимость оценки временной связи (взаимосвязи), убедительности, последовательности, выраженности ассоциаций, зависимости «доза-ответ», возможности статистического, логического и практического доказательства, организации исследования. Критерии, используемые при изучении причинных ассоциаций.

Методы, используемые эпидемиологией — общенаучные и специальные. Эпидемиологический метод — условное понятие, отражающее всю совокупность общенаучных и специальных приемов и методов, используемых в эпидемиологических исследованиях. Значение логики в мышлении эпидемиолога. Статистические методы как основа диагностической техники эпидемиолога.

Эпидемиологические исследования как основная форма познавательной деятельности в эпидемиологии. Эпидемиологические исследования — методологическая основа доказательной медицины. Основные принципы доказательной медицины. Доказательная медицина — способ медицинской практики, направленный на сознательное и последовательное применение в клинической практике вмешательств, в отношении полезности которых есть убедительные доказательства. Применение этих принципов в широкой сфере охраны здоровья населения, включая медицинское образование, практическое руководство и экономику здравоохранения. Систематический обзор как важнейший инструмент доказательной медицины.

### **Эпидемиологические исследования**

Термин «эпидемиологические исследования» и его синонимы (эпидемиологическая диагностика, эпидемиологический анализ, эпидемиологическое расследование), отражающие познавательную деятельность в эпидемиологии.

Измерение заболеваемости. Абсолютные и относительные величины. Обязательные наименования величин заболеваемости — нозоформа, время и место возникновения болезни, группа населения, размерность. Общие (грубые) и специальные (групповые) величины.

ИП заболеваемости, их кумулятивный характер. Показатель заболеваемости (первичной заболеваемости, инцидентности, incidence rate) и его разновидности — показатель «человек-время» (Person-time incidence rate), показатель очаговости (первичной Attack rate) и показатель вторичной очаговости (Secondary Attack Rate). Показатели превалентности (распространенности, болезненности, prevalence rate) — моментный и за период. Взаимосвязи и соотношение с показателем инцидентности. Формулы расчета, возможность создания различных распределений показателей из одного и того же общего числа заболевших (одного целого), независимость ИП друг от друга, эпидемиологический смысл, область применения.

Влияние на величину различных показателей объективных и субъективных факторов. Стандартизация показателей. ЭП, формулы расчета, возможность создания различных распределений из одного и того же числа заболевших (одного целого), взаимозависимость долей одного целого, область применения, эпидемиологический смысл, типичные ошибки их интерпретации.

Сравнительная характеристика свойств и возможностей ИП и ЭП заболеваемости. Показатели наглядности, способы расчета, область при-

менения. Сравнение показателей. Предварительные и статистически обоснованные выводы о различии показателей заболеваемости. Различные уровни доверия, используемые в эпидемиологии. Различные методы оценки достоверности различий сравниваемых показателей (сравнение доверительных границ, расчет критерия  $t$  и др.). Эпидемиологическая интерпретация выводов о наличии (отсутствии) существенных различий показателей заболеваемости.

«Абсолютное» сравнение (разность показателей). Область применения и эпидемиологический смысл термина «атрибутивный риск» (абсолютный, добавочный, избыточный риск, разница рисков, *attributable risk, risk difference*).

Относительное сравнение (отношение показателей). Область применения, эпидемиологический смысл термина: «относительный риск» (коэффициент риска отношение рисков, *relative risk, risk ratio*).

Этиологическая доля EF или атрибутивная фракция (доля, пропорция, *attributable proportion*) способ расчета, эпидемиологический смысл.

Атрибутивный (добавочный) риск для популяции, или популяционный атрибутивный риск (добавочный, *population attributable risk*). Способ расчета, значение для здравоохранения.

Способы отображения эпидемиологических данных. Таблицы, правила их построения. Линейные диаграммы (графики), показания к использованию арифметической и (или) полулогарифмической шкалы, правило «золотого сечения», сравнительная характеристика графиков, выполненных с использованием арифметической и полулогарифмической шкалы. Другие виды диаграмм — гистограммы, дискретные и круговые диаграммы, картограммы, картодиаграммы, область применения.

