

Б.М. Маматкулов, ЛаМорт, Н.Рахманова

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
ОСНОВЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторский коллектив:

Профессор Маматкулов Б.М., Директор Школы Общественного
Здравоохранения, ТМА;

Профессор ЛаМорт, Бостонский Университет, Школа Общественного
Здравоохранения(США);

Ассистент Рахманова Нилуфар, Ассистент ШОЗ, ТМА, USAID

Рецензенты:

Питер Кемпбелл, региональный директор по повышению качества
Проект USAID «Здрав Плюс»

А.С. Бобожанов, профессор, заведующий кафедрой общественное здоровье,
организация и управление здравоохранением

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

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

ТАШКЕНТ – 2008

Предисловие

Клиническая эпидемиология является медицинским предметом, изучающим распространение заболевания, его определяющих факторов и частоты возникновения среди человеческой популяции. Этот предмет лежит в основе предмета Доказательной Медицины, который в настоящее время широко пропагандируется в нашей стране и за рубежом как инструмент принятия научно-обоснованных клинических решений. Клиническая эпидемиология как основная специальная дисциплина изучается на факультетах общественного здоровья.

До настоящего времени, не было подготовлено учебного пакета, включающего перечень презентаций, раздаточных материалов и учебного пособия, необходимого для полноценного преподавания этого предмета.

Пособие было подготовлено в сотрудничестве с профессором ЛаМорт (Школа Общественного Здравоохранения, Бостонский Университет, МА, США), на основе протестированных материалов. Данное учебное пособие посвящено обучению основ клинической эпидемиологии, то есть описанию эпидемиологических исследований, методам обоснования статистической достоверности, методам расчета эпидемиологических показателей, а также описанию программ скрининга с точки зрения клинической эпидемиологии.

В настоящее время, теоретические и практические основы Клинической Эпидемиологии - современной области, которая становится все большей необходимостью в системе здравоохранения Узбекистана, недостаточно внедрены в систему медицинского образования. Одной из причин сложившейся ситуации является то, что нет достаточно литературы по этому предмету. Имеющаяся литература на английском языке и поэтому не доступна как для студентов, так и для преподавателей.

В связи с этим, настоящее пособие «клиническая эпидемиология» является необходимым инструментом для преподавания магистрам

медицинских ВУЗов и Школы Общественного Здравоохранения, Ташкентской Медицинской Академии. Учебник разработан с учетом потребностей магистров, и каждая глава включает знания и навыки, которые резидент должен приобрести. Пособие также может быть полезным для аспирантов, ординаторов, врачей и организаторов здравоохранения.

Книга посвящена, прежде всего, оценке качества клинической информации и ее правильному толкованию. Принятие решения – это особый вопрос. Разумеет, верные решения требует достоверной информации; однако для них нужно нечто гораздо большее, в частности, определение цены решения, сопоставление риска и пользы.

В последние годы принятие решений в медицине стала самостоятельной дисциплиной. Эта область знаний включает в себя качественное исследование процесса принятий врачами решений, методов его оптимизации и оценку влияния на него систематической ошибок. Здесь применяются и количественные методы – анализ принятий решений и анализ эффективности затрат. Эти методы позволяют детально оценить компоненты процесса принятий решений на основе изучения различных абсолютных величин и вероятностей.

Структура книги

Пособие предназначено для врачей, и для организаторов здравоохранения, которые хотят научиться определять достоверность клинических исследований, что позволит им судить о надежности собственных клинических данных или наблюдений своих коллег, а также публикаций в медицинской литературе. Это пособие адресуется не только тем, кто выполняет клинические исследования, но и всем использующим результаты таких исследований в своей работе. В каждой главе рассматриваются типы исследований, применяемых для ответа на поставленные в этой главе клинические вопросы. Такой тип, как когортные исследования (cohort study) применимы для получения ответов на различные клинические вопросы. В каждой главе даны различные типы исследований и примеры, касающиеся этих исследований.

Изучение и применение клинической эпидемиологии позволит достичь понимания сильных и слабых сторон клинических данных, например, в публикациях материалов исследований, дает интеллектуальное удовлетворение и ощущение уверенности вместо недоумения и разочарования. Повышается эффективность восприятия информации, поскольку врач теперь может, исходя из фундаментальных принципов, быстро разобраться, какие статьи или источники информации заслуживают доверия. Это обеспечивает достойную альтернативу тем признакам, по которым обычно судят о правоте собеседника в процессе общения с коллегами – убежденности, красноречию, профессиональному стажу или глубине специализации. Благодаря использованию принципов клинической эпидемиологии врачи разного профиля получают единую научную базу, поскольку опираются, прежде всего, на выводы хорошо организованных достоверных исследований. Наконец, клиническая эпидемиология позволяет клиницисту судить о том, в какой мере его усилия в борьбе другими факторами – биологическими, физическими, социальными, способны

повлиять на исход заболевания; иными словами, врач осознает, что он может изменить и чего не может.

Содержание

ГЛАВА 1 . ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЮ. ОСНОВЫ НАУЧНО-ОБОСНОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ.....	9
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ: ИСТОРИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА И ОБЗОР.....	17
ГЛАВА 3. ИЗМЕРЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	45
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ МЕТОДИКИ ИЗУЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В УЗБЕКИСТАНЕ.....	96
ГЛАВА 5. СПОСОБЫ ИЗМЕРЕНИЯ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	104
ГЛАВА 6. ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: ОБЩИЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ И СКОРРЕКТИРОВАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	121
ГЛАВА 7. КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	152
ГЛАВА 8. ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ.....	197
ГЛАВА 9. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	222
ГЛАВА10. СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ОШИБКА И ПОСТОРОННИЕ ФАКТОРЫ.....	224
ГЛАВА 11. СКРИНИНГ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	264
ГЛАВА 12. ОСНОВЫ БИОСТАТИСТИКИ.....	310
ГЛАВА 13. УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ.....	348
ГЛАВА 14. СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ И МЕТА-АНАЛИЗ.....	360
ГЛАВА 15. ИНСТРУКЦИЯ ПО ПОИСКУ В PUB MED (ПАБ МЕД).....	378
ХОРОШО СФОРМУЛИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ВОПРОС: КЛЮЧ К РЕШЕНИЯМ, ОСНОВАННЫМ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ.....	415
КОНТРОЛЬНЫЙ ВОПРОСНИК ПО СИСТЕМАТИЧЕСКИМ ОБЗОРАМ.....	419
ТАБЛИЦА ОЦЕНКИ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	442

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ.....	444
ЛИТЕРАТУРА.....	452

Отдельная Глава Основы Доказательной Медицины

Глава 1 . Введение в клиническую эпидемиологию. Основы научно-обоснованной медицины

Клиническая эпидемиология (clinical epidemiology) – это наука, позволяющая осуществлять прогнозирование для каждого конкретного пациента на основании изучения клинического течения болезни в аналогичных случаях с использованием строгих научных методов изучения групп больных для обеспечения точности прогнозов. Цель клинической эпидемиологии – разработка и применение таких методов клинического наблюдения, которые дают возможность делать справедливые заключения, избегая влияния систематических и случайных ошибок. В этом заключается важнейший подход к получению информации, необходимой врачам для принятия правильных решений.

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

Выбор ответа на клинический вопрос определяется стоящей перед врачом задачей и его практическим опытом. Деятельность врача это решение проблем конкретного больного. Врачи знают всех больных в лицо, собирают анамнез, проводят исследования и несут персональную ответственность за каждого пациента. В результате врачи стремятся к оценке прежде всего индивидуальных особенностей каждого пациента, они с большой неохотой объединяют пациентов в группы по риску, диагнозу, методу лечения и оценивают принадлежность больного к этим группам в терминах теории вероятности.

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

Хотя личный опыт и знания механизмов развития заболеваний, безусловно, важны, необходимо принимать во внимание следующее:

- В большинстве случаев диагноз, прогноз и результаты лечения для конкретного больного однозначно не определены и потому должны быть выражены через вероятности;
- Эти вероятности для конкретного больного лучше всего оцениваются на основе предыдущего опыта, накопленного в отношении групп аналогичных больных;
- Поскольку клинические наблюдения проводятся на свободных в своем поведении больных, и делают эти наблюдения врачи с разной квалификацией и собственным мнением, результаты могут быть подвержены систематическим ошибкам, ведущим к неверным заключениям;
- Любые наблюдения, и клинические в том числе, подвержены влиянию случайности;
- Чтобы избежать неверных выводов, врачи должны полагаться на исследования, основанные на строгих научных принципах, с использованием методов минимизации систематических ошибок и учета случайных ошибок.

Влияние силы современного общества ускорили признание и возможностей клинической эпидемиологии. Стоимость медицинской

помощи достигла такого уровня, при котором даже самые богатые группы населения не в состоянии оплатить все желаемые виды услуг. Показано, что использование новых клинических методов совсем не обязательно сопровождается соответствующими изменениями клинических исходов; следовательно, для больного полезно далеко не все общепринятые или дорогостоящие виды лечения. Сейчас разрабатываются способы более тщательной оценки клинических данных, которые могут пользоваться руководителями здравоохранения. Сложилось единое мнение, что медицинская помощь должна основываться на результатах самых строгих исследований и оцениваться по результатам с учетом финансовых затрат, которое общество может себе позволить. Кроме того, конкретные пациенты рассматриваются в качестве составной части больших групп аналогичных больных; это помогает не только делать более точные индивидуальные прогнозы, но и выбирать наиболее целесообразный путь использования ограниченных медицинских ресурсов для оптимальной помощи возможно большему числу людей.

Основные принципы клинической эпидемиологии

Главная цель клинической эпидемиологии- внедрять методы клинического наблюдения и анализа данных, обеспечивающие принятие верных решений. Большинство заслуживающих доверия ответов на клинические вопросы основывается на принципах, описанных в этом разделе. Основные вопросы, которые ставит клиническая эпидемиология, перечислены в таблице №1. Это чаще всего обсуждающиеся вопросы, которые возникают у больного и врача.

Таблица №1

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

Клинические явления, предоставляющие интерес для клинической эпидемиологии – это прежде всего исходы, имеющие наибольшее значение для больных и для медицинского персонала (Таблица №2). Именно эти явления врачи пытаются понять, предсказать, интерпретировать и изменить при лечении больных. Важное отличие клинической эпидемиологии от других медицинских наук состоит в том, что все явления изучаются непосредственно на людях, а не на животных или элементах человеческого организма, таких как культуры тканей, клеточные мембраны, химические медиаторы, генетические последовательности нуклеиновых кислот.

Таблица №2

Исходы заболевания (в англоязычном варианте – пять “D”)*

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

* к этом можно добавить еще шестое “D” – финансовые затруднения (Destitution), поскольку важным следствием заболевания являются затраты средств для самого пациента или для общества.

Биологические явления не могут считаться эквивалентом клинических исходов, пока не получено прямого доказательства их взаимосвязи. Наивно предполагать, что влияние вмешательства на исход заболевания может быть обусловлено исключительно воздействием на физиологические параметры, поскольку конечный результат определяется и многими другими факторами. Следовательно, клинические решения должны основываться на непосредственных данных об улучшении клинических исходов как таковых.

Клиническая эпидемиология – основа доказательной медицины

Доказательная или научно-обоснованная медицина это добросовестное, точное, разумное использование всех наилучших доказательств для принятия решения относительно индивидуального лечения каждого пациента.

Применение ДМ означает интеграцию индивидуального клинического опыта с лучшими возможными клиническими доказательствами систематических исследований. Под индивидуальным клиническим опытом мы подразумеваем тот опыт, который клиницисты приобретают, практикуя и обследуя пациентов. Увеличение опыта проявляется несколькими путями, но главным образом - эффективностью и точностью поставленных диагнозов, сострадательным отношением к нуждам и потребностям каждого пациента, уважением прав и желаний пациентов относительно методов их обследования и лечения. Под лучшими и доступными клиническими доказательствами мы подразумеваем клинически существенные исследования, в том числе исследования ориентированные на пациента, аккуратность и точность диагностических тестов, силу прогностических маркеров, эффективность и точность терапевтических, реабилитационных и профилактических режимов. Клинические доказательства дают возможность заменить старые, ранее внедренные диагностические тесты и методы лечения, на новые, являющиеся более точными, более эффективными, более безопасными для пациентов.

Хорошие доктора используют в своей практике, как и индивидуальный клинический опыт, так и наиболее доступные доказательства и одно без другого является недостаточно эффективным. Без клинического опыта практика врача может оказаться перегруженной клиническими доказательствами и тогда даже самые отличные доказательства могут не подойти для данного больного. Без необходимых

же научных доказательств практика врача рискует стать устаревшей и даже опасной для пациента.

Трудность испытываемая современными врачами заключается в нехватке времени для ознакомления новых достижений медицины, которые освещаются в журналах (необходимо читать в среднем 15 статей каждый день, 365 дней в году чтобы быть в курсе всех событий) однако на самом деле британские врачи посвящают чтению только один час в неделю).

Аргумент, что ДМ может практиковаться, сидя в кресле, опровергаются аудитами современных работ по научно обоснованной медицине, которые показали, что по крайней мере в отделениях терапии, психиатрии, хирургии обеспечиваются научно-обоснованные методы лечения для большинства пациентов. Это говорит о том, что занятые врачи, которые посвящают свое скудное время для чтения эффективному, пациент-ориентированному поиску, оценке и внедрению лучших научных доказательств, могут практиковать научно-обоснованную медицину

Клинические доказательства могут помогать, но никогда не замещать индивидуальный клинический опыт, который и решает какое доказательство необходимо применять к данному больному и как оно должно быть правильно внедрено. Точно также любой протокол должен быть объединен с индивидуальным клиническим опытом для принятия решения: соответствует ли данное решение состоянию пациента, его положению и предпочтениям. Клиницисты, которые сторонятся руководящих рецептов, найдут сторонников научно-обоснованной медицины в своих рядах.

Научно-обоснованная медицина не является медициной, снижающей затраты на медицинское обслуживание. Некоторые опасаются, что научно-обоснованная медицина будет взята на вооружение менеджерами и потребителями для снижения цены медицинского обслуживания. Это было бы не просто неправильное использование научно-обоснованную медицины, но и фундаментальное непонимание ее финансовых последствий. Врачи, практикующие научно-обоснованную

медицину, должны внедрять наиболее эффективные вмешательства, чтобы максимально улучшить качество и продолжительность жизни каждого больного, а это может увеличить затраты здравоохранения, а не уменьшить их.

Научно-обоснованная медицина не ограничивается только рандомизированными исследованиями и мета - анализом. Она включает наилучшие клинические доказательства, при помощи которых мы отвечаем на клинические вопросы. Для того, чтобы выяснить точность диагностических тестов, мы должны найти соответствующее поперечное, не рандомизированное исследование у пациентов, у которых подозревается наличие существенного заболевания. Для того, чтобы ответить на вопрос относительно прогноза, нам необходимы длительные исследования пациентов, до этого собранных в группы в ранней стадии заболевания. Иногда необходимые нам доказательства мы находим в таких дисциплинах, как генетика и иммунология. Действительно, когда возникают вопросы относительно терапии, мы должны стараться избежать использования не-экспериментальных подходов, т. к. они обычно дают ложно-положительные заключения относительно эффективности лечения. Так как рандомизированные исследования, а в особенности систематические обзоры нескольких объединенных рандомизированных исследований вероятнее всего окажутся информативными, а не ошибочными, они превратились в "золотой стандарт" для оценки того, приносит ли лечение больше пользы, чем вреда. Тем не менее, некоторые вопросы относительно лечения, не требуют рандомизированных исследований (успешное вмешательство, без которого бы развилось фатальное состояние) или не могут ждать их проведения. И если рандомизированных исследований проведено не было, мы ищем следующие по силе доказательности исследования.

Согласно Гордону Гайату, для правильной практики научно-обоснованной медицины следует помнить о трех важных вещах:

1. Для принятия клинического решения только научных доказательств недостаточно. Например, если у вас 88 летний пациент, страдающий деменцией, без семьи, диагностированный пневмококковой пневмонией, при которой антибиотики очень эффективны, вы задумаетесь: стоит ли назначать данному пациенту антибиотики, хотя их эффективность научно-обоснованна.
2. Достоверность, полученных в ходе разных исследований, различна. Доказательства имеют разную степень или градацию доказательности (об этом подробнее в Главе 12). В дальнейших главах, будет ясно, что во-первых сами исследования имеют ограничения в плане достоверности и надежности. Кроме того, редкие вмешательства эффективно абсолютно для всех пациентов. Также при выполнении исследований есть пространство для систематической ошибки, случайной ошибки и вмешательства неучтенного фактора, о чем будет подробно рассказано в Главах.....Следует также помнить и об обобщаемости результатов исследований, так как например поределенное изучаемое вмешательство может быть эффективно для определенной популяции пациентов с конкретными характеристиками (возраст, раса, социальное положение) и необязательно эффективно для немного отличающейся популяции.
3. Клинический опыт – это важный компонент для правильного использования научных данных. Особенно большую роль играет клинический опыт в постановке правильного диагноза.

Дефицит времени для овладения информацией медработниками все еще остается актуальным. Один из подходов предлагаемый в сфере научно-обоснованной медицины является чтение мета-анализов и систематических обзоров, где объединены результаты разных исследований по одной и той же теме. Это и дает мощност изучаемому вмешательству и позволяет сэкономить время врачей.

ГЛАВА 2. Клиническая эпидемиология: историческая перспектива и обзор

После изучения этой главы, студент должен уметь:

1. Рассказать исторический прогресс в области эпидемиологии
2. давать определение понятию "эпидемиология"
3. объяснять различия между описательными и аналитическими исследованиями.
4. объяснять различия между видами описательного исследования
5. объяснять различия между видами аналитического исследования
6. описать преимущества и недостатки каждого вида описательного и аналитического исследований

Клиническая Эпидемиология:

Определение медицинского словаря Стедмана (Stedman's medical dictionary): "наука об эпидемиях и эпидемических заболеваниях." Термин "эпидемия" был создан для описания вспышки заболевания, то есть любого необычного роста заболеваемости среди популяции по сравнению с обычными показателями.

Эволюция идей о причинах и профилактике заболеваний

А. Охотники-собиратели (10 000 лет назад)

- жизнь короткая и непредсказуемая, но, возможно, относительно свободная от болезней и эпидемий
- жили в небольших группах, которые переезжали с места на место; не было перенаселения или загрязнения окружающей среды
- питание было разнообразным, но обеспеченность пищей была нестабильной.

Б. Пастухи и фермеры

- более постоянная обеспеченность пищей, но это также подготовило почву для возникновения болезней

- постоянные поселения: большие группы людей, проживавших в непосредственной близости друг от друга
- домашние животные
- мусор и экскременты способствовали распространению болезней
 - загрязняя запасы воды
 - привлекая насекомых, которые могли быть переносчиками болезни
- использование, главным образом, одной или двух крахмалосодержащих зерновых культур; в рационе был недостаток протеинов, витаминов и минералов

В. Понимание болезни в древности

- В течение многих веков объяснения причин заболевания основывались не на науке, а на религии, суевериях и мифах.

Г. Гиппократ (400г. до н. э.)

- В сборнике “Кодекс/Корпус Гиппократа” (Corpus) заболевание рассматривалось как нарушение равновесия сил природы или дисбаланс жидкостей в организме. Несмотря на то, что это представление о жидкостях было недоработанным и приблизительным, оно предоставляло определенное логическое обоснование для понимания здоровья и болезни.
- Греческие врачи прописывали изменения в рационе питания или образе жизни; а также лекарства; хирургические операции

Д. Гален (родился в 129г. н. э.)

- развивал основы, заложенные в “ Кодексе/Корпусе Гиппократа ”;
- основывался на наблюдении, ощупывании и измерении пульса в качестве диагностической информации
- прописывал изменения в рационе питания или применение лекарств и отваров
- рекомендовал кровопускание для лечения всех заболеваний, даже при потере крови.

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

Е. Раннее средневековье: развитие медицины в Европе было приостановлено на несколько веков

Ж. Средние века и черная смерть – бубонная чума: (1348-1352)

- унесла жизни от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{3}$ населения; катастрофические последствия для здоровья населения
- вызывается *Yersinia pestis*, бактерией грызунов и их блох
- блохи, паразитирующие на крысах, передают заболевание другим крысам и людям
- бактерия заражает лимфатические сосуды; образование бубонов
- высокая температура, сильная головная боль, бредовое состояние.

Последствия чумы

- чума вызвала полный упадок социальных обычаев; люди спасались бегством или сидели взаперти
- предприятия и фермы оставлены без присмотра
- массовые захоронения и груды гниющих трупов

Объяснения возникновению чумы:

- божья кара
- невидимые пары или миазмы (вредные испарения)
- евреи
- контакт с прокаженным, пребывание под жаркими лучами солнца и т.д.

Причина возникновения чумы была неизвестна, и как непрофессионалы, так и медицинские специалисты предприняли множество почти абсолютно неэффективных мер в ответ на эпидемию. Идея о систематизированной проверке гипотез о причине заболевания в группах людей еще не получила своего развития.

3. Другие проблемы со здоровьем в Средние века

- болезни были распространены, а средняя продолжительность жизни была небольшой, особенно среди бедного населения
- диарея, оспа, туберкулёз, тиф, корь, менингит, пневмония и т.д.
- дегенеративные заболевания (рак, атеросклероз, остеопороз) встречались реже, так как весьма немногие люди доживали до их возникновения

И. Индустриализация: рост населения и индустриализация нанесли урон здоровью людей

➤ Проблемы, связанные с работой:

- ***массовое производство:*** длительные часы работы; тесные фабрики; плохая вентиляция/контроль температуры
- механизация: производственные травмы вследствие работы на опасном оборудовании и
- профессиональные заболевания: пневмокониоз вследствие вдыхания угольной пыли
- силикоз: вследствие вдыхания пыли, содержащей двуокись кремния асбест, тяжёлые металлы.