Описание изучаемых явлений, объяснение выявленных проявлений, прогноз, оценка потенциальной эффективности препаратов, методов и схем, предлагаемых для лечения и профилактики болезней, оценка качества и эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий как цели эпидемиологических исследований.

Информационное обеспечение эпидемиологических исследований, полнота и достоверность информации как критерии ее качества. Источники информации о заболеваемости. Термин «определение случая» (определение стандартного случая, определение случая данной болезни), его смысл и необходимость использования. Получение данных о заболеваемости населения из первичной медицинской документации и учетно-отчетных форм. Методы непосредственного сбора информации. Источники демографических данных. Данные о биологических,

социальных и природно-климатических факторах, влияющих на заболеваемость населения. Различные виды наблюдения (мониторинга) за активностью факторов среды, использование данных. Прочие источники информации. Автоматизация процесса сбора, обработки и передачи информации.

Диагностическая техника как знание и умение использовать статистические методы выявления и оценки особенностей изучаемых явлений. Возможность использования вычислительной техники для обработки информации.

Диагностическое мышление как основа выдвижения гипотез о причинно-следственной связи факторов риска и заболеваемости. Основные составляющие диагностического мышления: знание логики — науки о правильном мышлении, знание общей и частной эпидемиологии; не только умение, а навык использования имеющихся знаний. Роль опыта в работе эпидемиолога.

Характерные черты (особенности проведения) эпидемиологических исследований. Наблюдательные и экспериментальные, описательные и аналитические (случай-контроль, когортные, экологические), сплошные и выборочные, рутинные и специальные, одномоментные (поперечные) и продольные (продолжительные), ретроспективные и проспективные, полевые и клинические, ориентировочные (пробные, пилотажные, зондажные). Другие термины, используемые для обозначения некоторых особенностей эпидемиологических исследований. Невозможность, используя один термин, описать все особенности проведения эпидемиологического исследования. Возможные сочетания различных характерных черт в конкретном исследовании.

Принципиальная схема организации исследования, его основные этапы, их содержание.

Описательные эпидемиологические исследования — самостоятельный тип и составная часть аналитических эпидемиологических исследований, проводимые с целью выявления проявлений заболеваемости. Проявления заболеваемости как особенности распределения частоты заболеваний, сгруппированных с учетом различных группировочных признаков — нозоформы, времени, места (территории) возникновения (регистрации) заболевания, индивидуальных признаков больных (признаков «лица»). Неразрывная связь всех группировочных признаков. Эпидемиологический смысл необходимости разнообразной группировки показателей заболеваемости. Ретроспективный эпидемиологический анализ, содержание базового варианта его описательного этапа.

Проявления заболеваемости во времени, методы их выявления и оценки.

Распределение годовых показателей заболеваемости. Необходимая информация, особенности графического отображения. Многолетняя тенденция, методы выявления и оценки ее достоверности и выраженности. Относительно равномерное и неравномерное распределение заболеваемости по годам, беспорядочные и упорядоченные циклические колебания, периодичность и ее параметры, методы выявления и оценки. Прогноз заболеваемости на следующий год, «пороговые уровни». Оценка заболеваемости отчетного года, критика оценки «по сравнению с показателем прошлого года и со средней заболеваемостью за период», необходимость сравнения с пороговыми прогностическими величинами и с заболеваемостью на других территориях. Интерпретация различных проявлений многолетней динамики заболеваемости.

Распределение месячных показателей заболеваемости. Необходимая информация, особенности иллюстрации. Внутригодовая динамика и структура, относительно равномерное и неравномерное помесечное распределение, нерегулярные и сезонные подъемы заболеваемости. Типовые (средние) кривые годовой динамики, методы расчета, ограниченность их применения. Фоновая, сезонная и вспышечная заболеваемость, их влияние на формирование различных проявлений динамики годовых показателей заболеваемости.

Универсальность методов анализа многолетней и внутригодовой годовой динамики и структуры при изучении как общих, так и специальных (групповых) показателей заболеваемости.

Другие интервалы времени (недели, дни, часы). Показания к применению, необходимая информация, особенности иллюстрации, возможные проявления заболеваемости, методы их выявления и оценка. Методы расчета и использование фоновых показателей для динамического контроля заболеваемости. Критика термина «нормативная» заболеваемость.

Динамика и структура заболеваемости отдельных групп населения, выделенных по индивидуальным признакам. Наличие существенных различий в динамике, уровне заболеваемости и удельном весе заболеваний — обязательная (независящая от болезни) особенность распределения заболеваемости различных групп населения. Необходимая информация. Особенности табличной и графической иллюстрации. Изучение участия отдельных групп в формировании проявлений многолетней годовой динамики общих показателей.

Ранжирование групп населения по риску заболеть. Использование для сравнения средних и прогностических ИП, приоритет последних.

Распределение групп населения по вкладу в общую заболеваемость. Экстенсивные групповые средние и прогностические величины. Ранжирование ЭП. Возможность суммирования рангов ИП и ЭП и определения эпидемиологической значимости различных групп населения.

Интерпретация результатов сравнительной оценки проявлений заболеваемости различных групп населения.

Динамика и структура заболеваемости групп населения, выделенных по признаку территории (места) возникновения заболеваний. Способы деления территорий — по административным границам, по территории обслуживания лечебно-профилактическими учреждениями, по социальным и природным признакам, по действию факторов риска и др. Применения методов сравнительного анализа заболеваемости различных групп населения, выделенных по индивидуальным признакам для изучения особенностей территориального распределения заболеваемости. Сравнение территорий по уровню заболеваемости, использование для сравнения средних и прогностических показателей, приоритет последних. Интерпретация полученных результатов.

Аналитические исследования, цели и различные особенности проведения, обязательность выделения опытной и контрольной групп, их другие названия. Два возможных направления поиска причины — «от причины к следствию» и «от следствия к причине». Критерии доказательства причинно-следственной связи (причинной ассоциации) фактора риска и болезни (заболеваемости) и ее исходов.

Сплошные и выборочные исследования, методы формирования репрезентативных выборок. Наблюдательные и экспериментальные исследования, их цели.

Наблюдательные исследования — когортные, «случай-контроль» и экологические, общность их цели — выявление причин возникновения и распространения болезни. Использование терминов «ретроспективный» и «проспективный».

Когортное исследование как лучшая замена эксперимента. Направление поиска причины — «от причины к следствию». Характер получаемых данных — частота заболеваний в опытной и контрольной группах. Особенности организации и примеры проведения ретроспективных (по исторической когорте) и проспективных, сплошных и выборочных, научных и рутинных когортных исследований. Оценка результатов по величине относительного, абсолютного риска и этиологической доле, критерию «хи-квадрат» и коэффициенту корреляции Пирсона, использование таблицы «два на два» для расчета этих вели-

чин. Область применения когортных исследований, их достоинства и недостатки.

Изучение этиологии болезней с помощью исследований «случай-контроль». Направление поиска — «от следствия к причине», использование только ретроспективной информации. Сплошные и выборочные, полевые и клинические варианты. Характер получаемых данных — частота встречаемости фактора риска в опытной и контрольной группах. Последовательность основных действий — определение популяции для отбора выборки и последующего формирования из нее опытной и контрольной групп; их формирование; сбор анамнестических данных о воздействии факторов риска на лиц опытной и контрольной групп; статистическая и логическая оценка результатов. Способы формирования опытных и контрольных групп, низкая вероятность получения репрезентативных данных. Таблица «два на два», ее использование для оценки OR (отношения вероятностей), критерия «хи-квадрат» и коэффициента корреляции Пирсона. Интерпретация выводов. Область применения, достоинства и недостатки

Экологические исследования. Объект исследования, официальный характер ретроспективной информации, область применения, достоинства и недостатки.