➤ Условия жизни:

- В индустриализированных городах возникали болезни вследствие бедности и
- перенаселенности. Например, рахит, туберкулез

- высокая плотность населения + плохие санитарные условия вызвали распространение
- инфекционных заболеваний: дифтерии, оспы, тифа и скарлатины.

Холера: Лондон, Париж и Нью-Йорк были поражены холерой в 1832г.

В 18 и 19 вв. постепенно начали предприниматься систематизированные попытки исследовать причины заболеваний и определить эффективность профилактики и лечения.

Джон Прингл (John Pringle), (середина 18 в.) обнаружил взаимосвязь сыпного тифа, или “сыпняка”, с грязью и перенаселенностью; рекомендовал предоставить заключенным возможность купаться и стирать одежду.

- Прингл пытался методично определить факторы или условия, связанные с сыпным тифом, и предложил меры по профилактике заболевания.

Джеймс Линд (James Lind): (1754г.) **цинга**, вызванная нехваткой витамина С.

- Чрезмерно хрупкие капилляры легко разрываются: кровотечение, анемия, отеки, желтуха, сердечная недостаточность, смерть.
- Представляла большую проблему среди моряков вследствие хронической нехватки свежих фруктов и овощей во время длительных путешествий по морю.
- Джеймс Линд, шотландский военный хирург, предполагает, что цитрусовые фрукты могут предотвратить цингу.
- В 1754г. Линд провел, возможно, первое в мире, контролируемое клиническое исследование 12 моряков с цингой; 2 из них, получавшие лимоны и апельсины, вылечились, остальные – нет.

Холера: Франсуа Бруссе (Francois Broussais) и Пьер Луи (Pierre Louis)

(1832г.). Бруссе был активным сторонником кровопускания пиявками.

Пьер Луи: его современник, который верил в количественный метод оценки эффективности лечения. Луи изучил кровопускание и признал его неэффективным, но многие не согласились с его выводами.

Холера: Джон Сноу (John Snow) (1854г.)

- распространенное мнение: холера распространялась или от человека к человеку или через миазмы (нечистые испарения) болот или стоячей воды. (На самом деле, холеру вызывает бактерия – холерный вибрион (*Vibrio cholera*). Заболевание передается путем приема внутрь зараженной воды или пищи.)
- Сноу приводил в качестве довода то, что если бы холера распространялась через загрязненный воздух, она бы вызывала легочные симптомы, но так как симптомы были желудочно-кишечные, возможно, холера распространялась при потреблении воды и пищи.
- Первоначально Сноу отметил высокий уровень заболеваемости холерой в районах, в которые поступала водопроводная вода из Ламбет Компани (Lambeth Company) или компании Саутворк и Воксхолл Компани (Southwark and Vauxhall Company) (обе компании качали воду из Темзы, зараженную нечистотами).
- В период между 1849 и 1854гг. Ламбет Компани начала качать воду выше по течению (менее зараженную). Сноу сопоставил показатели смертности от холеры в районах, которые снабжались водой только одной из компаний и районе, который охватывался обеими компаниями.

<u>Водопроводная компания</u>	<u>Население в 1851г.</u>	<u>Смертность от холеры 1853-54гг.</u>	<u>Смертность на 100,000 человек</u>
Саутворк и Воксхолл	167.654	192	114
Обе компании	301.149	182	60
Ламбет (выше по течению)	14.632	0	0

[Источник: J. Snow, On the Mode of Communication of Cholera (2nd ed). London: Churchill, 1855. Reproduced in Hennekens & Buring, Epidemiology in Medicine, Little, Brown and Company, Boston/Toronto, 1987]

Сноу затем смог установить, какая компания снабжала водой все дома, в которых отмечались случаи холеры.

<u>Водопроводная компания</u>	<u>Количество домов</u>	<u># смертей от холеры</u>	<u>Смертность/10.000 домов</u>
Саутворк и Воксхолл	40.046	1.263	315
Ламбет	26.107	98	37
Остальная часть Лондона	256.423	1.422	59

[Источник: J. Snow, On the Mode of Communication of Cholera (2nd ed). London: Churchill, 1855. Reproduced in Hennekens & Buring, Epidemiology in Medicine, Little, Brown and Company, Boston/Toronto, 1987]

31 августа 1854г.: вспышка холеры в районе Брод-Стрит (Broad St). Сноу заметил, что случаи холеры наблюдались целыми группами неподалеку от водокачки на Брод-Стрит. Он нанес места, где были случаи холеры со смертельным исходом, на карту улицы и определил источник воды для жертв холеры.

- люди, живущие около Брод-Стрит.
 - а) получали воду из водокачки 61
 - б) не получали воду из водокачки на Брод-Стрит 6

- в) источник воды неизвестен 6
- люди, живущие около другой водоканализационной станции
 - а) ходили на водоканализационную станцию на Брод-Стрит (им нравилась вода!) 5
 - б) умершие дети из школы около Брод-Стрит 3
 - в) смертельные случаи за пределами района водоканализационной станции на Брод-Стрит 2

Сноу представил свои выводы властям, которые распорядились немедленно закрыть водоканализационную станцию. Вскоре эпидемия прекратилась.

Сноу выполнил несколько задач:

- выдвинул новую гипотезу о том, как распространялась холера
- методично проверил эту гипотезу путем сравнения групп людей
- установил связь между потреблением воды из водоканализационной станции на Брод-Стрит и случаями холеры
- настоял на профилактическом мероприятии, которое предотвратило новые случаи

Основные концепции эпидемиологии

Эпидемиология основывается на двух краеугольных предположениях:

- Болезнь человека не возникает случайным образом; существуют определяющие факторы, которые могут повысить или снизить вероятность развития заболевания
- Данные причинные и предупреждающие факторы, определяющие факторы заболевания, могут быть выявлены путем систематизированного обследования популяции.

Определение эпидемиологии: “изучение распространения заболевания, его определяющих факторов и частоты возникновения среди человеческой популяции.”

- Основным количественным показателем является **частота возникновения заболевания**. Он предоставляет способ оценки и сопоставления степени

риска или вероятности возникновения заболевания среди различных групп населения.

- Под распространением подразумеваются заболевшие люди, их характеристики, а также место и время возникновения болезни.

Эпидемиология уделяет основное внимание проведению сравнений для установления причинно-следственных связей, **оценки информации и принятия правильных решений, которые повысят качество результатов.** Эпидемиология – это область знаний, метод размышления о проблемах, позволяющий сделать обоснованные выводы и принять верные решения – даже за пределами сферы распространения эпидемии и обычной концепции охраны здоровья.

Взрыв “Челленджера” (28 января 1986г.) причиной стало повреждённое кольцевое уплотнение между сегментами твердотопливных ракетных ускорителей, признаки повреждения кольцевого уплотнения были обнаружены после 7 из предыдущих 24 челночных полетов.

Большой вопрос: было ли связано повреждение кольцевого уплотнения с низкими температурами во время запуска?

- По прогнозам, температуры во время запуска “Челленджера” должны были быть в диапазоне 30° по Фаренгейту.
- У них были данные, но они не смогли увидеть связь.

Основной вопрос заключался в том, была ли **связь** между низкими температурами и повреждением кольцевого уплотнения. **Увеличивают** ли низкие температуры **риск** повреждения кольцевого уплотнения? Или повреждение кольцевого уплотнения является лишь **случайным событием**, не связанным с температурой? Могла ли очевидная связь между низкими температурами и повреждением кольцевого уплотнения возникнуть лишь случайно?

Если **сопоставить запуски**, состоявшиеся при температурах выше и ниже 65 градусов, все 4 холодных пуска имели повреждения кольцевых уплотнений, в то время как количество повреждений при температурах выше 65 градусов составило лишь 15%. Это дает основание полагать, что риск повреждения кольцевого уплотнения был значительно выше при температуре ниже 65 градусов – почти в 7 раз выше. [Вероятность того, что эти различия были всего лишь случайностью, составляет 3 к 1000].

На этом примере показано, как важно уметь **принимать адекватные решения** на основе **ограниченных данных**. Недостаточно лишь **ИМЕТЬ** данные. Значение имеет то, **как** вы их рассматриваете и размышляете для того, чтобы выявить связи закономерности и принять правильные решения.

ЭВОЛЮЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ –ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЙ

I. ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (DESCRIPTIVE STUDIES)

A. Сообщение случая (Case Report) и серия случаев (Case Series):

основные виды эпидемиологического исследования. Исследователь или поставщик медицинских услуг выявляет необычное свойство болезни и предоставляет подробный отчет на основе данных одного пациента или небольшой группы аналогичных пациентов. В серии случаев исследователь описывает группу лиц, имеющих необычную проблему и, таким образом, ищет у них сходные черты, которые могли бы предоставить ключ к пониманию этиологии проблемы.

Пример (Сообщение случая): оральные контрацептивы и тромбоземболия
В 1961г. У. М. Джордан (WM Jordan) опубликовал сообщение случаев в журнале “Ланцет” (the **Lancet**), в котором задавался вопросом, повышают ли оральные контрацептивы риск возникновения тромбоземболии.

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

Пример (Серия случаев): Пневмоцистная пневмония, 1981г.

Отчет о 4 ранее здоровых молодых людях, с диагнозом пневмоцистная пневмония, которая обычно наблюдается у хронически больных пожилых людей с иммунной недостаточностью. Все 4 мужчин были сексуально активными гомосексуалистами, и у всех 4 была сниженная иммунная реакция. Авторы предположили, что иммунная дисфункция была вызвана возбудителем инфекции, передаваемым половым путем.

Исследования серий случаев

Исследование **серий случаев** – это изучение группы численностью 10 пациентов и более с определенным заболеванием. Большое число случаев позволяет оценить роль случайности, величину p и других статистических показателей, которые часто фигурируют в исследованиях серий случаев, в отличие от описания отдельных случаев. Серия случаев самый распространенный способ описания критической картины заболевания; он достаточно информативен и удобен для выполнения этой задачи, но имеет серьезные ограничения.

Недостаток исследований серий случаев заключается в отсутствии групп сравнения. Иногда это оказывается не принципиальным, о чем свидетельствует следующий пример.

Пример. 13 период с июня 1981 г. по февраль 1983 г., спустя несколько лет после того как впервые был описан СПИД и определены его признаки, ученые из Центра по контролю за заболеваниями собрали информацию о проживающих в США 1000 больных у которых симптому соответствовали критериям диагностики этого заболевания. При этом были описаны демографические и поведенческие характеристики больных, а также

осложнения. Пневмоцистная пневмония была выявлена у 50% больных, саркома Капоши у 28% а оба эти заболевания у 8% больных: у 11% выявлены инфекции, отличные от пневмоцистной пневмонии; 91% больных отнесены к одной или нескольким из следующих групп: мужчины гомо- или бисексуалисты, лица, применяющие наркотики внутривенно, уроженцы Гаити и больные гемофилией [5].

В этом исследовании отсутствовала контрольная группа, составленная из лиц без СПИДа. Кроме того, некоторые критерии диагностики СПИДа были описаны позднее. Тем не менее, поскольку наблюдавшиеся сопутствующие заболевания достаточно редки у лиц без СПИДа и характеристики групп риска весьма выразительны, это сообщение прояснило представление о СПИДе и положило начало этапу более детального изучения его проявлений и факторов риска. С другой стороны, если два признака часто встречаются вместе, то отсутствие группы сравнения может привести к ошибочному выводу.

Пример. Многие врачи объясняют боли в пояснично-крестцовой области выпячиванием одним или нескольких межпозвоночных дисков. В нескольких исследованиях серии случаев с помощью магнитно-резонансной томографии изучались анатомические особенности пояснично-крестцового отдела позвоночника при таких болях. У большинства больных и межпозвоночных дисках имелись отклонения от нормы, что подтверждало представление о роли патологии дисков и возникновении боли в пояснично-крестцовой области. Однако, как отмечалось **3 главе**, такая же распространенность патологии дисков была установлена при магнитно-резонансной томографии у лиц, симптомы заболевания у которых отсутствовали. Это ставит под сомнение причинно-следственную связь между болями и пояснично-крестцовой области и выпячиванием дисков, выявляемым при магнитно-резонансной томографии.

Другой недостаток исследований серий случаев состоит в том, что они рассматривают клинические проявления и лечение болезни в группе, сформированной в определенный момент времени, т.е. в когорте дожития (см. главу 6). Поэтому их нужно отличать от когортных исследований или испытаний методов лечения, в которых исходная когорта пациентов с изучаемым заболеванием прослеживается в течение определенного периода для регистрации исходов. Исследования серий случаев!! часто являются ретроспективными и это ограничивает их ценность для анализа прогноза или изучения причинно-следственных связей.

Б. Поперечные (одномоментные) исследования (Cross Sectional Surveys)

(также известные как исследования распространенности (prevalence studies)) оценивают наличие заболевания и факторов риска в данный момент времени.

Пример: Обследование здоровья нации (Health Interview Survey (HIS)), национальное поперечное исследование, в котором используются анкеты для сбора разнообразной информации о заболеваниях, привычках, влияющих на состояние здоровья, факторах риска и демографических характеристиках важны для отслеживания изменений состояния здоровья и потребностей популяции в медицинской помощи с течением времени. Иногда полезны и для предположения возможных связей между факторами риска и заболеваниями. Тем не менее, временная связь между фактором риска и заболеванием неясна.

С. Корреляционные исследования (Correlational Studies): используют данные по всей популяции и сопоставляют частоту возникновения заболевания среди популяции со степенью возможного фактора риска, которому подвержена эта популяция.

- данные обычно легко доступны; следовательно, их можно получить быстро и недорого
- коэффициент корреляции предоставляет способ количественного измерения связи/зависимости
- хорошо подходит для выдвижения гипотез
- ограничение: невозможно установить, что наличие фактора риска действительно связано с заболеванием.

Резюме: описательные исследования:

- а) информируют о клинически важных наблюдениях.
- б) предупреждают медицинское сообщество о новых серьезных проблемах со здоровьем.
- в) выдвигают гипотезы
- г) служат в качестве важного первого этапа, прокладывая путь для последующих аналитических исследований.

Тем не менее, вследствие своих неотъемлемых ограничений, описательные исследования не могут установить обоснованность связи/зависимости.

Домашнее задание #1

Ваше первое домашнее задание: прочтите отрывки из журнальной статьи об аппендэктомии (см. ниже) и напишите *краткий* критический разбор статьи, рассмотрев следующие пункты:

- 1) Каков вывод?
- 2) Отвечали ли методы требованиям?
- 3) Были ли какие-нибудь слабые места или недостаток информации в статье?
- 4) По вашему мнению, является ли вывод обоснованным?

Ваш письменный критический обзор должен быть КРАТКИМ – один или два параграфа (не более одной страницы), раскрывающие основные моменты.

Используйте полные и законченные предложения. Воспользуйтесь текстовым редактором и сохраните файл на диске. Распечатайте один экземпляр файла и сдайте его в начале занятия на следующей неделе.

Отрывки из статьи:

Влияние попутной аппендэктомии на развитие раневой инфекции у пациентов, перенесших этапную лапаротомию при болезни Ходжкина. Моррис Д.М. (Morris DM), Кокер Д.Д. (Coker DD), Коулмен Дж.Дж. (Coleman JJ), Уирник П.Х. (Wiernik PH), Илайес И.Г. (Elias EG).

Американский журнал по вопросам хирургии (American Journal of Surgery), 154(4):462, октябрь 1987г.

Введение:

“Удаление нормального аппендикса является приемлемым дополнением ко многим операциям. Обоснованием для этого является избежание риска развития аппендицита в будущем без увеличения заболеваемости вследствие операций [осложнений].”

“Некоторые исследователи приводили доводы в защиту попутной аппендэктомии в ходе этапной лапаротомии [полостная операция для удаления селезенки и взятия материалов из печени и лимфатических узлов на биопсию для определения стадии рака]. Пациенты с болезнью Ходжкина подвержены повышенному риску развития определенных видов инфекции вследствие характерных нарушений клеточного иммунитета, и проведение спленэктомии ... [повышает] риск возникновения сепсиса после удаления селезенки. Следовательно, целесообразно избегать риска инфицирования вследствие отсечения аппендикса. Тем не менее, молодые люди, которые

наиболее часто страдают болезнью Ходжкина, подвержены значительному риску развития аппендицита в более позднем возрасте. Если аппендицит возникнет у одного из таких пациентов в период, когда количество лейкоцитов сократилось вследствие химиотерапии, последствия могут быть катастрофическими. Наш опыт показывает, что многие пациенты, получающие химиотерапию, абдоминальную лучевую терапию, или и то, и другое, испытывают сильные боли в области живота. Информация об удалении аппендицита упрощает ведение таких пациентов, когда у них наблюдается этот симптом.”

“Это ретроспективное исследование для оценки степени риска проведения аппендэктомии в ходе лапаротомии для определения стадии болезни Ходжкина. Мы не смогли продемонстрировать какие-либо статистически значимые отличия в показателях инфекционных осложнений между пациентами, перенесшими плановую аппендэктомию во время этапной лапаротомии и теми, у кого аппендикс не удалялся. Тем не менее, в группе пациентов, перенесших аппендэктомию, раневых инфекций было больше.”

Методы:

“В период с марта 1968г. по октябрь 1979г., 210 ранее не леченных пациентов с болезнью Ходжкина перенесли этапную лапаротомию со спленэктомией и последующим первичным лечением в рамках Программы исследования рака в г. Балтимор. Последние из пролеченных пациентов, которые упоминаются в данном отчете, минимум 1 год находились под наблюдением врачей. Был проведен ретроспективный обзор медицинской документации (историй болезни, гистологических данных и данных об операциях) этих пациентов, чтобы определить, сколько из них перенесли аппендэктомию в ходе этапной лапаротомии. Также были рассмотрены данные микробиологических исследований, чтобы определить, у каких пациентов развились раневые или внутрибрюшные инфекции, или и те, и другие. Из данного анализа были

специально исключены пациенты, которым этапная лапаротомия проводилась в другом учреждении с последующим направлением в наше учреждение, а также пациенты, перенесшие повторную этапную лапаротомию со спленэктомией после первичного лечения.”

“Диагноз болезнь Ходжкина был подтвержден гистологом, специализирующимся на этом заболевании, и консультациями со специалистами Национального онкологического института в случаях, когда это было необходимо. Определение стадии рака проводилось согласно руководству, утвержденному на Конференции в г. Анн-Арбор.”

“Раневые инфекции были определены как выделение гноя; местное воспаление шва не считалось серьезной инфекцией. Для лечения всех раневых инфекций необходимо было открыть рану [чтобы дренировать гной и бактерии]. Больным не давали ни антибиотики в профилактических целях [антибиотики, которые дают до операции для предотвращения инфекции], ни пневмококковую вакцину в период наблюдения. В нашем учреждении не было пневмококковой вакцины во время лечения пациентов.”

Результаты:

“Средний период наблюдения продолжался 62,6 месяца (от 1 до 125 месяцев)....”

“Средний возраст пациентов был 27 лет (от 8 до 76 лет), а медианный возраст равнялся 24 годам. Половина пациентов были мужчины. 79 пациентам не была проведена аппендэктомия как часть этапной лапаротомии. Раневая инфекция возникла у 1 пациента (1,3%). 131 пациенту удалили аппендикс в ходе этапной лапаротомии, и раневая инфекция развилась у 7 пациентов (5,3%). Эти различия незначительны согласно точному двустороннему критерию Фишера. Ни один пациент не скончался вследствие раневой инфекции.”

Комментарии:

“Попутная аппендэктомия оправдана, только если риск развития аппендицита в будущем превышает риск осложнений в результате аппендэктомии. В рамках комплексного исследования риска развития аппендицита в Новой Зеландии, Ладбрук (Ludbrook) и Спирс (Spears) оценили этот риск для мужчин в момент рождения примерно в 1 случай на 5 человек и в 50 лет – 1 на 35; для женщин, риск составил 1 на 6 и 1 на 50 соответственно. Возрастная группа, подверженная наибольшему риску развития аппендицита, – от 15 до 19 лет, период, когда риск для женщин составляет примерно 1 к 99 и 1 к 110 для мужчин. Вероятность развития аппендицита в 28 лет составляет примерно 1 к 18. Мы считаем, что это приблизительно соответствует риску, которому подвержена обследуемая группа больных в данном отчете, так как средний возраст нашей группы составляет 27 лет”.

“Вероятность смерти вследствие острого аппендицита составляет примерно 1 к 1 000 и с возрастом незначительно колеблется. Невозможно определить возраст, когда удаление нормального аппендикса, исходя из возможных операционных осложнений, т.е. заражения раны или кровотечения, превосходит риск последующего развития аппендицита, но, согласно имеющимся данным, это приблизительный возрастной период от 50 до 70 лет. В этот период риск последующего развития аппендицита снижается с 2 к 100 или 3 к 100 до менее, чем 1 к 100. Мы не располагаем информацией, что пациенты с болезнью Ходжкина подвержены иному риску развития аппендицита, чем остальная часть населения. Аппендицит не развился ни у кого из наших пациентов с интактными аппендиксами в течение периода наблюдения”.

“В литературе много раз обсуждался риск, сопряженный с попутной аппендэктомией, в ходе рекомендованных операций. Ряд исследований не

выявил значительного увеличения заболеваемости вследствие операции [показатель осложнений] у пациентов, перенесших родовспомогательные операции с проведением попутной аппендэктомии или без нее. Попутная аппендэктомия в ходе вагинальных операций не увеличивает количество осложнений, а также не увеличивает частоту рецидивов и количество осложнений у пациентов, перенесших удаление правосторонней паховой грыжи. Попутная аппендэктомия у некоторых пациентов, перенесших операцию вследствие абдоминальной травмы, не вызывала увеличение количества септических осложнений.”

“Обсуждался вопрос о том, увеличивает ли попутная аппендэктомия процент инфекционных осложнений у пациентов, перенесших рекомендованную холецистэктомию. Согласно данным Коморн (Komorn) и Кауфман (Kaufman), процент инфекционных осложнений увеличился почти в три раза, когда к рекомендованной холецистэктомии добавлялась попутная аппендэктомия. Тем не менее, как минимум в двух других исследованиях не сообщалось об увеличении количества осложнений....”

“Результаты нашего исследования свидетельствует о том, что попутная аппендэктомия несомненно увеличивает риск развития раневой инфекции у пациентов, перенесших этапную лапаротомию при болезни Ходжкина. Различия в двух наших группах не были статистически значимыми, но они вполне могли бы быть более выраженными при большей численности группы. В период наблюдения ни у кого из наших пациентов с интактным аппендиксом не развился аппендицит. Этот факт, вместе с несомненным увеличением риска развития раневой инфекции, заставил нас остановить плановое удаление аппендикса в ходе этапной лапаротомии”.

Полезная информация:

Известные или предполагаемые факторы, увеличивающие риск развития послеоперационной раневой инфекции:

- Лейкемия
- Диабет
- Поздние стадии рака
- Пожилой возраст
- Ожирение
- Не полноценное питание
- Иммунодефицит
- Применение стероидных гормонов

Определения:

- Болезнь Ходжкина: вид рака, поражающий лимфатические узлы
- Попутная аппендэктомия: удаление нормального (неповрежденного) аппендикса в ходе другой операции на органах брюшной полости;
- Спленэктомия: удаление селезенки
- Сепсис: общая (генерализованная) инфекция
- Иссечение: разрез; например, аппендикс удаляется путем иссечения
- Удаление паховой грыжи: лечение паховой грыжи хирургическим путём
- Холецистэктомия: хирургическое удаление жёлчного пузыря
- Точный критерий Фишера: статистический тест, позволяющий определить, превышают ли различия в показателе заболеваемости ожидаемые случайные показатели.

II. Аналитические исследования (Analytic Studies)

Аналитические исследования в корне отличаются от описательных исследований в том, что исследователь изучает группы людей с тем, чтобы

методично определить, связаны ли на самом деле определенные факторы риска с конкретным заболеванием или исходом. Другими словами, исследователь собирает данные, чтобы открыто проверить гипотезу о связи между факторами риска и заболеванием или его исходом. Конечно же, цель этого исследования – определить, что приводит к заболеванию, и что ведет к здоровью и благополучию.

Существуют три основных вида аналитических исследований:

1. когортные исследования
2. исследование методом случай-контроль
3. клинические испытания

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

Таблица 2x2 (The 2x2 Table)

Аналитические исследования часто проводят сравнения относительно категорийных переменных (categorical variables), например,

- когда фактор риска или присутствует, или нет, и
- когда у объектов исследования или имеется изучаемое заболевание, или нет.

Таблица 2x2 часто используется для подведения итогов наблюдений о наличии фактора риска и заболевания.

Числа в 4 клетках обозначают количество объектов исследования в каждой из 4 возможных категорий состояния риска и заболевания. Например, в этой таблице подводится итог исследования 24 объектов.

14 объектов исследования из 24 были подвержены определенному риску, а 10 ему подвержены не были. Среди 14 подверженных риску объектов исследования у 6 развилось заболевание, а у 8 нет. Среди 10 объектов исследования, которые не подвергались риску, только у одного развилась болезнь, представляющая интерес для данного исследования.

А. Когортные исследования (Cohort Studies)

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

		Раневая инфекция		всего	Новые случаи заболевания
		да	нет		
Попутная аппендэктомия	да	7	124	131	5.3%
	нет	1	78	79	1.3%
	всего	8	202	210	

Проблемы при проведении когортного исследования

Иногда когортное исследование неэффективно: когда исследователь сталкивается с новым заболеванием, может отсутствовать информация о факторах риска. Если исследователь интересуется редким заболеванием, количество пациентов с этим заболеванием может быть таким незначительным в когорте, что он не сможет провести значимого сравнения.

Например, рак влагалища: в 1966 – 1969гг. в больнице Vincent Memorial Hospital наблюдались 7 девушек в возрасте от 15 до 22 лет с аденокарциномой влагалища.

- Неизвестно, чем было вызвано это заболевание
- Оно крайне редко встречается

Б. Исследования методом случай-контроль (Case-Control Studies)

Исследование методом случай-контроль начинается с определения пациентов, у которых есть заболевание, и контрольной группы объектов исследования, у которых заболевания нет, и исследователь сравнивает частоту факторов риска в двух группах.

Когортные исследования и исследования методом случай-контроль имеют *общую цель*. Они оба пытаются установить, существует ли связь между фактором риска и заболеванием. Но средства, при помощи которых они исследуют эту связь, отличаются.

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

Исследование методом случай-контроль также стремится определить, существует ли связь между фактором риска и заболеванием, но это делается путем постановки несколько другого вопроса. Вместо того, чтобы начинать с объектов исследования, не имеющих заболевания, и некоторое время наблюдать за тем, у какой группы вероятность развития болезни больше, это исследование начинается с поиска объектов, у которых уже *есть заболевание*, и сравнения их с тем объектами исследования, у которых заболевания нет. В этом случае основной вопрос таков: “Были ли объекты исследования, у которых есть заболевание, с большей вероятностью подвержены определенным факторам риска ранее?”

Ретроспективность по сравнению с перспективностью в исследовании методом случай-контроль и когортном исследовании

Исследование методом случай-контроль всегда ретроспективно в том отношении, что заболевание или исход, представляющие интерес для исследования, уже возникли или произошли ко времени проведения исследования. В противоположность ему, **когортное исследование** может быть как ретроспективным, так и перспективным.

Ретроспективная когорта (Retrospective Cohort): например, исследование раневых инфекций после попутной аппендэктомии. Это исследование когортное, так как пациентов группируют исходя из того, были ли они подвержены фактору риска или нет, и исследователь затем определяет, развилось ли у них впоследствии заболевание. Это исследование ретроспективное, так как и подверженность риску, и наличие заболевания уже были определены до проведения исследования.

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

В. Рандомизированное клиническое испытание (Randomized Clinical Trial)

❖ Клиническое испытание аналогично перспективному когортному исследованию, но отличается тем, что исследователи сами определяют каждый объект исследования к одной из групп лечения. Если исследователь относит пациентов к изучаемым группам произвольно и если имеется достаточное количество объектов исследования, то другие факторы, которые могут повлиять на результат, будут равномерно распределены среди изучаемых групп.

Являются ли клинические испытания самой лучшей формой исследований?

тщательно проведенное клиническое испытание предоставляет веские доказательства, но неправильно проведенное клиническое испытание может представить ложную информацию. Хорошо проведенное исследование методом случай-контроль или когортное исследование могут предоставить новую важную информацию и привести к обоснованным выводам. Проведение исследования методом случай-контроль или когортного исследования может быть необходимым перед клиническим испытанием по некоторым вопросам проведение клинического испытания может быть неэтичным или невозможным

Какой дизайн исследования следует использовать?

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

Пример: Обычно решение о том, какой вид исследования применять, зависит от нескольких факторов: уровень знаний о проблеме на сегодняшний день, насколько распространено заболевание и насколько распространен фактор риска, осуществимость: сколько времени займет проведение исследования, сколько это будет стоить, и т. д. этические соображения; по некоторым вопросам проведение клинического испытания может быть неэтичным.

Естественное развитие эпидемиологического мышления и исследований

осознание того, что проблема существует, и выработка предположения о том, какой фактор может быть причиной ее возникновения формулирование конкретной гипотезы, которая включает в себя определенное сравнение

Пример: “Люди, которые курят сигареты, подвержены большему риску умереть от рака легких по сравнению с некурящими людьми.”

Предположение может быть сделано на основе нескольких источников данных: наблюдений в клинической практике, результатов лабораторных исследований, воображения исследователя. Часто предположение перерастает в гипотезу вследствие того, что описательное исследование изучает:

- клиническую картину болезни
- характеристики одного человека или группы людей с данным заболеванием
- результаты корреляционного исследования
- результаты поперечного исследования
- проведение аналитического исследования, чтобы определить, имеется ли на самом деле связь между изучаемыми факторами и исходами.

Цель эпидемиологии установить связь (Association)

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

Пример: В исследовании 1950г. утверждается, что курение вызывает рак легких. Исследователи провели когортное исследование, в ходе которого определили 50.000 курильщиков и 50.000 некурящих и пронаблюдали за ними. Среди курящих у 100 человек развился рак легких; среди некурящих было 20 человек, у которых развился рак легких. Исследователи сделали вывод, что рак легких у курильщиков бывает в 5 раз чаще, чем у некурящих людей.

1-й вопрос: Является ли наблюдаемая связь обоснованной?

Необходимо принять во внимание:

Роль шанса/случайности (Chance): Если связь обнаруживается в выборке исследования, исследователь делает вывод, что эта связь характерна для всей популяции. Но что если выборка слишком мала? Какова вероятность того, что различия, наблюдаемые в выборке, были всего лишь случайностью?

Систематическая ошибка (предвзятость)(Bias): под систематической ошибкой подразумеваются ошибки, которые могут привести к мысли о наличии связи там, где ее на самом деле нет, или об отсутствии связи там, где она в действительности есть. Например, предположим, что исследователи провели рентгенографию грудной клетки у всех курильщиков, а некурящим просто позвонили и спросили, есть ли у них рак легких. Это склонит результаты исследования в пользу того, что рак легких в большинстве случаев был обнаружен у курильщиков.

Посторонние/прочие факторы (Confounding): когда существуют другие факторы, которые могут повлиять на результат исследования и запутать очевидную связь. Для гипотетического примера, в котором обнаружилась связь между курением и раком легких, заболеваемость раком была в 5 раз выше среди курильщиков, но риск развития рака находился под влиянием других факторов, таких как возраст и род занятий. Если бы все курильщики были пожилыми шахтерами, а некурящие были бы молодыми фермерами, это бы исказило очевидные последствия курения.

Если вы решили, что случайность, систематическая ошибка и посторонние факторы, по всей вероятности, не оказали влияния на ваше исследование, вы можете сделать вывод, что установленная связь является обоснованной. Тем не менее, это не всегда означает наличие причинно-следственной связи.

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

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

Причинная обусловленность: критерии Хилла (Hill's Criteria)

- 1) временная последовательность: чтобы быть причиной, фактор должен предшествовать результату
- 2) степень связи: сильные связи укрепляют нашу уверенность в том, что связь является причинной
- 3) согласованность: показывают ли прочие исследования других популяций аналогичные результаты
- 4) биологическая достоверность: имеется ли достоверное биологическое объяснение причинной связи?
- 5) доза-ответ: если увеличение степени подверженности фактору связано с очевидным увеличением степени риска развития заболевания, это также укрепляет значимость суждения о причинной обусловленности.

ГЛАВА 3. Измерения показателей частоты возникновения заболевания

После изучения этой главы, студент должен знать:

Определение понятия "обследуемая популяция (*target population*)"

Объяснять различия между фиксированной (немигрирующей) и динамической (мигрирующей) популяцией (*fixed and dynamic populations*).

Различия между параметрами: соотношение (ratio), доля (proportion) и коэффициент/показатель (rate)

Объяснять термин "в группе риска (at risk)".

Объяснять, что подразумевается под понятием "человеко-лет"

После изучения этой главы, студент должен уметь:

Рассчитывать распространенность (*prevalence*)

Рассчитывать кумулятивную заболеваемость (cumulative incidence), и (показатель заболеваемости (incidence rate))

Рассчитывать среднюю продолжительность заболевания.

Рассчитывать:

- общие показатели (crude rates)
- специальные показатели (specific rates)
- возрастные показатели (age-specific rates)
- показатели с учетом расовых особенностей (race-specific rates)
- скорректированные/стандартизированные показатели (adjusted rates)

Рассчитывать следующие специальные виды измерения частоты:

- показатель заболеваемости (morbidity rate)
- показатель смертности (mortality rate)
- показатель летальности (case-fatality rate)
- показатель пораженности (attack rate)
- показатель рождаемости (live birth rate)
- показатель младенческой смертности (infant mortality rate)

Способы измерения частоты возникновения заболевания

На протяжении многих веков знания о причине заболевания и о том, как его лечить или предотвратить были ограничены тем, что они были почти

полностью основаны на отдельных случаях. Были достигнуты значительные успехи, когда стратегия изучения заболевания сместилась к изучению групп людей и использованию количественного метода для проведения важных сравнений. Первоначально, использовались простые подсчеты заболевших людей, что является очень простым способом измерения частоты возникновения заболевания. Тем не менее, очень важно учитывать, что до тех пор, пока не будут зафиксированы определенные события, не представляется возможным распознать тенденции или определить внезапное возникновение проблемы. Этот способ необходим для должностных лиц, планирующих и вырабатывающих политику общественного здравоохранения, для определения потребности населения в ресурсах. Например:

Общее количество случаев СПИДа

<u>в городе А</u>	
1981	0
1982	1
1983	5
1984	22
1985	58

Представленный здесь простой подсчет случаев СПИДа в городе А, по всей вероятности, повлечет за собой обсуждение ситуации среди государственных чиновников и поставщиков медицинских услуг, но сами по себе данные подсчета не позволяют нам полностью понять проблему. Например, в 1984г. было 22 случая, но мы не знаем, были ли все они включены в статистику 1985г. Если никто из 22 человек, у которых был СПИД в 1984г., не умер и не переехал, то в 1985г. должно было быть 36 новых случаев СПИДа. Тем не менее, если все 22 жителя, у которых был СПИД в 1984г., умерли или переехали, то 58 случаев, зарегистрированных в

1985г. были новыми случаями. Следовательно, одно из ограничений простых подсчетов заключается в том, что они не делают различий между имеющимися случаями (prevalent cases) и новыми случаями (incident cases).

Второе ограничение простых подсчетов заключается в том, что они не позволяют нам проводить объективные сравнения, например, сопоставить масштаб проблемы СПИДа в двух городах. Предположим, например, что в городе Б зарегистрировано 35 новых случаев. По всей видимости, это означает, что в городе А проблема несколько более серьезная.

	Новые случаи СПИДа
Город А	58
Город Б	35

Тем не менее, важную роль играют дополнительные факторы:

Необходимо принимать во внимание время и численность популяции

- Во-первых, нам необходимо принять во внимание период времени, в течение которого появились новые случаи. Возможно, 35 случаев, зарегистрированных в городе Б, представляют собой новые случаи, возникшие в течение двух лет. Данные будет легче сравнить, если мы выразим количество случаев по отношению к одному и тому же периоду времени. Если в городе Б возникло 35 случаев за 2 года, то в среднем, там появлялось примерно 17,5 новых случаев в год.

	Новые случаи СПИДа	Отчетный период	Новые случаи / год
Город А	58	1985	58.0
Город Б	35	1984 и 1985	17,5

- Во-вторых, нам также необходимо принять во внимание численность популяций, которые мы сравниваем. Предположим, что в городе А проживает 25.000 человек, а в городе Б численность населения составляет всего 7.000 человек.

Располагая этими данными, можно определить показатели СПИДа следующим образом:

В городе А показатель СПИДа составлял 58 новых случаев на 25.000 человек в год.

В городе Б этот показатель составлял 35 новых случаев на 7.000 человек за 2 года. Если представить ситуацию подобным образом, то способ сопоставления городов А и Б в отношении показателей новых случаев СПИДа, не является интуитивно очевидным. Было бы легче сравнить показатели двух городов, если бы у них обоих была одинаковая численность населения, и если бы наблюдение за ними велось в течение одного и того же периода времени.

Чтобы скорректировать различия, мы можем спросить: “Сколько случаев было бы в каждой популяции, если бы у них была одинаковая численность, и если бы наблюдение за ними велось в течение одного и того же периода времени?”. Например, сколько было бы случаев, если бы в городах А и Б проживало по 100.000 человек, и наблюдение за ними велось бы в течение одного года? Главное здесь в том, чтобы у сопоставляемых популяций был один и тот же знаменатель.

В городе А 58 случаев появились в течение одного года, так что нам нужно лишь скорректировать численность популяции. Если на 25.000 жителей было 58 случаев, то сколько было бы случаев, если бы численность популяции была 100.000 человек?

За один год было 58 новых случаев среди 25.000 жителей (58 на 25.000 человек в год).

Мы можем представить это как соотношение: 58 новых случаев
25.000 человек в год

Воспользовавшись калькулятором, поделим 58 на 25.000 и получим 0,00232. Это малая десятичная дробь, которая представляет среднее количество случаев на одного человека в год. Имеет смысл представить это как среднее число случаев на 100.000 человек в год. Можно легко преобразовать десятичную дробь. Так как у числа 100.000 5 нулей, передвинем запятую на 5 позиций вправо. Таким образом, 0,00232 становится 232 на 100.000 человек в год.

Город Б представил информацию о новых случаях, которые были зарегистрированы за 2 года, а численность популяции в нем составляла 7.000 человек. Если мы хотим представить эти данные в виде эквивалентного числа новых случаев на 100.000 человек в год, нам необходимо скорректировать как время наблюдения, так и численность населения. Если за два года было зарегистрировано 35 случаев, то на один год приходится 17,5 случаев ($35/2=17.5$).

Мы можем представить это как соотношение: $\frac{17,5 \text{ новых случаев}}{7.000 \text{ человек}}$ в год

Воспользовавшись калькулятором, поделим 17,5 на 7.000 и получим 0,00250. И снова эта десятичная дробь представляет среднее количество случаев на одного человека в год в городе Б, и мы снова хотим выразить это как среднее число случаев на 100.000 человек в год. Так как у числа 100.000 5 нулей, еще раз передвинем запятую на 5 позиций вправо. Итак, 0,00250 становится 250 на 100.000 человек в год.

Таким образом, сейчас показатели обоих городов были преобразованы в одинаковые единицы учета, т.е. новые случаи на 100.000 человек в год, и, поскольку они выражены в одинаковых единицах, их легче сравнивать.

Город А: 232 / 100.000 / 1 год

Город Б: 250 / 100.000 / 1 год

На самом деле, все, что мы сделали – это рассмотрели соотношение новых случаев и численности популяции в течение одного и того же периода времени. [Соотношение – это одно число, поделенное на другое.] Приняв во внимание как период наблюдения, так и численность популяции, за которой велось наблюдение, становится ясно, что, в действительности, в городе Б показатель новых случаев СПИДа немного выше, чем показатель города А.

Единицы учета периода времени: Наиболее часто используется период в один год, но вы также можете рассчитать показатель новых случаев на один месяц или даже неделю, если это необходимо, например, если вы рассматриваете, как менялись показатели заболеваемости гастроэнтеритом в течение года в различных географических зонах.

Единицы учета численности популяции: Имеет смысл использовать числа, кратные 10, например, количество случаев на 100 человек, или на 1.000 человек, или на 10.000 человек, или на 100.000 человек. Как правило, выбирается та численность популяции, которая позволяет выразить показатель новых случаев в виде удобного целого числа вместо дроби. Например, рассчитав данные двух городов в виде показателя в год на 100.000 человек, мы получили 232 против 250. Так удобнее и легче сравнивать и обдумывать данные, чем если бы показатели были выражены как новые случаи на 100 человек.

	Новые случаи СПИДа	Отчетный период	Популяция	Новые случаи в год на 100.000 человек	Новые случаи в год на 100 человек
Город А	58	1985	25,000	232	0,232

Город Б	35	1984 и 1985	7.000	250	0,250
---------	----	-------------	-------	-----	-------

Определение ‘популяции (population)’

Популяция, участвующая в исследовании, – это просто группа людей с определенными общими характеристиками, такими как возраст, раса, пол или место жительства, например:

- жители г. Бостон
- члены медицинского страхового общества Blue Cross/Blue Shield
- женщины в постменопаузе в штате Массачусетс
- шахтеры в штате Пенсильвания
- врачи-мужчины в США

Фиксированная (немигрирующая) популяция в сравнении с динамичной (мигрирующей) популяцией

Фиксированная популяция (Fixed population): Принадлежность к группе постоянна и определена каким-либо событием. (*Пример*: люди, пережившие атомные взрывы в Японии)

Динамичная популяция (Dynamic population): Принадлежность к группе может быть временной. (*Пример*: жители г. Бостон).

Распространенность и заболеваемость

Соотношение (ratio) – это число, которое получают простым делением одного числа на другое. Соотношение не обязательно подразумевает определенную связь между числителем и знаменателем. Например, если бы в классе было 100 женщин и 20 мужчин, соотношение женщин и мужчин было бы 100/20 или 5 женщин на каждого мужчину. Это простое соотношение, которое показывает, во сколько раз одна величина больше той, с которой она сравнивается.

Тем не менее, для измерения частоты возникновения заболевания существуют два других вида соотношений, которые весьма полезны при сравнении групп, так как они привязывают количество людей с этим

заболеванием к популяции, к которой они относятся, и, возможно, как к численности популяции, так и к периоду наблюдения.