Ретроспективный эпидемиологический анализ инфекционной заболеваемости — особенность отечественной эпидемиологии. Особенности проведения в зависимости от «управляемости» инфекции.

Экспериментальные исследования. Общенаучные требования, предъявляемые эксперименту. Некорректность термина «естественный эксперимент». Общие принципы проведения рандомизированных контролируемых испытаний.

Потенциальные ошибки различных эпидемиологических исследований. Виды ошибок. Случайные ошибки, определение понятия, происхождение и пути их минимизации. Систематические ошибки (смещение результатов), определение понятия, разновидности. Смещения, обусловленные отбором (ошибки репрезентативности). Смещение, обусловленное измерением (ошибки информации) основные источники. Смещение, обусловленное влиянием смешивающих факторов (смешивание). Сравнение вероятности появления различных ошибок в когортных, «случай-контроль» исследованиях и рандомизированных контролируемых испытаниях. Пути минимизации систематических ошибок.

Надежность (правильность) результатов эпидемиологических исследований как соответствие полученных данных о причинной ассоциации, истинным причинно следственным отношением между воздействием

(фактор риска, препарат и т. д.) и следствием (болезнь, смерть, выздоровление и пр.). Точность и достоверность как составляющие надежности. Представление о внутренней достоверности, ее оценка и возможность увеличения. Различные сочетания точности и внутренней достоверности в одном исследовании. Невозможность экстраполяции данных конкретного исследования на всю популяцию. Внешняя достоверность (обобщаемость) — как характеристика возможности применения эпидемиологических данных в отношении всего изучаемого явления, ее зависимость от результатов серии эпидемиологических исследований. Сравнение различных типов аналитических исследований по надежности их результатов.

Результаты эпидемиологических исследований, как основа разработки эффективных мер по борьбе и профилактике заболеваний и оценки качества и эффективности применяемых мер борьбы и профилактики. Важность эпидемиологических исследований в формировании государственной политики в области охраны здоровья населения.

Основные программы в области охраны здоровья населения. Глобальные, национальные (федеральные), региональные и местные профилактические программы. Глобальная программа иммунизации, глобальная стратегия по достижению «здоровья для всех», глобальная программа по ВИЧ-инфекции, по ликвидации полиомиелита. Программы Европейского регионального бюро ВОЗ по снижению заболеваемости и смертности населения. Федеральные (национальные) целевые программы «Здоровье населения России», «Вакцинопрофилактика», «Охрана территории России от завоза и распространения особо опасных инфекционных болезней людей, животных и растений, а также токсических веществ», «Программа по предупреждению распространения в РФ заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека», «Программа ликвидации полиомиелита в РФ», «Развитие Государственной санитарно-эпидемиологической службы» и др. Местные программы оздоровления окружающей среды и охраны здоровья населения. Основные этапы программной деятельности. Принципы построения систем надзора (мониторинга) и контроля (управления) заболеваемости населения.

Необходимость реальных и эффективных действий по профилактике неинфекционных болезней — одна из основных задач современного здравоохранения. Роль эпидемиологии в организации и функционировании системы профилактики неинфекционных болезней. Уровни профилактики — премордиальный, первичный, вторичный и третичный: их цели, содержание, стратегия проведения. Факторы, определяющие потенциальную и реальную эффективность профилактики на различных уровнях.



Результаты эпидемиологических исследований на популяционном уровне как основа разработки профилактических программ разной направленности и содержания. Три уровня профилактики: первичный (причинные факторы), вторичный (ранняя диагностика и лечение болезни) и третичный (реабилитационный).

Международные принципы этики эпидемиологических исследований Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации, ее основные принципы. Развитие правовых и этических норм медицинских исследований в последующих документах.