Как мы уже видели ранее, иногда важно провести различия между имеющимися случаями (частью популяции, у которой уже имеется заболевание, (prevalent cases)) и новыми случаями (incident cases). Распространенность и заболеваемость являются двумя основополагающими способами измерения частоты возникновения заболевания.

Распространенность (Prevalence)

Распространенность рассматривает, как часто заболевание или состояние встречается среди популяции в определенный момент времени. Это часть или доля популяции, у которой в определенный момент времени наблюдается то или иное состояние.

Пример: В 1980г. исследователи в рамках Фремингемского кардиологического исследования (Framingham Heart Study) провели оценку распространенности катаракты путем осмотра глаз 2477 человек. Среди них было 310 человек с катарактой. Доля популяции с катарактой составляла $310/2477 = 0,125$. Эта десятичная дробь обычно выражается как равнозначная доля в процентах, 12,5%.

Иногда распространенность также называют **распространенностью “на определенную дату” (“point” prevalence)**, потому что все, что необходимо сделать, это оценить наличие или отсутствие состояния в один конкретный момент времени у каждого представителя популяции. Заметьте, что люди с катарактой являются подгруппой общей группы людей, участвующей в исследовании. Они являются частью целого. Таким образом, доля людей с катарактой может быть выражена как коэффициент (0,125) или равнозначная доля в процентах (12,5%).

Другой пример: доля (или часть) женщин старше 50 лет в штате Массачусетс, у которых была гистерэктомия (распространенность гистерэктомии среди женщин старше 50).

В числителе -> # женщин старше 50 лет в штате Массачусетс, у которых была гистерэктомия

В знаменателе -> общее # женщин старше 50 лет в штате Массачусетс

Заметьте, что все люди, учтенные в числителе, также включены в знаменатель, но знаменатель также включает всех женщин старше 50 лет, у которых не было гистерэктомии, т.е. числитель является подгруппой знаменателя.

Иногда распространенность неправильно называют **“показателем”** **распространенности (prevalence “rate”)**. Распространенность – это часть или доля популяции, у которой имеется заболевание или состояние в определенный момент времени; это не показатель. Распространенность подобна моментальному снимку.

Чтобы лучше понять распространенность, можно представить, что вы сделали **моментальный фотоснимок** всей популяции, и всех заболевших людей можно легко выявить определенным образом. Предположим, к примеру, что в первый день занятий вы попросите поднять руку всех студентов, которые уже были простужены, и сфотографируете их. Распространенность в этот день будет равняться количеству человек, поднявших руки, поделенному на общее число студентов, присутствовавших на занятии.

Главным является то, что оценка распространенности основана на наблюдениях в определенный момент времени. Тем не менее, можно захотеть провести другую оценку распространенности месяц спустя. С момента начала занятий некоторые студенты могли оставить курс, или другие студенты могли присоединиться к нему, так что состав класса мог быть несколько иным. Кроме того, студенты, которые были простужены, возможно, уже выздоровели, но могли быть и те студенты, которые простудились недавно. Я снова могу попросить простуженных студентов поднять руки и сделать другой снимок (в определенный момент времени). Распространенность в этот момент времени будет равна количеству

простуженных студентов в этот день, поделенному на количество студентов в классе на тот момент времени.

Заболеваемость (Incidence)

Заболеваемость это способ измерения, который оценивает уровень, при котором новые случаи заболевания появляются среди людей, подверженных риску развития болезни, среди популяции в течение периода наблюдения. Заболеваемость коренным образом отличается от распространенности по нескольким аспектам. Ключевое отличие заключается в том, что для подсчета заболеваемости популяцию необходимо рассматривать дважды: первый раз для определения количества людей, подверженных риску приобретения заболевания, и второй раз для определения количества людей, у которых это заболевание развилось в течение периода наблюдения. Для оценки заболеваемости простудой в этом классе я могла бы составить список всех студентов, у которых не было простуды в первый день занятий, и затем через неделю, я могла бы спросить каждого из тех студентов, у которых первоначально не было заболевания, не простудились ли они. В противоположность этому, распространенность оценивается так, что каждый человек рассматривается лишь один раз, чтобы определить, имеется ли у них то или иное состояние, или нет.

Заболеваемость предоставляет способ количественного определения риска, то есть вероятности, что у человека разовьется заболевание в течение определенного периода времени.

Существует два способа измерения и выражения заболеваемости:

- кумулятивная заболеваемость (cumulative incidence), и
- показатель заболеваемости (incidence rate) или плотность заболеваемости (incidence density)

Кумулятивная заболеваемость предполагает, что все за всеми объектами исследования наблюдение велось в течение определенного периода времени.

Кумулятивная заболеваемость – это доля людей, у которых развилось заболевание за установленный период времени.

Кумулятивная заболеваемость – заболеваемость бактериурией

- У 12 женщин, использовавших оральные контрацептивы, не были обнаружены бактерии в моче в 1973г.
- За всеми этими женщинами 3 года велось наблюдение, и в течение этого времени у 3 из 12 развились бактериальные инфекции. Таким образом, заболеваемость составляла $3/12 = 0,25$, что можно представить как 25 на 100, или 25%.

Кумулятивная заболеваемость – раневая инфекция

В рамках исследования, в ходе которого сопоставлялись показатели хирургических раневых инфекций после этапной лапаротомии, пациенты подвергались риску приобретения раневой инфекции только за ограниченный период времени. У них либо развивается раневая инфекция в течение первой или второй недели после хирургического вмешательства, либо нет.

- объекты А – L перенесли хирургическое вмешательство в разное время, но за всеми ними в течение 2 недель велось наблюдение, чтобы посмотреть, не развилась ли у них раневая инфекция
- кумулятивная заболеваемость равна $7/131=5,3\%$ за две недели наблюдения

Кумулятивная заболеваемость – это количественное соотношение, так как на самом деле мы не определяем, сколько времени человек подвергается риску. Мы лишь предполагаем, что люди подвергаются риску развития заболевания в течение всего периода наблюдения, и что за ними всеми ведется наблюдение в течение всего этого периода. В действительности, ни одно из этих предположений не является верным.

Например, у нас может быть оценка численности всего населения штата Массачусетс в 2001г., и мы можем знать, сколько пациентов со СПИДом было в штате Массачусетс в этом году. Если мы вычтем число случаев СПИДа из общей численности населения, то получим приблизительный подсчет количества жителей, подверженных риску приобретения СПИДа. Мы также можем установить, сколько новых случаев СПИДа было зарегистрировано в 2002г. Если мы предположим, что численность населения не изменилась, мы можем рассчитать кумулятивную заболеваемость СПИДом в штате Массачусетс за 2002г. На самом деле мы точно не знаем, будут ли все эти люди по-прежнему жить в штате Массачусетс в конце 2002г., и не знаем, сколько людей переедут в штат Массачусетс в течение этого года. Нам лишь известно, у скольких людей не было СПИДа в начале года, и мы до конца года будем наблюдать, у скольких людей разовьется СПИД. Если мы предположим, что знаменатель не изменится в течение года, мы можем рассчитать долю или процентное соотношение тех людей, у которых развился СПИД в 2002г. Тем не менее, поскольку мы точно не знаем, как долго велось наблюдение за каждым из этих людей, время на самом деле не является составляющей знаменателя. Период времени лишь указывается (например, мы можем сказать, что у 1,5% населения развился СПИД в течение 2002г.).

Показатель заболеваемости (или плотность заболеваемости)

Когда вы рассчитываете кумулятивную заболеваемость, вы предполагаете, что наблюдение за всеми объектами исследования велось в течение одного и того же периода времени. В действительности, это происходит редко. Фремингемское кардиологическое исследование – это крупное исследование, которое началось в конце 1940-х гг. для определения факторов, связанных с болезнью сердца. Несколько тысяч жителей г. Фремингем, штат Массачусетс, были задействованы в исследовании, и наблюдение за ними велось в течение многих лет путем осмотров и анкетирования, проводимых

почти каждые два года. Несмотря на старания исследователей, периоды наблюдения за объектами исследования отличаются вследствие нескольких факторов:

- Объекты исследования были включены в исследование в разное время.
- Некоторые объекты выпали из исследования, так как переехали, умерли или больше не желали участвовать в исследовании.
- Как только у объектов развивалось заболевание, они уже не считались подверженными риску; у них уже было заболевание.

Вы хотите узнать, у скольких людей развилось заболевание в течение периода времени, когда они подвержены риску и за ними ведется наблюдение. Для этого вам необходимо определить период подверженности риску каждого объекта исследования как время с начала его участия в исследовании до того, как произойдет одно из 3:

- а) исследование завершится
- б) объект выпадет из исследования
- в) у объекта разовьется заболевание

- Для расчета заболеваемости в числителе по-прежнему количество новых случаев в группе. Однако, теперь в знаменателе сумма всего времени подверженности риску обследуемой группы. Колонка справа показывает период наблюдения каждого пациента, а общее время подверженности риску этих людей составляло 107,7 лет или 107,7 человеко-лет [вы не проводили наблюдение в течение 107,7 лет; это просто сумма всех периодов наблюдения группы]
- показатель заболеваемости (или плотность заболеваемости) составляет $3/107,7$ или 0,028 на человеко-год

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

Тем не менее, в некоторых исследованиях наблюдение за объектами ведется с интервалами, чтобы посмотреть, не развилось ли у них заболевание, не умерли ли они и могут ли продолжать участвовать в исследовании, так что можно довольно точно узнать время наблюдения каждого объекта. В этих исследованиях знаменателем является общее время “подверженности риску” всей группы (человеко-время). Так как фактор времени является составной частью знаменателя для показателя заболеваемости, то это действительно показатель, а не просто доля [показатель это соотношение, в котором в знаменателе учитывается параметр времени].

Показатель заболеваемости в Исследовании здоровья медицинских сестер (Nurse’s Health Study) – эстрогены

- В данном исследовании, у женщин, получающих гормонозаместительную терапию, заболеваемость составляла 30 случаев в течение 54.308,7 человеко-лет наблюдения, или 55,2 / 100.000 человеко-лет.
- У женщин в нелеченной группе было 60 случаев в течение 51.477,5 человеко-лет наблюдения, или 116,6 / 100.000 человеко-лет.

Заболеваемость в Исследовании здоровья медицинских сестер –

ожирение

Что означает 100 “человеко-лет”?

100 человеко-лет означает, что за группой людей велось наблюдение в течение периодов времени, составляющих в сумме сто лет. Это может быть результатом

- наблюдения за 100 людьми в течение 1 года за каждым, или
- наблюдения за 10 людьми в течение 10 лет за каждым, или
- наблюдения за 50 людьми в течение 1 года за каждым и еще 25 людьми в течение 2 лет за каждым, или
- любого другого сочетания количества людей и периодов времени, которое в сумме составляет 100 лет.

Обзор основных способов измерения

Распространенность = $\frac{\text{все заболевания в опр. период времени} * 1000}{\text{люди в обследуемой популяции}}$

Первичная заболеваемость = $\frac{\text{новые случаи заболевания за опр. период времени} * 1000}{\text{люди в обследуемой популяции}}$

Задача для решения в классе: предположим, вас интересует информация о диабете в домах для престарелых в округе Норфолк.

- Вопрос 1: Каков масштаб проблемы диабета среди данной популяции?

- Вопрос 2: Как часто у обитателей домов для престарелых развивается диабет?
- Вопрос 3: Действительно ли у обитателей домов для престарелых, ведущих активный образ жизни, вероятность развития диабета меньше?

Заболеваемость: Знаменатель должен включать только людей в “группе риска”

При расчете заболеваемости, знаменатель должен включать только тех людей, которые действительно подвержены риску развития заболевания, а не

- а) людей, у которых уже есть заболевание
- б) или людей, у которых оно не может развиваться, потому что они слишком стары, молоды, были ранее иммунизированы или перенесли хирургическое вмешательство.

Пример: При изучении факторов риска развития рака матки у женщин в постменопаузе, следует исключить женщин, перенесших гистерэктомию, так как они уже не подвергаются риску. Это может быть важным, если вы сопоставляли показатели рака матки в различных географических регионах или за большой промежуток времени, так как могут быть значительные отклонения в вероятности проведения гистерэктомии. Если в знаменатель включить людей, не подверженных риску, то рассчитанная заболеваемость будет недооценивать действительную заболеваемость.

Взаимосвязь между распространенностью и заболеваемостью

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

а) Заболеваемости: как часто новые случаи заболевания появляются среди популяции (уровень, при котором новые случаи возникают среди популяции)

б) Средней продолжительности заболевания: как долго случаи остаются случаями (если болезнь легкая и непродолжительная [простуда] или стремительно приводит к летальному исходу [лихорадка Эбола], то случаи недолго являются случаями)

Эту связь можно математически описать следующим образом:

$$P = I \times D$$

где P = распространенность;

I = заболеваемость;

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

Распространенность гастроэнтерита и диабета

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

Эта взаимосвязь ($P = I \times D$) является верной только при определенных обстоятельствах:

- I должно быть относительно постоянным;

- распределение продолжительности должно быть постоянным. Если чудесное исцеление вдруг сократит среднюю продолжительность заболевания, взаимосвязь будет недействительной.

Расчет средней продолжительности заболевания

Если $P = I \times D$ то $D = P$

I

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

Пример: если заболеваемость раком легких составляет 46 новых случаев на 100.000 человеко-лет, а распространенность – 23 на 100.000 человек, то

$$\text{так как } D = P/IR \quad \text{то} \quad D = \frac{23/100.000 \text{ человек}}{46/100.000 \text{ человеко-лет}} = 0,5 \text{ лет}$$

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

I. Специальные методы измерения заболеваемости

Показатели заболеваемости и смертности

1) Показатель заболеваемости (morbidity rate): количество несмертельных случаев заболевания среди популяции за определенный период времени. Например, в 1982г. было 25.250 несмертельных случаев туберкулеза (ТБ) среди населения США. Численность среднегодового населения составляла 231.534.000 человек.

$$\text{Показатель Заболеваемости ТБ} = 25.520/231.534.000 = 11,0/100.000/\text{год}$$

2) В том же году было 1.807 смертей от ТБ среди населения США, так что показатель смертности (mortality rate) от ТБ составлял 7,8 на миллион

человек. В течение того же года было 1.973.000 смертей от всех причин в США, и смертность от всех причин (all-cause mortality rate) была 852/100.000 населения.

Возрастные показатели (age-specific rates): делят население на возрастные группы

Возрастная группа	#новые случаи инсульта/год	Размер группы	Заболеваемость (на 1.000/год)
0-34	0	582.083	0,00
35-44	28	113.561	0,25
45-54	114	114.206	1,00
55-64	320	91.464	3,50
65-74	550	61.155	9,00
75+	1.126	37.531	30,00

Или можно рассчитать показатели с учетом расовых особенностей (race-specific rates). Например, показатели смертности от определенных причин среди белого и черного населения США, 1967г.

(показатели на 100.000 человек)

	Белое население	Черное население
Убийство	3,5	32,3
ТБ	2,5	9,6
Гипертония	21,1	68,6
Сифилис	1,0	3,0
Сахарный диабет	16,6	28,9
Лейкемия	7,4	5,5
Самоубийство	11,3	5,7

3) показатель летальности (case-fatality rate): количество смертей от определенного заболевания, поделенное на общее число случаев этого

заболевания, т.е. доля смертельных случаев вследствие данного заболевания (%); способ измерения тяжести заболевания

Пример: Если в 1982г. было 200 случаев синдрома Рея и 70 человек умерли, то показатель летальности будет составлять $70/200 = 35\%$.

[Примечание: Этот показатель обычно рассчитывается путем деления количества смертей, зарегистрированных за определенный год, на количество случаев, зарегистрированных в том же году. Тем не менее, некоторые заболевания не приводят к летальному исходу стремительно.

Например, если вы рассчитываете этот показатель для ТБ, многие смертельные исходы от ТБ, случившиеся в 1982г., являются результатом случаев, диагностированных несколько лет ранее.

4) показатель пораженности (attack rate): кумулятивная заболеваемость за определенный период времени (например, эпидемия).

Пример: острое пищевое отравление после церковного пикника в г. Освего, штат Нью-Йорк. На пикнике было 75 человек; 46 заболели в течение нескольких часов. 54 человека съели ванильное мороженое; 43 из них заболели. Показатель пораженности среди тех, кто ел ванильное мороженое, был 80%.

5) показатель рождаемости (live birth rate) – это общее количество живорожденных за один год на единицу популяции. Единица популяции может быть, к примеру, на 1.000 женщин фертильного возраста.

6) показатель младенческой смертности (infant mortality rate) – это количество смертей среди детей в возрасте до 1 года в течение периода в один год на 1.000 живорожденных.

Заметьте, что все эти специальные способы измерения заболеваемости называют *показателями*, хотя многие из них в действительности являются долями и их можно отнести к видам кумулятивной заболеваемости.

Специальные методы измерения распространенности (часто некорректно называют частотой заболеваний).

1) показатель аутопсии (autopsy rate): доля людей, у которых на вскрытии обнаруживаются признаки какого-либо заболевания (распространенность определенных признаков заболевания среди населения, подвергнутого аутопсии).

2) показатель врожденных пороков/дефектов (birth defect rate): распространенность врожденных аномалий на момент рождения. В знаменателе могут быть как живорожденные, так и общее количество рождений (которое включает живорожденных + мертворожденных), но, как правило, он не включает спонтанные аборты (выкидыши).

Распространенность и частота новых случаев

В принципе клинически важным показателем частоты, или вероятности, события служит дробь, где в числителе — число пациентов, у которых наблюдается интересующее нас состояние или определенный исход, а в знаменателе — число всех обследованных.

По сути, такая дробь является пропорцией, но обычно ее называют частотой. Клиницисты имеют дело с двумя показателями частоты - распространенностью и частотой новых случаев. *Распространенность (prevalence)* - это отношение числа лиц, у которых наблюдается изучаемое состояние, ко всем обследованным за определенный промежуток времени. Распространенность может оцениваться как число лиц, имеющих определенное заболевание на момент обследования, или как число всех случаев выявления заболевания за какой-то период времени, например, в течение одного года.

Частота новых случаев (incidence) - это отношение числа лиц, у которых в течение определенного времени развилось интересующее нас состояние, ко всем обследованным в группе, где исходно этого состояния никто не имел. Частота новых случаев болезни в популяции, где это заболевание исходно отсутствовало, называется *заболеваемостью*. Частота новых случаев исходов при определенном заболевании указывает соответственно на инвалидность или летальность при этом заболевании. Как будет описано далее в этой главе и более подробно в главе 5, для оценки частоты новых случаев отбирают группу лиц без заболевания (или изучаемого исхода) и периодически обследуют ее, подсчитывая число новых случаев, появившихся за этот период.

Пример. Продемонстрировать различия между распространенностью и заболеваемостью поможет рис. 4.1, где отмечены случаи появления болезни в группе из 100 человек за 3 года (1992-1994). С течением времени у обследуемых возникает заболевание и это состояние сохраняется до тех пор, пока не наступит выздоровление или смерть. В течение 3 лет болезнь появилась у 16 человек, а у 4 она имела место ранее. Остальные 80 человек не заболели, поэтому на рисунке они не обозначены.

В начале 1992 г. зарегистрировано 4 случая заболевания, так что распространенность в этот момент времени составила 4 на 100. Если все 100 человек, включая заболевших, обследовать в начале каждого года, можно рассчитать распространенность на соответствующий момент. В начале 1993 г. распространенность составила 5 на 100, так как 2 случая из предшествующего 1992 г. перешли в 1993 г., а 2 случая из развившихся в 1992 г. закончились (будем надеяться, что больные успешно вылечились) прежде чем началось обследование в 1993 г. Можно рассчитать распространенность и для каждого из двух последующих ежегодных обследований; если предположить, что ни один из 100 исходных пациентов не умер, не переехал и не отказался от обследования, то распространенность составит 7 на 100 человек в начале 1994 г. и 5 на 100 - в начале 1995 г.

Для того чтобы определить число новых случаев в группе, мы берем только 96 обследуемых, не имевших заболевания в начале 1992 г., и рассматриваем, что случилось с ними в течение последующих 3 лет. Пять новых случаев выявлены в 1992 г., 6 - в 1993 г. и еще пять - в 1994 г. Трехлетняя заболеваемость - это общее число новых случаев, развившихся за 3 года [16], деленное на число пациентов в группе к началу периода наблюдения (96). Итак, 16 на 96 за 3 года. А какова ежегодная заболеваемость за 1992, 1993 и 1994 гг.? Не забывая о том, что необходимо вычитать из знаменателя случаи, возникшие в предшествующие годы, мы можем рассчитать ежегодную заболеваемость, которая составляет 5 на 96 человек за 1992 г., 6 на 91 - за 1993 г. и 5 на 85 - за 1994 г.

Любая оценка частоты заболевания обязательно содержит некое указание на время. При оценке распространенности болезни время рассматривается как одно мгновение - наподобие отдельного кадра в кинофильме. Этот момент считается одним и тем же для всех пациентов в группе, хотя в действительности для обследования группы могло потребоваться несколько недель или месяцев.

При оценке частоты новых случаев устанавливаемый период времени имеет существенное значение, поскольку это тот срок, в течение которого продолжается наблюдение за пациентами группы риска для выявления возникновения изучаемого события.

Почему так важно понимать различие между этими двумя понятиями? Потому, что распространенность и частота новых случаев - это две разные характеристики популяции: распространенность показывает, какая доля популяции имеет изучаемое состояние, а частота новых случаев - каков темп появления новых случаев в популяции за определенное время. Один показатель нельзя рассчитать, зная другой.

Оценка распространенности и частоты новых случаев

Исследования распространенности

Распространенность болезни определяется путем наблюдения за группой лиц, часть которых в данный момент имеет, а другая не имеет изучаемого заболевания. Доля больных в исследуемой группе определяет *распространенность заболевания* (рис. 4.2).

Такие однократные обследования популяций, включающих в себя и больных, и здоровых, называются *исследованиями распространенности*, или *одномоментными исследованиями*, так как обследование популяции проводится в определенный момент времени. Это один из наиболее часто встречающихся в медицинской литературе методов исследования. Приведем характерный пример.

Какова распространенность деменции в общей популяции пожилых людей? Для ответа на этот вопрос в Англии (Кембридж) было обследовано 1968 человек в возрасте старше 75 лет. С помощью краткого опросника определяли когнитивный статус каждого участника. Затем применяли стратегию последовательного тестирования (см. главу 3): лица, получившие по результатам опроса 25 и менее баллов, проходили стандартное обследование у психиатра, который и устанавливал окончательный диагноз. Распространенность слабоумия составила около 10% в общей популяции, причем в каждом следующем пятилетнем возрастном интервале этот показатель удваивался .

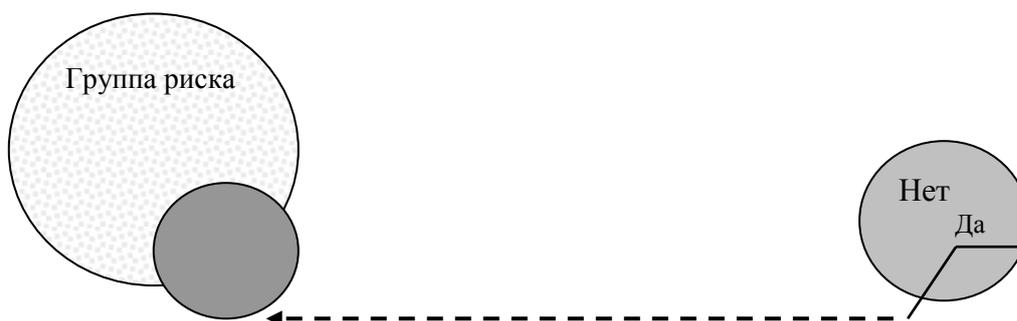
Рис № 4,2 стр 103

Методика исследования распространенности

**Общая
Популяция**

**Представительная
выборка**

**Имеется ли
болезнь/исход?**



Исследования частоты новых случаев

Для оценки частоты новых случаев, в отличие от оценки распространенности, сначала выделяют группу лиц, не имеющих изучаемого заболевания, и затем в течение определенного срока периодически проводят обследования, выявляя новые случаи заболевания. Такая группа, или когорта, может состоять из здоровых людей, наблюдаемых вплоть до начала болезни, или из больных, наблюдаемых до наступления исхода. Этот процесс, называемый также когортным исследованием, будет подробнее обсуждаться в **главе 5**.

До сих пор частотой новых случаев мы называли темп появления новых случаев изучаемого события в наблюдаемой в течение заданного периода времени группе с определенной численностью. Это - *накопленная плотность случаев* (cumulative density), так как новые случаи с течением времени прибавляются к уже ранее возникшим.

Пример. Для того чтобы изучить заболеваемость деменцией, исследователи из Кембриджа выделили когорту, исключив из нее тех пациентов, у которых диагноз деменции уже был установлен в одномоментном исследовании, описанном ранее [6]. В когорту вошли **1778** человек. Из них 305 умерли, 190 отказались от дальнейшего обследования, с 88 была потеряна связь или же тяжесть их состояния не допускала дальнейшего обследования.

Остальные 1195 человек обследовались повторно в среднем через 2,5 года после первоначального обследования. Общая ежегодная заболеваемость деменцией составила 4,3%, а в подгруппе лиц, возраст которых на момент проведения исследования распространенности был старше 85 лет, заболеваемость превышала 8% в год.

Другой подход к оценке заболеваемости состоит в подсчете числа новых случаев болезни в постоянно меняющейся группе, где время наблюдения неодинаково для разных участников. Показатель, полученный в таких исследованиях, иногда называют *плотностью заболеваемости* (или *плотностью новых случаев* -incidence density).

Типичные примеры подобных исследований - клинические испытания длительного лечения хронически больных, когда набор группы проводится в течение нескольких лет, так что пациенты, включенные в начале исследования, подвергаются лечению и наблюдению более длительное время, чем те, кто был включен позднее. Для того чтобы вклад разных пациентов был соразмерен со сроком их наблюдения, в качестве знаменателя в формуле расчета плотности новых случаев используют не число пациентов, включенных в испытание за определенный период времени, а время наблюдения каждого пациента до возникновения изучаемого события (исхода). Так, вклад больного, который наблюдался в течение 10 лет и у которого не развился изучаемый исход, составляет 10, а пациента, наблюдаемого 1 год, - только 1. Плотность заболеваемости представляет собой дробь, в числителе которой находится число возникших в ходе наблюдения исходов, а в знаменателе - суммарное число человеко-лет.

Подход с применением человеко-лет полезен также при оценке заболеваемости в больших популяциях известной численности, когда возможен точный подсчет новых случаев и известна группа риска, например, при использовании популяционного регистра онкологических заболеваний.

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

Интерпретация частотных показателей в клинике

Для того чтобы понять, что означает та или иная величина распространенности или частоты новых случаев, необходимо прежде всего четко определить числитель и знаменатель при расчете этих показателей.

Определение числителя, или что есть "случай"?

До сих пор в нашем изложении термин "случай" означал одного отдельно взятого пациента с конкретным изучаемым заболеванием или исходом. В классической эпидемиологии термин "случай" обозначает пациента, имеющего некое заболевание, а под распространенностью и частотой новых случаев понимают частоту случаев в популяции, например, среди населения некоторой территории. Однако клинические решения часто основываются на информации о частоте клинических проявлений заболевания (патологических симптомов или лабораторных показателей), либо о частоте исходов заболевания (смерть, инвалидность, выздоровление). Таким образом, в клинической практике понятие "случай" часто относится к тем больным, которые имеют определенные клинические проявления или исходы заболевания.

Рассуждая о частоте, необходимо дать точное определение понятию случая, так как частота может меняться в зависимости от того, что мы понимаем под этим словом.

Для некоторых состояний существуют общепринятые точные диагностические критерии. Примером могут служить критерии Центра

профилактики и контроля заболеваемости США, принятые для установления диагноза лаймской болезни (табл. 4.2). Эти критерии обеспечивают специфичность, необходимую для надежного выявления такой общественно значимой болезни. Они также демонстрируют компромисс между строгой теорией и клинической реальностью. Если бы в расчет принимались только доказанные случаи, то большинство лиц, обычно считающихся больными, были бы приняты за здоровых. С другой стороны, включение в расчеты всех вероятных случаев болезни привело бы к завышению истинной частоты заболевания.

Таблица 4.2

Критерии диагностики лаймской болезни*

Определение: диагноз считается подтвержденным при наличии следующих признаков Хроническая мигрирующая эритема или по крайней мере одно позднее проявление и лабораторное подтверждение инфекции
Поздние проявления (когда не найдено других причин) Костно-мышечная система.
Кратковременные рецидивирующие отеки суставов Нервная система (любые из следующих симптомов):
Лимфоцитарный менингит
Неврит черепных нервов (в частности, парез лицевого нерва)
Энцефаломиелит с наличием антител в цереброспинальной жидкости Сердечно-сосудистая система
Остро начинающаяся преходящая атриовентрикулярная блокада II или III степени
Лабораторное подтверждение (любые из следующих находок) Выделение спирохеты <i>Borrelia burgdorferi</i>
Диагностические уровни антител IgM и IgG к спирохете в сыворотке или в цереброспинальной жидкости

Значимые различия серологических реакций между парными образцами сыворотки в острую фазу болезни и в фазу выздоровления

*Критерии Центра контроля и профилактики болезней США [US Department of Health and Human Services Case definitions (or public health surveillance MMWR 1990:394:19-20]

Пример. В графстве Олмстед (штат Миннесота, США) изучалась заболеваемость лаймской болезнью [9]. За период с 1980 по 1990 г. среди населения было клинически диагностировано 68 случаев заболевания. Из них 17 (25%) удовлетворяли критериям Центра контроля и профилактики болезней. В штате Миннесота обязательно сообщать о случаях лаймской болезни в официальные органы здравоохранения, однако это было сделано только в 7 случаях, из которых 4 удовлетворяли критериям Центра контроля и профилактики болезней. Пример иллюстрирует трудности точной оценки частоты болезней, диагноз которых основывается на множественных клинических критериях.

Определение знаменателя, или что есть популяция?

Показатель частоты полезен лишь в том случае, если практикующий врач понимает, к каким категориям больных он применим. Иными словами, должны быть известны численность и характеристики группы, из которой отбирались случаи для оценки частоты.

Группу, численность которой представляет собой знаменатель показателя частоты, называют популяцией, а точнее - популяцией риска, причем под риском понимается потенциальная возможность развития той болезни или того исхода, число случаев которых стоит в числителе этой дроби. Например, показатели заболеваемости или распространенности рака шейки матки будут занижены, если в популяцию включить мужчин, или, скажем, женщин, у которых удалена матка.

Характеристики популяции, численность которой стоит в знаменателе, или репрезентативной выборки из этой популяции зависят от того, на какой вопрос мы хотим получить ответ, а формирование этой популяции

определяется целями исследования. Например, если мы хотим знать истинную распространенность ревматоидного артрита среди американцев, мы предпочтем включить в знаменатель случайную выборку из всего населения США. Но если нужно выяснить распространенность ревматоидного артрита в медицинской практике, например для планирования организации помощи, то в качестве знаменателя правильнее будет использовать число больных, обратившихся к врачу, а не численность всего населения. В одном исследовании было показано, что только 25% взрослых больных с симптомами артрита или ревматизма (не обязательно ревматоидного артрита) получают соответствующую помощь от специалистов или в медицинских учреждениях.

Эпидемиологи привыкли понимать под популяцией совокупность индивидуумов, проживающих в определенном географическом регионе. Это оправданно при исследованиях источников и эффектов различных воздействий в общей популяции. Но при решении клинических вопросов популяция должна состоять из больных, которые имеют определенные заболевания или симптомы и наблюдаются в таких же условиях, в которых эта информация в дальнейшем будет использоваться. В основном эти больные собраны в университетских и институтских клиниках и, следовательно, такие популяции могут отражать особенности небольших и своеобразных подмножеств всех пациентов с данными симптомами в определенном географическом регионе. Популяции, наблюдаемые в таких клиниках, могут являть собой необычную группу для общей медицинской практики.

Каким же образом выбор той или иной популяции влияет на оценку частоты событий? Для ответа на этот вопрос необходимо обратиться к понятию обобщаемости наблюдаемых частот.

Выборка

Редко удается обследовать все население, которое имеет или может иметь изучаемое состояние. Обычно формируется такая выборка, которую

можно реально обследовать. Возникает вопрос: репрезентативна (представительна) ли она по отношению ко всей популяции?

Существует два способа получения представительной выборки. При *случайной выборке* (random sample) вероятность попасть в группу обследования для каждого индивидуума в популяции одинаковая. Более общий способ - *вероятностная выборка* (probability sample) используется, когда каждый индивидуум имеет известную (не обязательно равную) вероятность включения в группу обследования. Часто требуется, чтобы исследуемая выборка включала достаточное число представителей определенных подгрупп, например этнических меньшинств. Если эти подгруппы малы, то простая случайная выборка из всей популяции может не включать достаточного количества их представителей. Для исправления ситуации из таких подгрупп отбирается случайным образом более значительный, чем из остальной популяции, процент лиц. Окончательная выборка остается репрезентативной по отношению к общей популяции, если при анализе данных учитывается способ формирования выборки. В среднем характеристики пациентов в вероятностных выборках такие же, как в той популяции, из которой они отбирались, особенно при достаточно большом размере выборки.

При других методах формирования выборки последняя может быть значительно смещена по отношению к исходной популяции. Большинство групп больных, описываемых в медицинской литературе и соответствующих практике большинства врачей, представляют собой такие смещенные выборки. Как правило, больные включаются в исследование потому, что они находятся на лечении в университетской клинике, готовы и желают участвовать в обследовании и, кроме того, представляют собой интересный и/или тяжелый случай. В этом нет ничего плохого, если существует четкое понимание, по отношению к каким больным можно применять (или не применять) полученные результаты.

Соотношение между заболеваемостью, распространенностью и длительностью заболевания

Любой фактор, который увеличивает длительность заболевания или его клинических проявлений, повышает вероятность того, что больной будет выявлен при одномоментном исследовании (см. рис. 4.1). Соотношение между заболеваемостью, распространенностью и длительностью заболевания при их постоянстве (т.е. когда ни один из этих параметров не изменяется существенно во времени) может быть приблизительно выражено следующим уравнением:

Распространенность = заболеваемость x средняя длительность заболевания.

С помощью приведенной ниже формулы нетрудно определить, что средняя длительность бронхиальной астмы составляет 10 лет:

$$\text{Средняя длительность заболевания} = \frac{\text{распространенность}}{\text{заболеваемость}}$$

Когда длительность бронхиальной астмы рассчитывается для каждой возрастной группы путем деления распространенности на заболеваемость, становится очевидным, что длительность увеличивается с возрастом. Это отражает клинические наблюдения, согласно которым бронхиальная астма у детей часто проходит с возрастом, в то время как у взрослых это заболевание имеет тенденцию к хронизации.

Систематическая ошибка в одномоментных исследованиях

Одномоментные исследования могут использоваться для выявления возможных причинно-следственных связей между факторами риска и заболеванием или прогностическими факторами и исходом. В такой ситуации исследование распространенности более быстрая, но не лучшая альтернатива когортным исследованиям. У одномоментных исследований имеется два недостатка: неопределенность последовательности событий во

времени и систематические ошибки, обусловленные включением "старых" случаев, т.е. возникших до начала исследования.

Неопределенность последовательности событий во времени

В одномоментных исследованиях и болезнь, и факторы, ее вызывающие, оцениваются одновременно, поэтому подчас бывает неясно, что было раньше, а что потом. Последовательность событий неизвестна, а она бывает весьма важна для интерпретации результатов. Когда некий фактор явно предшествует началу заболевания или исходу (например, семейный анамнез или генетический маркер), причинно-следственная связь более или менее очевидна. Если же этот фактор может быть проявлением заболевания или исхода (например, патологический лабораторный показатель или психическое состояние), то судить о последовательности событий бывает гораздо труднее. Когортные исследования, напротив, имеют встроенную систему учета последовательности событий, так как возможные причины заболевания оцениваются до начала исследования (рис. 4.4).

Систематическая ошибка при включении "старых" случаев

Различия между случаями, стоящими в числителе при расчете показателей заболеваемости и распространенности, приведены на рис. 4.5. В когортном исследовании все случаи новые, причем при тщательном наблюдении факт возникновения болезни в группе риска может быть установлен. Напротив, одномоментное исследование включает смесь "старых" и "новых" случаев, выявленных во время однократного обследования. Иными словами, такое исследование выявляет все случаи, когда болезнь присутствует (т.е. может быть диагностирована), и на момент обследования еще не привела к смерти. Естественно, что распространенность будет определяться теми пациентами, которые остаются в живых и при этом не утрачивают проявлений заболевания. Различия между случаями, подставляемыми в числитель при

расчетах заболеваемости и распространенности, могут влиять на интерпретацию этих показателей.

На распространенность влияет средняя длительность заболевания. Случаи заболеваний, протекающих быстро и заканчивающихся фатально, будут учтены в когортном исследовании, но, как правило, упущены в одномоментном исследовании. Так, 25 - 40% больных ИБС, ранее не имевших признаков заболевания, умирают в течение 24 ч после начала сердечного приступа. Поэтому одномоментные исследования должны занижать число случаев ИБС. С другой стороны, длительно протекающие болезни оказываются хорошо представленными в одномоментных исследованиях, даже если заболеваемость этими болезнями невелика. Например, хотя ежегодная заболеваемость болезнью Крона составляет всего лишь от 2 до 7 на 100 000, ее распространенность превышает 100 на 100 000, что отражает хроническую природу заболевания

Рис 4.4 Временные соотношения между возможные этиологическими факторами и заболеванием в одномоментных и в когортных исследованиях.

**Возможные причины
исход**

Болезнь или

Когортное исследование

Популяция,
состоящая из
здоровых людей,
подверженных и
неподверженных
действию
возможных
этиологических
факторов



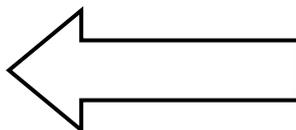
Оценивается
возникновение новых
случаев болезни
за определенный
период времени

Популяция,
состоящая из
здоровых людей,
подверженных и
неподверженных
действию
возможных
этиологических
факторов



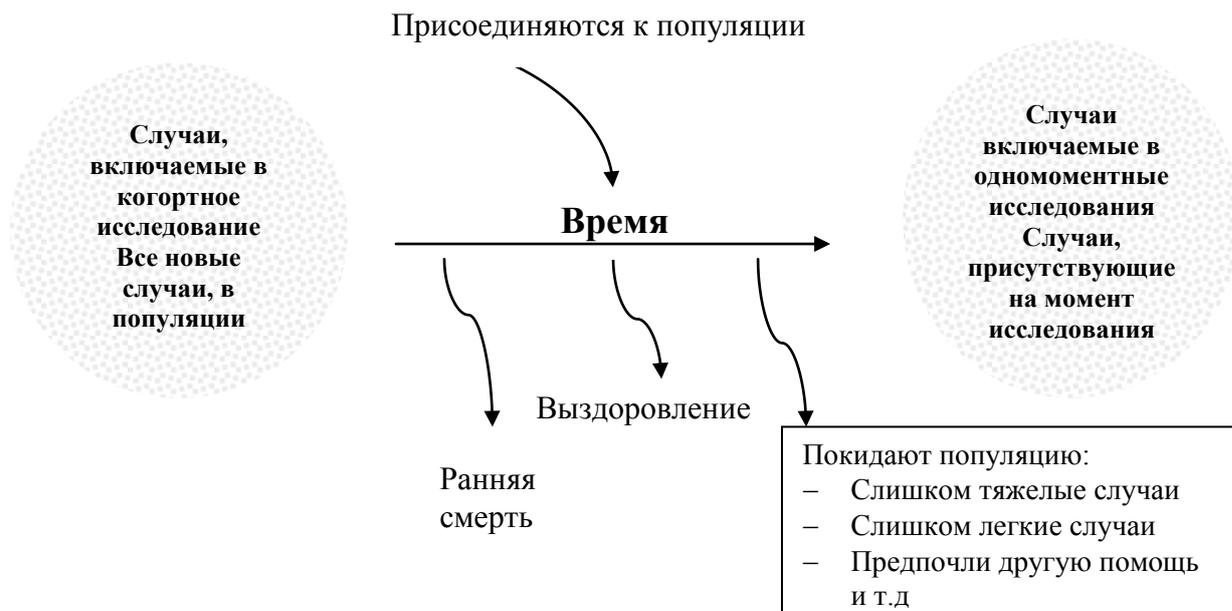
Одномоментное исследование

Оценивается воздействие
возможных
этиологических факторов
в прошлом и
в настоящем



Популяция,
состоящая из
больных
и здоровых

Рис 4.5 Различия между случаями, включаемыми в одномоментные и когортные исследования



Показатель распространенности также выборочно включает в себя более выраженные случаи несмертельных заболеваний. Например, больные с бессимптомным ревматоидным артритом могут не выявляться в исследовании, основанном на изучении текущих симптомов и физикальных данных. Аналогичным образом больные с рецидивирующими, но хорошо поддающимися лечению заболеваниями, такими как сердечная недостаточность или депрессия, могут чувствовать себя удовлетворительно в момент обследования и поэтому не будут выявлены. С другой стороны, для болезней, протекающих без ремиссий, вероятность пропуска меньше, и вследствие этого в одномоментном исследовании эти заболевания будут представлены непропорционально большим числом случаев.

Использование показателей частоты новых случаев и распространенности

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

Прогнозирование

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

Пример. Для решения вопроса о наиболее приемлемом методе лечения при аденоме предстательной железы в большом когортном исследовании пожилых мужчин в Новой Англии, описанном в начале этой главы [12], оценивалась вероятность различных исходов операции трансуретральной резекции предстательной железы. Опрос более 300 мужчин, перенесших трансуретральную резекцию, показал, что эффективность операции различается в зависимости от степени тяжести симптомов до операции: после операции зарегистрировано улучшение у 93% мужчин с исходно выраженными симптомами, в то время как у больных с умеренными симптомами улучшение наступило только в 79% случаев.

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

Оценка вероятности наличия у больного определенного заболевания

Одномоментные исследования особенно полезны для принятия решения о диагнозе и лечении. Как указывалось в главе 3, знание

вероятности наличия у пациента определенного заболевания при конкретном сочетании демографических и клинических характеристик влияет на применение и интерпретацию диагностических тестов. От этого может зависеть и выбор тактики лечения.

Влияние распространенности, или априорной вероятности, на подходы к решению клинических проблем видно на примере с выбором лечения при ангине.