### **Оценка потенциальной эффективности и безопасности профилактических средств и мероприятий**

История КИ. Первое контролируемое КИ потенциальной эффективности дифтерийной сыворотки (Йоханнес Андреас Гриб Фибигер, 1897 г.). Первое полевое контролируемое испытание потенциальной эффективности цельноклеточной вакцины против коклюша (Торвальд Мадсен, 1923—1924 гг.). Разработка метода рандомизации для КИ (Брадфорд Хилл). Первое РКИ эффективности стрептомицина (1947—1948 гг.) РКИ — «золотой» стандарт экспериментальных исследований по оценке потенциальной эффективности препаратов (лечебных и профилактических).

Рандомизированные контролируемые КИ (изучение эффекта вмешательства) — надежный «золотой» стандарт экспериментальных исследований по оценке потенциальной эффективности предлагаемых препаратов, методов, схем лечения и диагностики. Цели КИ. Оценка безопасности и эффективности. Действенность (потенциальная эффективность) — способность вмешательства предотвращать нежелательные исходы (болезнь, смерть, инвалидизация и др.) в условиях контролируемого эксперимента. Собственно эффективность (реальная эффективность) — способность вмешательства достигать тех же целей в условиях обычной практики. Внутренняя и внешняя достоверность РКИ. Формирование выборки. Рандомизация как способ избежать ошибки при формировании опытной и контрольной групп, методы рандомизации. Организация контролей — слепой и двойной слепой опыт (метод). Особенности наблюдения. Использование таблицы «два на два» для расчета величин характеризующих потенциальную эффективность изучаемого воздействия. Надежность полученных данных. Параллельные и кооперативные исследования.

Фазы КИ. Особенности проведения КИ вакцин и других иммунобиологических препаратов (сыворотки, интерфероны, иммуноглобулины), а также ЛС.

Рандомизированные полевые контролируемые испытания — единственный способ получения достоверных и надежных данных о потенциальной эффективности профилактических (противоэпидемических) средств и мероприятий. Выбор изучаемых критериев эффективности. Определение генеральной совокупности (популяции) для формирования выборки, рандомизация при формировании опытной и контрольной групп. Период наблюдения. Организация контролей. Использование таблицы «два на два» для оценки результатов. Индекс эффективности и показатель защищенности. Надежность полученных данных.

### **Оценка потенциальной эффективности диагностических и скрининговых тестов**

Скрининг — как основной метод выявления своевременно нераспознанных болезней и состояний «предболезни» с помощью скрининговых тестов. Сплошные и выборочные варианты скрининга. Скрининговые тесты: определение понятия, требования, предъявляемые к тестам. Применение таблицы «два на два» для оценки чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного прогностического значения тестов. Критерии целесообразности применения скрининга. Систематические ошибки и их преодоление. Клиническое и эпидемиологическое значение скрининговых тестов.

Определение понятий диагностический и скрининговый тест. Предназначение диагностических (установление диагноза и выбора терапии) и скрининговых тестов (раннее выявление заболевших и проведения вторичной профилактики).

Использование экспериментальных исследований для оценки диагностических и скрининговых тестов. Особенности организации исследования для оценки диагностических тестов.

Основная схема испытания диагностического теста. «Золотой стандарт» — наиболее точный диагностический тест. Понятие «референтный тест». Формирование выборки. Критерии включения и исключения. Согласие пациента. Обследование пациентов при помощи испытуемого теста и референтного теста. Особенности «ослепления». Оценка результатов испытания. Оценка безопасности теста. Оценка экономической эффективности теста.

Схема испытания эффективности и безопасности скрининговой программы. Рандомизированное полевое испытание. Формирование выборки среди лиц не имеющих симптомов болезни. Согласие участников. Рандомизация при формировании основной и контрольной групп. Проведение скринингового исследования и последующего вмешательства в основной группе и отсутствие скрининга и применение тактики «по обращаемости» в контрольной группе. Оценка эффективности и безопасности скрининговой программ. Чувствительность, специфичность и валидность диагностических критериев и их влияние на полноту выявления больных инфекционными и неинфекционными болезнями. Виды валидности. Критерии валидности. Показатели, характеризующие валидность теста. Характеристические кривые (графическое отражение отношения между чувствительностью и специфичностью теста).