Пример. Было проведено сравнительное исследование трех подходов к лечению ангины. Каждый подход оценивался путем сопоставления потенциальной эффективности профилактики ревматизма и вероятностью развития аллергии к пенициллину. Эти три подхода таковы: 1) сделать посев мазка из зева и лечить пенициллином только тех, у кого выделен бета-гемолитический стрептококк группы А; 2) лечить всех больных, не делая посева мазка; 3) никому не делать посев мазка и никого не лечить.

Анализ данных показал, что оптимальный выбор зависит от вероятности положительного результата при посеве мазка, которая может быть оценена исходя из распространенности стрептококковой инфекции в регионе в данный момент, а также наличия или отсутствия у больного лихорадки. Авторы пришли к заключению, что если у больного вероятность положительного результата посева мазка выше 20%, то этого больного необходимо лечить, не делая посев; если ниже 5%, то можно не делать посев и не лечить; если же вероятность от 5 до 20%, то нужно делать посев мазка и затем назначать лечение в зависимости от результата посева [13].

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

Проведение сравнений

Хотя показатели частоты новых случаев и распространенности информативны сами по себе, их роль значительно возрастает при

сравнительном использовании для принятия решений. Именно сравнение частот случаев заболевания между группами обследуемых, имеющих и не имеющих определенные характеристики, обеспечивает самые строгие доказательства. Например, риск развития рака легкого (заболеваемость) у интенсивно курящих мужчин составляет около 0,17% в год, что едва ли можно рассматривать как распространенное явление. Лишь при сопоставлении этого показателя с заболеваемостью среди некурящих (примерно 0,007% в год) вред курения становится очевиден. Клиницисты используют анализ частоты как один из подходов для сравнительной оценки связи между фактором риска и заболеванием или его исходом. Методы сравнения частот более детально описаны **в главе 5**.

Анализ клинических решений

Количественные подходы помогают при поиске наиболее эффективных и целесообразных путей решения специфических проблем у конкретных пациентов (*клиническая политика*) или при распределении ресурсов в системе здравоохранения между регионами и группами населения (*общественная политика*).

При *анализе решений* врач намечает альтернативные пути (например, хирургическое или терапевтическое лечение при аденоме предстательной железы; посев мазка с последующим назначением антибиотика или лечение антибиотиками всех больных при стрептококковой ангине), а затем рассчитывает, какой метод даст наилучший результат, оценивая для каждой ветви последовательности событий частоту и клиническую значимость возможных исходов. Основные этапы этого процесса были представлены ранее и здесь приводится лишь их краткое описание.

1. Построение "*дерева решений*". Анализ клинического решения начинается с дилеммы по отношению к конкретному больному: какое из возможных действий следует предпринять? Эти альтернативные решения образуют начало "дерева", которое

затем разветвляется, включая все важные последствия этих решений, и заканчивается клинически важными исходами. Места разветвлений обозначают либо выбор того или иного решения относительно лечения пациента (квадраты на рис. 4.6), либо спонтанные события (кружки на рис. 4.6). Число последовательностей событий и исходов бесконечно, однако, как правило, только некоторые из них действительно важны и могут произойти. Для того чтобы анализ был управляемым, необходимо "подрезать" дерево, оставив для рассмотрения лишь несколько наиболее важных его ветвей.

2. *Оценка вероятности спонтанных событий.* Обычно эти вероятности соответствуют оценкам частоты клинических событий, взятым из медицинской литературы.

3. *Оценка клинической значимости исходов.* Лучше всего оценивать значимость исходов при беседе с больным, который не согласен с решением врача. Единицы оценки значимости произвольны, но она должна быть выражена в интервальной шкале, например от 1 до 100. Числовое выражение относительной значимости исходов (смерть, болезнь, инвалидность) - не простое дело, особенно когда различные исходы измеряются в разных единицах, например продолжительность и качество жизни. Однако больные все равно оценивают каждый исход, так что цифры только делают такую оценку наглядной.

4. *Расчет ожидаемой клинической значимости альтернативных решений.* Клиническую значимость исхода, указанную в прямоугольнике на конце каждой ветви справа (см. рис. 4.6), умножаем на вероятность события, указанную рядом с каждой ветвью в скобках. Затем суммируем все значения, полученные для каждой ветви, исходящей из общего узла, и определяем клиническую значимость для этого разветвления (указана в кружке)

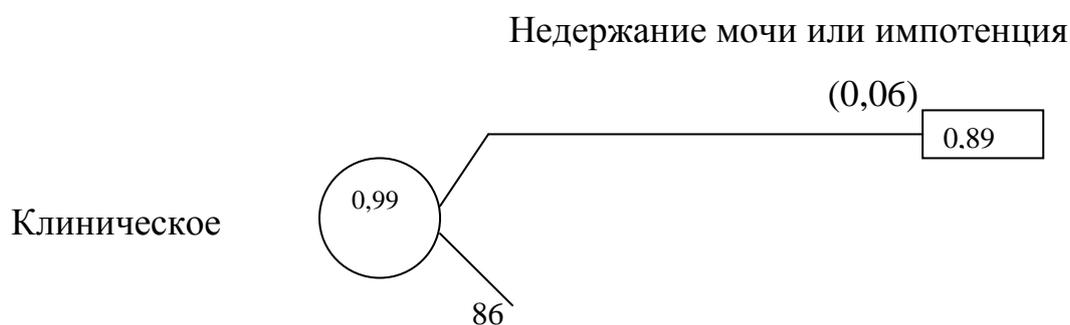
Действуя таким образом, постепенно движемся справа налево, пока не получим клиническую значимость альтернативных клинических решений.

5. *Выбор решения с наибольшей ожидаемой клинической значимостью.*

6. *Анализ чувствительности.* Исходно оценки вероятностей и клинической

значимости альтернативных решений неизвестны. Конечный этап анализа решения состоит в том, чтобы посмотреть, как зависят результаты анализа от изменений этих оценок в диапазоне допустимых значений. Другими словами, нужно выяснить, насколько решение "чувствительно" к неточности оценок. Анализ чувствительности показывает, какая именно последовательность событий в наибольшей степени влияет на принимаемое решение и какова величина этого влияния.

Пример. Был проведен анализ принятия решений при выборе метода лечения пожилого больного с симптомами аденомы предстательной железы II степени (см. начало главы). До того, как появление лекарственных препаратов и лазерной простатэктомии усложнило принятие решения, возможными подходами были хирургическое вмешательство (трансуретральная простатэктомия) и выжидательная тактика. Для оценки возможного выбора использовали "дерево решений" (см. рис. 4.6). Показатели частоты разных исходов были получены из исследования заболеваемости в Новой Англии,



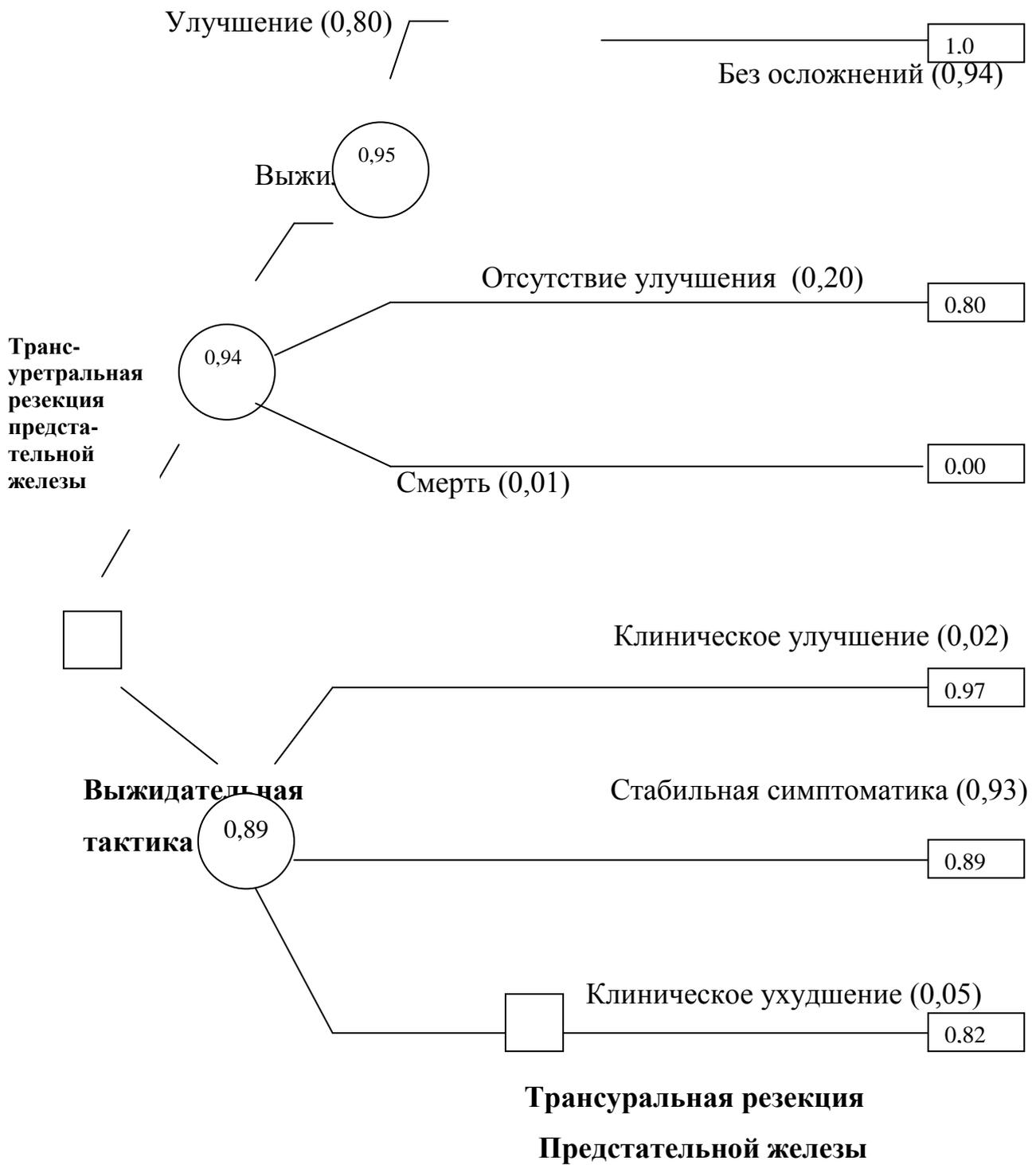


Рис 4.6. Дерево решений. Лечение 70-летнего больного с умеренно выраженными симптомами аденомы предстательной железы.

описанного ранее в этой главе, и из других публикаций. Следует отметить, что оптимальным решением в этом случае является хирургическое

вмешательство (клиническая значимость решения 0,94). В таком случае наилучший метод лечения - трансуретральная простатэктомия, поскольку операционная летальность крайне низка, а показатель значимости осложнений операции (недержание мочи или импотенция) такой же, как при жизни со стабильными умеренно выраженными урологическими симптомами (0,89). Если жизнь со стабильными умеренно выраженными симптомами для пациента предпочтительнее, чем недержание мочи или импотенция, то этот баланс нарушается.

Резюме

На большинство вопросов, встающих перед клиницистами, можно получить ответ исходя из частоты событий при тех или иных обстоятельствах. Частота клинических событий выражается вероятностью, или отношением, где в числителе - число событий, а в знаменателе — численность группы, в которой они выявляются. Существует два показателя частоты: распространенность и частота новых случаев. Распространенность - это доля пациентов, имеющих изучаемый исход (заболевание) в данный момент времени. Частота новых случаев (заболеваемость) - это доля лиц в группе обследования, у которых возникли новые случаи изучаемого исхода (заболевания) в течение установленного срока.

Распространенность определяется путем однократного обследования группы лиц, включающей больных и здоровых, в то время как оценка частоты новых случаев требует проведения нескольких обследований за определенный срок в группе лиц, исходно не имеющих изучаемого состояния (заболевания или исхода). Таким образом, одномоментные исследования выявляют только пациентов, которые живы и у которых диагноз установлен на момент обследования, тогда как когортные исследования выявляют все новые случаи исхода (заболевания). Между тем выявленные при однократном обследовании случаи могут оказаться смещенным подмножеством всех случаев, поскольку они не учитывают тех, кто уже умер или выздоровел. Кроме того, одномоментные исследования часто не обеспечивают четкого

представления о временном соотношении между причинным фактором и болезнью.

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

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

Оценка болезней и их исходов через показатель частоты новых случаев - необходимая составляющая количественного подхода к принятию решений. Анализ принятия решений позволяет определить альтернативные клинические подходы, а затем оценить их количественно путем сравнения ожидаемых результатов по частоте и клинической значимости основных исходов.

Постскриптум

Подсчет клинических событий, описанный в этой главе, может показаться занудством, поскольку кажется очевидным, что количественное изучение частоты событий в различных условиях служит основой клинической науки. Между тем количественный метод оценки лечения был предложен менее 200 лет тому назад: Пьер Луи имел дерзость подсчитывать число случаев смерти и выздоровления при лихорадке в зависимости от

применения кровопускания. Его осуждали за то, что он позволял себе на основе безжизненных цифр сеять сомнения в целительной силе пиявок, многократно подтверждавшейся на протяжении десятилетий пристальных клинических наблюдений.

Упражнение по измерению частоты возникновения заболевания

Часть I:

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

- 1) Процент младенцев, принятых в ясли, у которых появилось импетиго во время эпидемии. [Импетиго – это распространенная наружная бактериальная инфекция, вызываемая стрептококками или стафилококками при контакте от человека к человеку.]
- 2) Процент потенциальных новобранцев, не принятых в армию по причине плохого зрения.
- 3) Количество случаев простуды за один год среди тысячи человек, у которых не было простуды на 1 января.
- 4) Процент умерших мужчин, у которых на аутопсии был обнаружен рак предстательной железы.
- 5) Процент людей, имеющих форму малярии, резистентную к лечению хлорохином.
- 6) Количество впервые диагностированных опухолей головного мозга за один год на 100.000 детей.
- 7) Процент живорожденных с пороком сердца среди 100.000 живорожденных.

8) Количество новых случаев рака легких на человеко-год наблюдения в когортном исследовании.

Часть II:

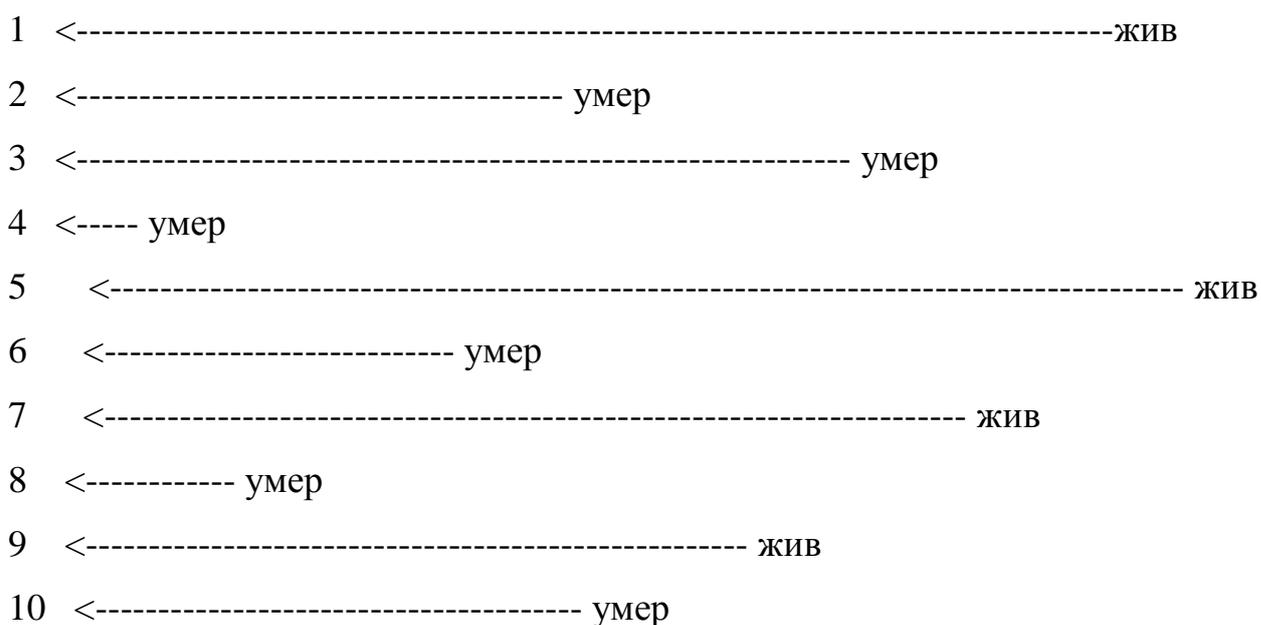
В рамках эпидемиологического исследования, начавшегося 1 января 1994г. была определена группа населения в 1.000 человек, среди которых у 4 было обнаружено заболевание, которое изучалось в начале исследования. В течение года исследования, произошло еще 6 случаев заболевания. Среди общего количества в 10 случаев, в течение года было 6 смертей.

По 10 случаям на диаграмме ниже указано время, когда был выявлен каждый случай, периоды наблюдения в рамках исследования и состояние (умер или жив) на момент окончания наблюдения. Стрелка в начале диаграммы (пациенты 1,2,3,4) указывает, что человек заболел до начала исследования.

1994

1995

янв фев март апр май июнь июль авг сент окт нояб дек
янв



Предположите, что остальные 990 человек, участвовавших в исследовании, не заболели и не умерли в течение года исследования.

На основе представленной информации и диаграммы рассчитайте следующее:

- 1) Распространенность заболевания на
 - а) 1 января 1994г.
 - б) 1 июля 1994г.
 - в) 31 декабря 1994г.

- 2) Кумулятивную заболеваемость в течение 1994г.
- 3) Показатель смертности среди популяции в течение 1994г. (Примечание: используйте численность популяции в начале года для этого расчета).
- 4) Показатель летальности в течение 1994г.
- 5) Какой из вышеперечисленных способов измерения был бы наилучшим индикатором для каждой из следующих целей:
 - а) Определение эффективности нового метода лечения.
 - б) Оценка эффективности программы по профилактике заболевания.
 - в) Оценка потребностей медицинских учреждений для лечения заболевания.

Практический тест и вопросы для изучения

Измерение частоты возникновения заболевания

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

- 1) Процент студентов колледжа, у которых развился грипп в течение весеннего семестра 1995г.
- 2) Процент студентов, записавшихся на занятия по эпидемиологии, у которых была ангина в первый день занятий.

- 3) Процент пациентов, страдающих раком молочной железы, которые перенесли мастэктомию в 1995г.
- 4) Процент мужчин, у которых на ежегодном медосмотре было обнаружено высокое артериальное давление.
- 5) Количество впервые диагностированных случаев СПИДа за год на 100.000 человек.
- 6) Процент младенцев, рожденных с расщепленным позвоночником (spina bifida), на 1.000 живорожденных.
- 7) Количество водителей, официально признанных находящимися в состоянии алкогольного опьянения, на 1.000 дорожно-транспортных происшествий.

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

Г. В течение года, с января по декабрь, проводится мониторинг популяции численностью 1.000 человек, и отмечаются случаи кори. Ни у кого не было кори в начале исследования. У 30 человек корь развилась к 30 июня, и у 20 человек – к 30 сентября. 8 человек “выпали из исследования” (перестали участвовать в исследовании по тем или иным причинам) к 31 марта, и 24 человека выпали из исследования к 30 ноября. Ни у кого из тех, кто выпал из исследования, перед этим не развилась корь. Предположим, что корью можно заболеть один раз.

- 1) Какова кумулятивная заболеваемость корью?
- 2) Каков показатель заболеваемости корью?

- 3) Какова распространенность кори на 1 июля?
- 4) Какой из трех вышеуказанных способов измерения наиболее точно описывает заболеваемость корью среди данной популяции?

Д. В рамках эпидемиологического исследования, начавшегося 1 января 1980г. была определена популяция численностью 1.000 человек, у 3 из которых уже была выявлена лейкемия. На протяжении 10 лет исследования, было диагностировано 5 новых случаев лейкемии. В течение 10-летнего периода исследования из 8 выявленных случаев было 4 летальных исхода. Еще 2 человека, ни у одного из которых не было лейкемии, выпали из исследования в какой-то момент времени в ходе исследования. На диаграмме ниже представлены случаи 10 участников исследования с использованием следующих символов:

* обозначает диагноз лейкемия

□ обозначает смерть

? обозначает выпавших из исследования

Ни один из оставшихся 990 участников исследования не заболел, не умер и не выпал из исследования в течение периода исследования.

№		198	198	198	198	198	198	198	198	198	198	состояние
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1		----	*---	----	----	----	----	----	----	----	----	ЖИВ
		--	-	--	--	--	--	--	--	--	--	
2		----	----	----	*---	----	----	----	----	----	----	ЖИВ
		--	--	--	-	--	--	--	--	--	--	
3	*<-	----	----	----	----	----	----	----	--□			умер
	--	--	--	--	--	--	--	--				
4		----	----	----	----	?						выпал из исследова
		--	--	--	--							

												ния
5		----	----	----	----	----	----	*---	--□			умер
		--	--	--	--	--	--	-				
6		----	----	----	----	----	----	----	----	----	*---	жив
		--	--	--	--	--	--	--	--	--	-	
7		----	*---	----	----	---						умер
		--	-	--	--	□						
8	*<-	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	жив
	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
9		----	----	----	----	----	----	----	?			выпал из исследования
		--	--	--	--	--	--	--				
10	*<-	----	----	---								умер
	--	--	--	□								

Примечание: Вам необходимо принять во внимание тот факт, что численность исследуемой популяции (т.е. тех, за кем ведется наблюдение, и кто также находится “в группе риска”) сокращается в ходе исследования.