Принципы использования чувствительных и специфичных тестов для установления диагноза и проведения скрининга. Понятие «воспроизводимость» (надежность) диагностического тест и скринингового теста. Причины, определяющие вариабельность измерения у различных исследователей и различие между измерениями, сделанными одним и тем же исследователем в разное время.

### **Требования к медицинским публикациям.**

#### **Информационные системы в медицине. Базы данных**

Источники доказательной информации. Общая структура научного сообщения. Реферат. Введение (история вопроса; обоснование исследования). Методы исследования (организация исследования; изучаемая выборка; вмешательство; распределение вмешательств; список осложнений; статистический анализ данных). Результаты исследования. Обсуждение. Выводы. Литература. Требования к составлению данных разделов. Алгоритм оценки научной публикации.

Информационные системы в медицине. Модели информационных систем. Медицинские серверы. Примеры информационных систем в эпидемиологии — WHO Statistical Information System (WHOSIS), Health Metrics Network, VAERS др.)

БД, определение, классификация. Два вида БД: реляционные и постреляционные (документно-ориентированные). Информационные технологии. Обмен данными. Информационные потоки. Управление информационными потоками. Электронные источники доказательной информации. Носители. Сети. Доступ. Подписка. Обновление.

Поиск информации. Поисковые системы (OVID, Silver Platter). Рубрикаторы (MeSH). Стратегии формирования поискового запроса в различных поисковых системах и БД в зависимости от типа клинического вопроса. Стратегии для поиска РКИ, систематических обзоров, диагностических тестов, этиологических факторов, прогноза развития болезни, исходов лечения клинических руководств, профилактических программ с доказанной эффективностью, разрабатываемые центрами доказательной медицины Великобритании, Канады, США и других стран.

Содержание и характеристики БД, содержащих сведения по доказательной медицине. Принципы Кохрановского сотрудничества. Кохрановская библиотека

### **Систематические обзоры. Метаанализ**

Систематические обзоры. Определение. Цель составления. Требования к составлению систематических обзоров. Использование данных систематических обзоров в практической работе.

Метаанализ. Определение. Цель проведения. Требования к проведению метаанализа.

### **Лабораторный практикум**

Не предусмотрен.

### **Учебно-методическое обеспечение дисциплины**

#### **Рекомендуемая литература**

##### *Основная литература*

Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2-е изд., исправл. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2007.

Контрольные тестовые задания для самоподготовки. Приложение к учебнику «Эпидемиология и инфекционные болезни».

Зуева Л. П., Яфаев Р. Х. Эпидемиология. — СПб.: Фолиант, 2005.

Ющук Н. Д., Мартынов Ю. В. Эпидемиология (учеб. пособие, 2-е изд., перераб. и доп.). — М., «Медицина», 2003.

### *Дополнительная литература*

Беляков В.Д. Избранные лекции по общей эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний. М. 1995.

Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем. Основы эпидемиологии. ВОЗ, Женева, 1994.

Путеводитель читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказанном. Под. ред. Г. Гайята, Д. Ренни, М., 2003.

Основы доказательной медицины. Грингольх. М., 2004.

Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций. Сб. стат. и док. Под редакцией С. Е. Башинского, В. В. Власова. М. 2006.

Эпидемиология. Учеб. пособие для вузов. Подред. В. В. Власова. М., 2004.

Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М., 2004.

Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. Учеб. пособие для врачей и организаторов здравоохранения. Под ред. С. Е. Башинского. М., 2004.

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ ИЗУЧЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ**

Важнейшей задачей подготовки выпускника медико-профилактического факультета является приведение программы обучения в соответствие с меняющейся профессиональной ориентацией специалиста-эпидемиолога. Эпидемиолог нового поколения должен владеть всем спектром эпидемиологических исследований как инфекционной, так и неинфекционной патологии. В настоящее время государственной политикой в области медицины признана «доказательная медицина». Значительная часть данных, составляющих информационную базу — результаты обобщений эмпирических наблюдений, часто расходящихся друг с другом. Поэтому современному практическому работнику здравоохранения нужно уметь критически анализировать предлагаемую информацию и сопоставлять материалы, полученные разными авторами, а также эффективно находить нужные данные с использованием современных информационных технологий.