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

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ МЕТОДИКИ ИЗУЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В УЗБЕКИСТАНЕ.

В настоящее время созданы и действуют системы сбора, обработки и анализа информации, необходимой для проведения оперативных или организационных мероприятий.

С этой целью осуществляется специальный учет инфекционных болезней, который связан с необходимостью оперативного применения противоэпидемических мероприятий.

Кроме того, особому учету подлежат важнейшие неэпидемические заболевания. Диспансерное наблюдение и учет таких больных важны как в эпидемиологическом, так и в социальном отношении (рак, туберкулез, венерические болезни, психические заболевания и др.).

Вследствие важности учета экономических потерь на производстве особо выделяется заболеваемость с временной утратой трудоспособности.

Инфекционная заболеваемость. Основой осуществления контроля за инфекционными заболеваниями является регистрация каждого случая обнаруженного инфекционного заболевания и оповещение ЦГСЭН в виде обязательного экстренного сообщения (ф. № 058/у). В РУз список обязательных для извещения заболеваний определяет Министерство здравоохранения РУз. Этот список обязателен для всех районов республики.

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

- а) карантинные заболевания (чума, холера, оспа, желтая лихорадка);
- б) заболевания, информация о которых собирается системой специализированных лечебно-профилактических учреждений с одновременной информацией санитарно-эпидемиологической службы о некоторых из них (туберкулез, сифилис, гонорея, грибковые заболевания, лепра);

- в) заболевания, о которых лечебно-профилактические учреждения представляют в санэпидстанции только суммарные (цифровые) сведения (грипп, острые инфекции верхних дыхательных путей и т.п.);
- г) заболевания, о каждом случае, которых делаются сообщения в местную санэпидстанцию с приведением детальных сведений о заболевшем (брюшной тиф, паратиф и другие сальмонеллезы, дизентерия, энтериты, корь, коклюш, менингиты, энцефалиты, инфекционный гепатит, скарлатина, столбняк, полиомиелит, бешенство, малярия, краснуха и др.).

Срочное сообщение о случае выявленного инфекционного заболевания (ф. № 058/у) или о подозрении на него должен сделать врач поликлиники, другого лечебного учреждения, выявивший больного, независимо от того, является ли он жителем района обслуживания или живет в другом районе или городе.

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

Извещения и журналы еще используются для подготовки отчета инфекционных заболеваний для вышестоящих органов здравоохранения.

При анализе заболеваемости используется детальная разработка материалов уточненных извещений, а также специальных карт «Эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания» (ф. 357/у).

Цифровую информацию можно классифицировать по следующим показателям:

- частота выявления заболеваний и отношению числа выявленных заболеваний к численности населения данной территории, определяемых на 100 000 населения;
- сезонности, т. е. в основу разработки берутся данные о числе заболеваний по месяцам, рассматриваются динамические критерии по абсолютным данным и месячным показателям; иногда может быть использовано распределение годового числа заболеваний по месяцам (в процентах).
- частоте госпитализации и охвату госпитализацией. В первом случае это отношение числа госпитализированных к численности населения, а во втором – к числу выявленных заболеваний, умноженное на 100 (в %);
- групповым показателям частоты заболеваний;
- очаговости (число заболеваний делится на число очагов).

Важнейшие неэпидемические заболевания. В государственной статистике осуществляется специальный учет некоторых неэпидемических заболеваний, при котором выявляется частота их распространенности, тяжести исходов, эпидемиологическая значимость, социальная характеристика. Статистические характеристики распространенности не эпидемиологических заболеваний, их эпидемиологическое исследование, изучение причин этих возникновения заболеваний факторов риска, дает возможность целенаправленно организовать первичную профилактику.

Принципы изучения распространенности хронических заболеваний, закономерности и тенденции, выявления и установление факторов риска являются методической основой исследования многих хронических заболеваний.

Заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ).

Единицей учета заболеваемости с временной утратой трудоспособности является случай потери трудоспособности по поводу заболевания. В РУз существует полный учет случаев нетрудоспособности. Листок нетрудоспособности выдается врачами лечебно – профилактических

учреждений больному, который по окончании заболевания сдает его администрации предприятия, а затем этот документ переходит в ведение профсоюзных органов для составления отчета (ф. № 16-ВН).

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

Госпитализированная заболеваемость. Одно из важных мест занимают сведения о составе госпитализированных больных, которые широко используются как для планирования, так и для организации больничной помощи. При выписке больного заполняется «Статистическая карта выбывшего из стационара» (ф. № 066/у). Отчет лечебно – профилактического учреждения содержит таблицу о распределении больных, находящихся в стационаре, по заболеваниям, месту жительства, длительности лечения и исходами болезней. Единицей наблюдения является случай госпитализации по поводу заболевания в любое лечебное учреждение страны.

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

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

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

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

При изучении **общей заболеваемости** за единицу учета принимают первое обращение к врачу по данному заболеванию в календарном году. Диагнозы острых заболеваний регистрируются при каждом их новом возникновении, хронические заболевания учитываются только 1 раз в году, обострения хронических заболеваний в этом году повторно как заболевание не учитываются.

Статистические показатели общей заболеваемости и методика их получения отражены в таблице № 1.

С годами совершенствуется методика изучения общей заболеваемости и отдельных болезней.

Основными сформированными методами можно считать:

- 1) изучение на основе сплошной регистрации всех случаев выявления заболеваний по обращаемости и медицинским осмотрам ;
- 2) выборочные исследования заболеваемости отдельных контингентов и отдельных заболеваний по более широким характеристикам с учетом особенностей их выявления, факторов, влияющих на их возникновение, и закономерностей, определяющих патологию;
- 3) слежение за тенденциями состояния здоровья с специально отработанных опорных пунктах в течении длительного времени;
- 4) создание регистра или банка данных на основе электронно – вычислительной техники на группы населения или отдельных контингентов больных лиц;
- 5) комплексные социально-гигиенические исследования заболеваемости;

- б) эпидемиологические исследования важнейших неэпидемических болезней с применением специфических методик отбора контингентов наблюдения, тестов и методик выявления патологии, определения факторов риска и. т. д.;
- 7) изучение экономического ущерба от заболеваемости с применением соответствующих методик.

Таблица № 1

Основные показатели общей заболеваемости

Название показателя	Методика вычисления	Источник информации
Показатели частоты заболеваний:		Специальная методика изучения заболеваемости с использованием официальной документации:
а) Вновь выявленных болезней (первичная заболеваемость)	Число вновь возникших заболеваний * 1000 Средняя численность населения	
б) всех имевшихся заболеваний (распространенность)	Число всех имевшихся заболеваний у населения за год * 1000	
	Средняя численность населения	
в) заболеваний в	Число заболеваний,	

момент осмотра	имеющихся в данный момент у населения * 1000	
	Средняя численность населения	
Специальные показатели частоты заболеваний по группам	Число заболеваний у лиц в возрасте 20-29 лет *1000	Медицинская карта амбулаторного больного (ф. 025/у)
	Численность населения в возрасте 20-29 лет	
Структура заболеваемости (удельный вес каждого заболевания среди других заболеваний)	Число заболеваний ангиной * 100	Статистический талон для регистрации заключительных диагнозов (ф. 025-2/у) Сводная ведомость учета заболеваний, зарегистрированных в данном учреждении(ф. 025/у)
	Число всех вновь выявленных заболеваний в течение года	
Число ни разу не болевших: а) процент лиц, практически здоровых во время медосмотра	Число лиц, признанных практически здоровыми, * 1000	Контрольная карта диспансерного наблюдения (ф. 030/у)
	Число осмотренных	

<p>б) процент лиц, не болевших на протяжении года острыми заболеваниями</p> <p>в) Число не разу обратившихся в поликлинику</p>	<p>Число не разу обратившихся в поликлинику *1000</p> <p>Численность населения района</p>	<p>карта подлежащего периодическому медосмотру (ф. 046/у)</p>
<p>Длительность заболевания:</p> <p>а) с момента возникновения заболевания</p> <p>б) с момента начала данного случая (обострение хронического заболевания)</p> <p>в) госпитализация</p> <p>г) временной трудоспособности</p>	<p>Число дней лечения у больных с данными заболеваниями</p> <p>Число случаев данного заболевания</p>	<p>Карта учета диспансеризации (ф. 131/у)</p>

ГЛАВА 5. СПОСОБЫ ИЗМЕРЕНИЯ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

После изучения этой главы, студент должен знать:

Определение понятиям: относительный риск (relative risk), добавочный атрибутивный риск (разница рисков) attributable risk (risk difference), процент добавочного риска (доля атрибутивного риска)(attributable risk percent (the attributable proportion)), отношение шансов (odds ratio)

После изучения этой главы, студент должен уметь:

составлять таблицу 2x2 для резюмирования эпидемиологических данных

объяснять, как сравнивать заболеваемость определенной болезнью в двух или более группах.

давать определение, рассчитывать и объяснять следующие понятия:

- относительный риск (relative risk)
- добавочный атрибутивный риск (разница рисков) attributable risk (risk difference)
- процент добавочного риска (доля атрибутивного риска)(attributable risk percent (the attributable proportion))
- отношение шансов (odds ratio)

Уметь применять данные способы определения связи.

Уметь объяснять, что подразумевается под понятием "контрольная группа (reference group)"

Способы определения связи между действием фактора и заболеванием

Эпидемиолог формирует группы людей, чтобы методично определить, *связаны* ли определенные факторы с тем или иным исходом путем сравнения заболеваемости в двух или более группах.

Причины

Следствия

Определенные факторы риска

связаны с заболеванием?

Определенное поведение

связано с состоянием здоровья?

Определенные виды лечения

связаны с высоким процентом излечения?

Определенные виды лечения

связаны с высоким процентом осложнений?

Низкая температура внешней среды связана с

повреждением кольцевого уплотнения?

Варианты сравнения способов измерения частоты возникновения заболевания

- 1) Рассчитайте соотношение двух способов измерения частоты возникновения заболевания (путем деления одного значения на другое) или
- 2) Рассчитайте разницу между двумя способами (путем вычитания одного значения из другого).

Сводные данные по кумулятивной заболеваемости

		Заболевание		Всего
		да	нет	
Подверженно сть действию фактора	да	a	b	a+b
	нет	c	d	c+d
	всего	a+c	b+d	a+b+c+d

Заболеваемость в группе, подверженной действию фактора = $a/(a+b)$

Заболеваемость в группе, не подверженной действию фактора = $c/(c+d)$

Таблица 2x2 по аппендэктомии и раневой инфекции

Аппендэктомия :	раневая инфекция	нет инфекции	всего
да	7	124	131
нет	1	78	79
всего	8	202	210

- ♦ **Вывод автора:** "Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что попутная аппендэктомия увеличивает риск развития раневой инфекции у пациентов, перенесших этапную лапаротомию."

Можно сравнить заболеваемость в двух группах, составив соотношение, чтобы определить относительный риск (relative risk).

Степень связи в когортном исследовании:

Относительный риск равен =

= Заболеваемость в группе, подверженной действию фактора

Заболеваемость в группе, *не* подверженной действию фактора

Интерпретация относительного риска: в данном исследовании риск развития раневой инфекции у тех, кто перенес попутную аппендэктомию, в 4,2 раза превышал аналогичный риск у тех, кому не делали аппендэктомию.

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

- $OR = 2,0$ означает, что риск заболеть у людей в группе, подверженной действию фактора, в два раза выше, чем у людей в группе, не подверженной действию фактора.
- $OR = 1,6$ означает, что риск заболеть у людей в группе, подверженной действию фактора, в 1,6 раз выше, чем у людей в группе, не подверженной действию фактора (или риск на 60% процентов выше в группе, подверженной действию фактора).

OR может быть меньше 1 – Влияние малых доз аспирина на возникновение инфаркта миокарда

- В контрольной группе (которая не употребляла аспирин регулярно) заболеваемость была около 2,2%, а в группе, которая принимала аспирин, заболеваемость составляла лишь 1,3%, таким образом, $OR = 0,57$
- Эти данные свидетельствуют о том, что риск развития инфаркта миокарда у тех, кто регулярно принимает малые дозы аспирина, в 0,57 раз больше по сравнению с людьми, не употребляющими аспирин, или что прием аспирина на 43% сокращает риск развития инфаркта миокарда

Таблица р х с и применение контрольной группы вместе с кумулятивной заболеваемостью

Можно сравнивать более двух групп и сводить данные в “таблице **р х к**” (несколько “рядов” и “столбцов”).

Магнитные поля:	лейкемия	нет	всего	<u>заболеваемость</u>	<u>относительный риск</u>
		лейкемии			
низкой частоты	2.264	65.160	67.424	$2.264/67.424=0,0336$	$0,0336/0,0336=1,00$
средней частоты	61	1.408	1.469	$61/1.469=0,0415$	$0,0415/0,0336=1,23$
высокой частоты	30	644	674	$30/674=0,0445$	$0,0445/0,0336=1,33$

Группа, наименее подверженная действию фактора, используется в качестве “контрольной группы”. Чтобы рассчитать относительный риск, группы, подверженные среднему и сильному действию фактора, сравниваются с общей контрольной группой.

Интерпретация: По сравнению с детьми, подвергавшимися воздействию магнитных полей низкой частоты, риск заболеть лейкемией у тех, кто подвергался воздействию магнитных полей средней частоты, был в 1,23 раза выше (на 23%), а у тех, кто подвергался воздействию магнитных полей высокой частоты, в 1,33 раза выше (на 33%).

Сводные данные по когортному исследованию с разными периодами наблюдения

		Заболевание		Общее время наблюдения
		Да	Нет	
Подверженность действию фактора	Да	a	-	PY_1
	Нет	c	-	PY_0
	Всего	a+c	-	$PY_1 + PY_0$

Заболеваемость в группе, подверженной действию фактора = a / PY_1

Заболеваемость в группе, не подверженной действию фактора = c / PY_0

Таблица 2x2 и относительный риск вместе с показателем заболеваемости (плотностью заболеваемости)

- У женщин на гормонозаместительной терапии заболеваемость составляла 30 случаев в течение 54.308,7 человеко-лет наблюдения, или 55,2 / 100.000 человеко-лет.
- У женщин в не леченой группе было 60 случаев в течение 51.477,5 человеко-лет наблюдения, или 116,6 / 100.000 человеко-лет.
- Таким образом, относительный риск составляет $55,2/116,6= 0,47$

Таблица р х с и применение контрольной группы вместе с показателем заболеваемости:

Когда в рамках Исследования здоровья медицинских сестер (Nurse's Health Study) рассматривалась связь между ожирением и болезнью сердца, в качестве контрольной группы использовалась группа с наименьшей массой тела, которая затем сравнивалась с остальными категориями.

Добавочный атрибутивный риск (разница рисков) (Attributable Risk (Risk Difference)) -

Добавочный риск – это **разница рисков**, т.е.

(заболеваемость в группе, подверженной действию фактора) –
(заболеваемость в группе, не подверженной действию фактора)

- ДР позволяет рассмотреть вопрос по-иному, делая акцент на абсолютном воздействии фактора риска
- Он обозначает **избыточный риск (excess risk)** приобретения заболевания среди тех, кто подвержен действию фактора, по сравнению с теми, кто ему не подвержен.

Например, в исследовании аппендэктомии добавочный риск будет равен:

$$\text{ДР} = 5,3/100 - 1,3/100 = 4/100$$

[Так как ДР рассматривает абсолютную разность в отношении избытка случаев заболевания, его будет легче интерпретировать, если выразить разницу рисков в количестве людей, а не в %.]

По существу, когда вы рассматриваете риск подобным образом, вы **признаете**, что проведение этапной лапаротомии сопряжено с неотъемлемым риском возникновения раневой инфекции, то есть 1,3 раневых инфекций на 100 лапаротомий (или 13 на 1000). Тем не менее, аппендэктомия, по всей видимости, увеличивает этот риск на 4 на 100 лапаротомий, так что заболеваемость или риск, который можно отнести на счет только попутной

аппендэктомии, будет составлять 4 инфекции на каждые 100 этапных лапаротомий, если аппендэктомия также проводится.

Добавочный атрибутивный риск в Исследовании здоровья медицинских сестер

- Разница между категориями наибольшей и наименьшей массы тела составляла около 62 случаев на 100.000 человеко-лет наблюдения (в группе с наибольшей массой тела было 62 избыточных случая на 100.000 объектов исследования).
- Если провести наблюдение за другими 100.000 женщинами с ИМТ (индексом массы тела) >29 в течение года, можно ожидать, что у почти 85 из них будет несмертельный инфаркт миокарда, и можно отнести почти 62 из этих случаев на счет ожирения.
- С другой стороны, если получится сделать так, что эти 100.000 женщин потеряют в весе настолько, что попадут в категорию с наименьшей массой тела, можно ожидать, что 62 случая несмертельного инфаркта миокарда будут предотвращены.
- Интерпретация добавочного риска зависит от предположения, что существует причинно-следственная связь между действием фактора и заболеванием.

ОР и ДР позволяют рассмотреть вопрос под разными углами зрения

- **Относительный риск** – это способ определения степени связи между фактором и заболеванием или его исходом.
- **Добавочный риск** позволяет оценить последствия фактора риска для здоровья населения, и рассматривает количество случаев, которые можно было бы предотвратить путем устранения фактора риска.

Пример: дискуссия по поводу экономической целесообразности применения анализа кала на скрытую кровь (Fecal Occult Blood Testing (FOBT)) в качестве скрининг-теста для выявления рака кишечника.

- Согласно многим докторам медицинских наук, необходимо проводить анализ кала на скрытую кровь, так как исследование показало, что среди обследованных людей старше 40 лет смертность от рака кишечника сократилась на 33% процента (т.е. $OR = 0,67$) по сравнению с теми, кто не прошел скрининг; другими словами, риск летального исхода у тех, кто был обследован, был в 0,67 раза больше.
- Количество смертельных случаев в обследованной группе составляло 6 на 1.000 человек, а в необследованной в группе – 9 на 1.000 человек. Другими словами, скрининг мог бы спасти жизни 3 человек на каждую 1.000 обследованных людей.
- Сокращение на 33% кажется значительным, но если принять во внимание, что разница рисков составляла, возможно, всего 3 на 1.000 обследованных человек, то похоже, что скрининг не приносит особой пользы.

Относительный риск vs. Добавочный риск:

Влияние курения на развитие рака легких и ишемической болезни сердца

Годовые показатели смертности от рака легких и ишемической болезни сердца среди курильщиков и некурящих.

Годовой показатель смертности на 100.000 человек		
	Рак легких	Ишемическая болезнь сердца
Курильщики	140	669
Некурящие	10	413

Относительный риск	14,0	1,6
Добавочный риск	130/100.000/в год	256/100,000/в год

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

Процент добавочного риска (доля атрибутивного риска) (Attributable Risk Percent (Attributable Proportion))

Аналогичная информация позволяет рассчитать долю случаев заболевания, которую можно отнести на счет действия фактора в группе, подверженной действию этого фактора. Это доля случаев заболевания в группе, подверженной действию фактора, которую можно предотвратить путем устранения фактора риска.

Ее можно рассчитать, поделив добавочный риск на заболеваемость в группе, подверженной действию фактора, и затем умножив результат на 100, чтобы получить долю в процентах.

$$DR\% = \frac{DR}{I_e} \times 100$$

Пример: Оральные контрацептивы и бактериурия

В рамках исследования рассматривалась связь между использованием оральных контрацептивов и развитием бактериурии (выделения бактерий с мочой). [см. Главу 4]

Добавочный риск составляет 0,01566 или 1,566 на 100.000. Ожидается, что из 100.000 женщин, использующих ОК, у 5,601 разовьется бактериурия. Из них у 1.566 бактериурия разовьется вследствие использования ОК, а у 4.035 бактериурия разовьется по другим причинам. Если получится сделать так, что 100.000 женщин перестанут использовать ОК, можно будет предотвратить 1.566 случаев бактериурии.

Доля заболевания среди женщин, использующих ОК, которую можно отнести на счет использования ОК, составляет 28%.

Интерпретация: Если использование ОК вызывает бактериурию, 28% случаев бактериурии среди женщин, использующих ОК, можно отнести на счет использования ОК.

Степень связи в исследованиях методом случай-контроль:

Все вышеизложенные примеры относились к когортным исследованиям, но если рассмотреть вопросы заболеваемости, относительного риска и добавочного риска в исследованиях методом случай-контроль, то возникнут некоторые сложности.

- ***Предположим, что проводится исследование методом случай-контроль, чтобы выяснить, связано ли курение с развитием рака мочевого пузыря. Отобраны 299 человек с раком мочевого пузыря и 287 человек для контрольной группы, и их спрашивают, не являются ли они курильщиками.***

- в этом случае вы начинаете с группы объектов исследования, у которых уже есть заболевание, и другой группы, у которой заболевания нет.
- ***вы не можете рассчитать заболеваемость.***

- Если вы не знаете заболеваемость в каждой группе, вы не можете рассчитать относительный риск, добавочный риск, или процент добавочного риска.