Доказательная медицина является результатом соединения разных методологических подходов в медицине, прежде всего эпидемиологического и клинического. Они являются взаимно обогащающими, поскольку преследуют общую цель — установить причины болезней и создать эффективные средства лечения и профилактики.

Методологической основой доказательной медицины являются эпидемиологические исследования. Однако преподавание вопросов доказательной медицины в связи современной концепцией подготовки врачей требует серьезного расширения. Это касается, прежде всего, вопросов работы с медицинской литературой, все увеличивающимся потоком медицинской информации, ее отбором и анализом.

Программа по общей эпидемиологии для подготовки студентов по специальности «Медико-профилактическое дело» составлена в соответствии с накопленным международным опытом преподавания эпидемиологии, рекомендациями Всемирной ассоциации высшего медицинского образования, требованиями Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальности «Медико-профилактическое дело».

Интеграция обучения должна осуществляться с кафедрами физики, медицинской информатики и общественного здоровья. Конечная цель обучения, а также перечень знаний и умений сформулированы с учетом изменений в предназначении выпускника, произошедших в связи с выходом приказа № 220 от 17.09.93 «О мерах по развитию и совершенствованию инфекционной службы в РФ», приказа №286 от 19.12.94 МЗ и МП об утверждении положения «О порядке допуска к осуществлению профессиональной (медицинской и фармацевтической) деятельности». Приоритет при этом отдается аналитической деятельности, позволяющей определить причины и факторы риска инфекционной и неинфекционной заболеваемости. В программе уделяется внимание специфике эпидемиологических исследований неинфекционной патологии, оценке эффективности и безопасности профилактических средств и мероприятий, диагностических и скрининговых исследований.

По заданиям кафедры студенты, анализируя большой цифровой материал по заболеваемости какой-то болезнью в определенном населенном пункте, выполняют индивидуальную курсовую работу, направленную на выявление причинно-следственных связей между заболеваемостью и факторами, ее определяющими. Формулируется эпидемиологический диагноз и разрабатывается комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Практические занятия проводятся в основном на кафедре в специально оборудованных учебных помещениях. Лекции читаются по актуальным проблемам эпидемиологии и носят проблемный характер.

Контроль знаний осуществляется с использованием исходных, рубежных, итоговых тестовых заданий. Структурно-логическая схема последова-

тельности преподавания по отдельным разделам программы определяется их содержанием и распределением учебного времени. В начале студенты знакомятся с эпидемиологическим подходом в изучении болезней человека, изучают методические основы эпидемиологических исследований. Далее приступают к освоению аналитических и экспериментальных исследований на модели конкретных ситуационных заданий. Более глубокое изучение определенных тем может осуществляться в форме элективных курсов и самостоятельной работы студентов.

### **Примерный перечень тем элективных курсов**

Эпидемиологические исследования и доказательная медицина.

Современные компьютерные технологии.

Правовые и этические аспекты проведения эпидемиологических исследований.

Основные исторические этапы развития эпидемиологии.

*Учебное издание*

**ОБЩАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ  
С ОСНОВАМИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ  
РУКОВОДСТВО К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ**

Под редакцией  
акад. РАМН, проф.  
**Валентина Ивановича Покровского,**  
чл.-корр. РАМН, проф.  
**Николая Ивановича Брико**

Подписано в печать 19.11.09. Формат 60x90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 25 п.л.  
Тираж 2000 экз. Заказ № 2136

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».  
119021, Москва, ул. Россолимо, 4,  
тел. (495) 921-39-07, факс. (499) 246-39-47,  
e-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru

Оригинал-макет подготовлен при содействии ЗАО «МЦФЭР».

Отпечатано в ОАО «Марийский полиграфическо-издательский комбинат».  
424002, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. Комсомольская, 112.

ISBN 978-5-9704-1365-4



9 785970 413654