- Исследование методом случай-контроль рассматривает *различия в частоте факторов риска*. Это можно сделать, оценив шансы на то, что больной человек является курильщиком, и шансы на то, что курит человек в контрольной группе, и сравнив их.
 - В этом случае, **шансы** на то, что курит онкологический больной, равны 256/43, а шансы на то, курит человек в контрольной группе, равны 202/85, таким образом, **отношение шансов** составляет 2,5
 - В действительности, это означает, что вероятность того, что больные, страдающие раком мочевого пузыря, являются/являлись курильщиками, в 2,5 раза больше по сравнению с людьми в контрольной группе, у которых нет рака мочевого пузыря.
 - Тем не менее, оказывается, что данное отношение шансов очень похоже на относительный риск, и интерпретируется аналогичным образом.
- ✓ ОШ, равное 2,5, говорит о том, что курильщики в 2,5 раза больше подвержены риску развития рака мочевого пузыря, чем некурящие.
- ✓ Аналогичным образом, ОШ = 1,0 предполагает отсутствие связи между фактором риска и развитием заболевания,
- ✓ И ОШ < 1,0 предполагает, что фактор связан с меньшим риском развития заболевания, по сравнению с теми, кто не подвержен действию фактора.

- В исследовании методом случай-контроль: вы можете рассчитать только отношение шансов, а
- В когортном исследовании вы можете рассчитать относительный риск или отношение шансов

Расчет ОР и ОШ в ретроспективном когортном исследовании:

- В рамках исследования аппендэктомии авторы могли бы рассмотреть данные в свете ретроспективного когортного исследования или исследования методом случай-контроль.

<ul style="list-style-type: none"> • можно рассмотреть данные в свете когортного исследования путем сравнения тех, кто перенес аппендэктомию, и тех, у кого ее не было; сравнить заболеваемость и рассчитать ОР • относительный риск = 4,2 	<ul style="list-style-type: none"> • можно рассмотреть те же данные в свете исследования методом случай-контроль; сравнить пациентов, у которых развилась раневая инфекция (случаи), с пациентами, у которых она не развилась (контроль). • для каждой группы можно рассчитать шансы на то, что они также перенесли аппендэктомию. • отношение шансов = 4,4
---	---

- в когортном исследовании заболеваемость среди тех, кто подвержен фактору риска, составляет $a/(a+b)$, а заболеваемость среди представителей контрольной группы равна $c/(c+d)$;

$$\text{таким образом, } \text{ОР} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

- но большинство заболеваний встречаются относительно редко (т.е. большинство людей не заболеют, даже если они подвергаются фактору

риска). В таком случае, число в ячейке (a) намного меньше числа в ячейке (b), а число в ячейке (c) намного меньше числа в ячейке (d).

❖ Если это так, то $(a+b)$ приблизительно = b,

а $(c+d)$ приблизительно = d.

❖ В таком случае, относительный риск приблизительно = $\frac{a/b}{c/d}$

❖ С помощью небольшого алгебраического преобразования

получается $\frac{ad}{bc}$

• если рассчитать отношение шансов по тем же данным, $ОШ = \frac{a/c}{b/d}$

и помощью небольшого алгебраического преобразования получается $\frac{ad}{bc}$

(аналогично приблизительному значению относительного риска)

Таким образом, в когортном исследовании можно рассчитать ОШ или ОР и, при условии, что рассматривается относительно редкое заболевание, они являются приблизительно равными способами определения связи между фактором риска и заболеванием. В исследовании методом случай-контроль можно рассчитать только отношение шансов, но это обычно является эквивалентным оценке относительного риска.

Упражнение по практическому применению способов определения связи

58-й ежегодный съезд Американского легиона проводился в Филадельфии с 21 по 24 июля 1976г. В нем приняли участие делегаты съезда Американского легиона, члены их семей и другие легионеры, не являвшиеся официальными делегатами. В период с 29 июля по 30 августа некоторые участники заболели формой пневмонии, которую впоследствии назвали

“болезнью легионеров”. Ни один из участников съезда не заболел после 30 августа. Ниже представлены данные о количестве делегатов и не делегатов, у которых развилась болезнь легионеров в период с 20 июля по 30 августа (период в 41 день).

Статус участника съезда		Развилась болезнь легионеров		Всего
		Да	Нет	
	Делегат	125	1724	1849
	Не делегат	3	759	762

1. Рассчитайте “показатель” болезни легионеров среди делегатов и не делегатов.
Какой это способ измерения частоты возникновения заболевания?
2. Рассчитайте относительный риск развития болезни легионеров для делегатов по сравнению с не делегатами. Объясните значение данного относительного риска.
3. Рассчитайте добавочный риск (разницу рисков) развития болезни легионеров для делегатов. Объясните значение данного добавочного риска.
4. Первые три вопроса рассматривали ситуацию с позиции ретроспективного когортного исследования. Вы также можете посмотреть на нее с точки зрения исследования методом случай-контроль, рассчитав шансы на то, что “случай” был делегатом, и шансы на то, что “контроль” был делегатом. Рассчитайте отношение шансов для данного исследования. Объясните его значение.

Упражнение по определению связи

Когортное исследование курения и рака легких было проведено среди населения небольшого острова. В исследовании приняли участие 1.000 человек, и оно продолжалось свыше 10 лет. 400 человек были курильщиками, а 600 – некурящими. Среди курильщиков рак легких развился у 50 человек. Среди некурящих рак легких развился у 10 человек.

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

Б.

1. Для определения степени связи между курением и раком легких в данной популяции, какой способ определения связи между фактором риска и заболеванием вы бы использовали для данного когортного исследования?
2. Какова формула для данного способа определения связи?
3. Сделайте расчеты по данному способу определения связи, используя формулу.
4. Что означает ваш ответ? (Изложите в одном предложении)

В.

1. Чтобы рассмотреть последствия курения для здоровья населения, какой способ определения связи вы бы использовали для вышеописанного когортного исследования?
2. Какова формула для данного способа определения связи?
3. Используя формулу в пункте В2, сделайте расчеты по данному способу определения связи на основе вышеуказанных данных.
4. В одном предложении объясните свой ответ на вопрос В3.

Г.

1. Чтобы выяснить, у какого процента (т.е. *доли*) курильщиков рак легких развился вследствие курения (а не по другой причине), какой способ

определения связи между фактором риска и заболеванием вы бы использовали для вышеописанного когортного исследования? (исходя из предположения, что причинная связь между курением и раком легких была установлена.)

2. Какова формула для данного способа определения связи?
3. Сделайте расчеты по данному способу определения связи, используя формулу в пункте #2.
4. В одном предложении объясните свой ответ на вопрос #3.

ГЛАВА 6. ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ”: ОБЩИЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ И СКОРРЕКТИРОВАННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

После изучения этой главы, студент должен знать:

роль описательных исследований (descriptive studies) в определении проблем и подтверждении гипотез и суть 3 методов формулирования гипотезы:

- метод разностей (*method of difference*)
- метод совпадений (*method of agreement*)
- метод сопутствующих изменений (*method of concomitant variation*)

определение таких показателей как:

- общие показатели (crude rates)
- специальные показатели (specific rates)
- возрастные показатели (age-specific rates)
- показатели с учетом расовых особенностей (race-specific rates)
- скорректированные/стандартизированные показатели (adjusted rates)

После изучения этой главы, студент должен уметь:

- объяснять, как характеристики человека (*person*), места (*place*) и времени (*time*) используются в описательных исследованиях для формулирования гипотез.
- объяснять основные особенности, преимущества и недостатки следующих видов описательных исследований и уметь приводить примеры по каждому из них:
 - сообщение случая (case report)
 - исследование серии случаев (case series)
 - корреляционные исследования (correlational studies)
 - поперечные/одномоментные исследования (cross sectional surveys)
- объяснять, что подразумевается под понятием “корректирование” (стандартизация) (“adjustment” (standardization)), и для чего оно применяется.
- рассчитывать скорректированный/стандартизированный показатель заболевания или смертности с использованием прямого метода стандартизации (direct standardization).

Описательные исследования;

Описательные исследования важны для выявления проблем и подтверждения гипотез, но они не позволяют устанавливать действительные связи, так как не проводится тщательного систематического сравнения групп.

Они применимы для:

- 1) выявления новых проблем со здоровьем
- 2) мониторинга картины заболевания с изменением географических, демографических и временных характеристик. Это важно для распределения ресурсов и планирования образовательных или профилактических программ.
- 3) распространения информации о новых или необычных проблемах со здоровьем
- 4) поиска характеристик заболевания, которые могут указать на этиологию, и, таким образом, описательные исследования помогают сформулировать гипотезу о заболевании

Формулирование гипотезы

Существуют три метода формулирования гипотезы об этиологии заболевания.

1) метод разностей (method of difference): если частота возникновения заболевания отличается в различных условиях, оно может быть вызвано фактором, который в этих условиях отличается.

Пример: рак желудка в Японии и США

2) метод совпадений (method of agreement): если высокая частота возникновения заболевания обнаружена при ряде различных обстоятельств, и можно выявить общий фактор, то общий фактор может быть причиной заболевания.

Пример: СПИД у ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков, тех, кому было сделано переливание крови, и больных гемофилией.

3) метод сопутствующих изменений (method of concomitant variation):

если частота возникновения заболевания варьирует в зависимости от определенного фактора, то этот фактор может быть причиной заболевания.

Пример: различия в возникновении ИБС варьируют в зависимости от уровня потребления сигарет.

Человек, место и время

В рамках описательных исследований ведется поиск закономерностей путем изучения характеристик **человека, места и времени.**

Человек: Люди, у которых есть заболевание, – кто они? Каковы их характеристики?

Возраст является переменной, которая всегда должна учитываться в эпидемиологических исследованиях, и изучение изменения показателя заболевания с возрастом может помочь разобраться в патологических процессах.

- Показатели смертности очень низкие в молодых возрастных группах и одинаковы среди мужчин и женщин.
- Во взрослых возрастных группах показатели смертности резко повышаются и становятся выше среди мужчин.
- Хотя показатель смертности продолжает расти с увеличением возраста, различия по половому признаку начинают сокращаться.
 - хроническое прогрессирующее заболевание?
 - гормональный эффект?

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

- весьма разное распределение по возрастным группам с заметным увеличением в более молодой возрастной группе и явным максимальным уровнем в возрастной группе 15-19 лет
 - сравнение изменений лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта
 - сравнение распределения по возрастным группам при тонзиллите
- Повышают ли каким-л. образом изменения лимфоидной ткани вероятность развития аппендицита?

[источник: W. LaMorte, неопубликованные данные]

Отметьте, что аналогичная картина наблюдается как по расовому, так и по половому признакам, но у мужчин показатели выше, чем у женщин, и у белого населения показатели выше, чем у черного населения. Эти описательные данные заставляют задуматься, имеются ли расовые и половые различия в развитии, созревании или функционировании лимфоидной ткани; это помогает скорректировать и уточнить гипотезу.

Расовые и социально-экономические различия

	<i>Годовые показатели смертности на 100.000 человек в США, 1967г.</i>		Соотношение (цветное/белое население)
Причина	Белое население	Цветное население	
убийство	3,5	32,3	9,2
туберкулез	2,5	9,6	3,8
гипертоническая болезнь с поражением сердца	21,1	68,6	3,3

сахарный диабет	16,6	28,9	1,7
пневмония	26,0	42,4	1,6
несчастные случаи – не ДТП	28,6	43,9	1,5
ДТП	26,5	29,8	1,1
цирроз печени	13,2	19,9	1,5
рак легких	28,9	29,8	1,1
лейкемия	7,4	5,5	0,7
самоубийство	11,3	5,7	0,5

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

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

Если показатель смертности от ТБ был бы в несколько раз выше среди цветного населения, можно ли это отнести на счет генетической предрасположенности или экологических факторов, или, возможно, их сочетания? Какие генетические и экологические различия могут быть тому причиной?

Расовые различия в частоте шунтировании бедренной артерии

- показатели шунтирования бедренной артерии увеличиваются с возрастом
- показатели выше среди мужчин
- среди черного населения показатели выше, чем среди белого населения, но данные отличия являлись результатом социально-

экономических различий и более высокой распространенности курения, диабета и гипертонии среди черного населения

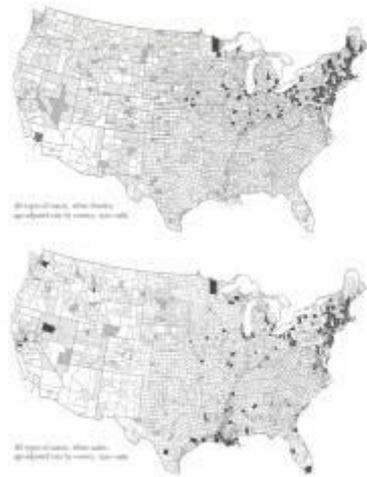
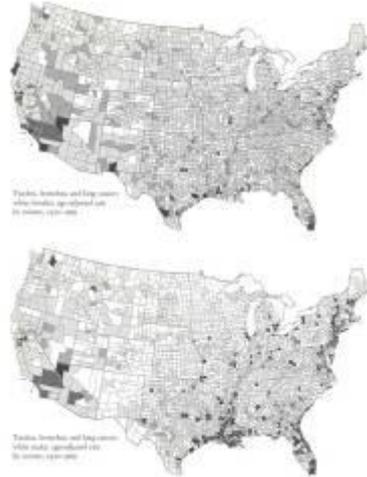
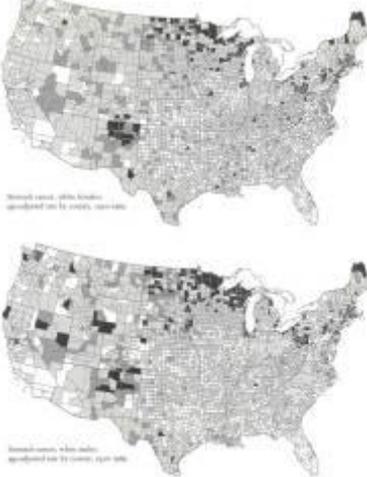
Характеристики человека

- пол
- раса
- социально-экономическое происхождение
- страдает ли ожирением?
- активен физически?
- были ли в роду случаи болезни сердца?
- какой рацион питания?
- каков род занятий?

Место: Где происходят случаи заболевания? Где оно более или менее распространено? Как меняется частота возникновения заболевания в зависимости от географического положения?

- Меняется ли частота возникновения заболевания от страны к стране?
- или от штата к штату?
- или в разных городах или районах?
- Меняется ли она в различных частях большого производственного помещения?

Географические отличия в показателе смертности – На данных картах показаны показатели смертности от рака, темные участки обозначают самые высокие показатели, а белые – показатели ниже среднего общенационального уровня. Показатели женщин представлены сверху, а мужчин – снизу.

Все формы рака	Рак трахеи, бронхов, легких	Рак желудка
		

[карты взяты из TJ Mason et al., *Atlas of Cancer Mortality for U.S. Counties: 1950-1969*, Public Health Service, NIH, 1975]

Все формы рака: Являются ли факторы производства или загрязняющие вещества причиной высоких показателей рака на северо-востоке США и в районе Великих озёр?

Почему возникли необычные места наибольшей распространенности рака в штате Миннесота и некоторых частях штатов Айова и Небраска вдоль реки Миссури?

Чем отличаются эти люди? Есть ли что-то общее у людей в местах наибольшей распространенности рака? Что соотносится с различиями в показателях рака?

На юге США среди мужчин показатели более высокие, чем среди женщин, особенно в штате Луизиана и в районе реки Миссисипи. Возникает вопрос, связано ли это с производственным воздействием. Возможно, это

связано с тем, что мужчины работают с асбестом на судостроительных заводах, или причиной могут быть более высокие показатели курения.

Рак трахеи, бронхов, легких: концентрация в больших городах с пригородами на юге и северо-востоке США.

Рак желудка: места распространения сильно отличаются; много случаев на севере центральной части страны, где живет много людей скандинавского происхождения. Могут ли высокие показатели рака желудка являться результатом потребления ими копченой рыбы?

Различия в показателях рака желудка Японии и США

	<i>Показатель смертности от рака желудка (на 100.000 человек)</i>
Японцы в Японии	58,4
Японские иммигранты в Калифорнии	29,9
Дети японских иммигрантов	11,7
Естественные уроженцы Калифорнии (белые)	8,0

Среди японцев показатели рака желудка выше, чем среди белого населения Калифорнии. Является ли это следствием генетических различий? Или тому причиной рацион питания?

Показатель рака желудка среди японцев сокращается после того, как они переезжают в США, и еще больше уменьшается среди их потомков. Это можно объяснить тем, что как только японцы переезжают в США, они переходят на местный рацион питания, и эта тенденция еще более выражена среди их детей. Существенно ли отличается рацион питания? Может ли

потребление копченой рыбы в больших количествах быть причиной рака желудка?

Карта случаев холеры Джона Сноу

Места, где встречается заболевание, также могут иметь большое значение на местном уровне. Когда Джон Сноу нанес на карту случаи смерти от холеры, он увидел, что они были сконцентрированы в районе водокачки на Брод-стрит. Удивительным в этом исследовании было намерение искать общие характеристики среди тех, у кого было заболевание, и искать отличия среди тех, у кого было заболевание и тех, у кого его не было.

Время: Как показатель заболевания изменился со временем?

- а) Изменилась ли частота возникновения заболевания в течение нескольких десятилетий?
- б) Меняется ли частота возникновения заболевания циклично, в связи со сменой времен года?
- в) Изменилась ли она в течение нескольких дней?

Эффект от закрытия водокачки на Брод-Стрит

- Считается, что Сноу прекратил эпидемию, закрыв водокачку на Брод-Стрит 8 сентября.
- Тем не менее, показатель смертности от холеры уже значительно сократился к моменту закрытия водокачки
- Возвращаясь назад, одним из факторов, способствовавших резкому сокращению числа случаев холеры, было то, что люди покинули тот район.

Годовой показатель смертности от туберкулёза лёгких в Англии и

Уэльсе

- ТБ был одной из самых распространенных причин смертности в США
- многие люди считают, что число случаев ТБ сократилось благодаря достижениям современной медицины.
- тем не менее, смертность от ТБ неуклонно сокращалась с 1850г.
- были ли тому причиной экологические или социальные факторы?

[адаптировано из Kass EH: Infectious diseases and social change. J. Infect. Dis . 123:100-114,1971]

Токсический шок и тампоны “Rely”

Ежемесячные случаи токсического шока

Две временных взаимосвязи навели на мысль об этиологии токсического шока:

- Временная взаимосвязь с менструацией позволила врачам взять мазок на бактериальный посев из влагалища и установить связь между токсическим шоком и использованием определенных марок тампонов.
- Частота случаев токсического шока соотносилась с выходом на рынок тампонов “Rely” и их последующим изъятием с рынка.

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

Изменения частоты возникновения заболевания в течение нескольких лет или десятилетий

Если частота возникновения заболевания или смертность от заболевания меняется со временем, это может быть следствием нескольких факторов:

- 1) Изменений в заболеваемости (incidence) вследствие изменений окружающей среды или образа жизни.

- 2) Вследствие улучшения диагностики может увеличиться число зарегистрированных случаев, хотя заболеваемость может не меняться.
- 3) Изменения в ведении медицинской документации (точности) могут привести к искусственному увеличению или сокращению случаев заболевания
- 4) Более качественное лечение может снизить показатели смертности
- 5) Изменения в возрастной структуре населения могут изменить общий показатель заболевания, даже если показатели отдельных возрастных групп не меняются.

Специальные виды описательных исследований:

A. Сообщение случая (Case Report) и серия случаев (Case Series)

Пневмоцистная пневмония и СПИД: (Серия случаев в 1981г.)

- 1980 –1981гг.: четверо ранее здоровых молодых людей с пневмоцистной пневмонией
- Эта необычная инфекция навела на мысль о возможной болезни, ранее неизвестной.
- в историях болезни не сообщалось о предшествовавшей иммунной недостаточности, но у всех молодых людей была сниженная иммунная реакция
- все 4 мужчин были сексуально активными гомосексуалистами,
- зарегистрирована как серия случаев; авторы предположили, что иммунная дисфункция была вызвана возбудителем инфекции, передаваемым половым путем.

Какие элементы в этом случае были определяющими: человек, место или время?

Приобретенный иммунодефицит у младенца: возможная передача через препараты крови: (Сообщение случая в 1983г.)

- апрель 1983г.: еще не доказано, что СПИД может передаваться через кровь или препараты крови.
- младенец, рожденный с резус-несовместимостью; были необходимы препараты крови от восемнадцати доноров в течение 8 недель
- у него развились рецидивирующие инфекции, кандидоз, сокращение количества Т-клеток
- в семье не было случаев иммунодефицита;
- было установлено, что один из доноров умер от СПИДа

[из Ammann AJ et al: Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *The Lancet*, 1:956-958, 1983]

Оральные контрацептивы и печёночно-клеточный рак?

Был ряд сообщений случаев рака печени у молодых женщин, принимавших оральные контрацептивы. В ходе проведения исследования были установлены связи со всеми учреждениями, регистрирующими случаи рака, которые сотрудничают с Американским колледжем хирургов. Исследователи хотели собрать информацию о как можно большем числе этих редких случаях рака печени на всей территории США.

		Все случаи		Возраст в годах					
				16-25		26-35		36-45	
		#	%	#	%	#	%	#	%
Используй вание ОК	Да	39	31,0	11	28,2	17	43,6	11	28,2
	Нет	26	20,6	7	26,9	4	15,4	15	57,7
	Неизвестно	61	48,4	17	27,9	19	31,1	25	41,0
	Всего	126	100,0	35		40		51	

Какой это был вид исследования, и какие выводы вы сделаете на основе этих данных?

Выводы, которые могли быть сделаны в результате данного исследования, были серьезно ограничены отсутствием группы для сравнения.

Б. Поперечные (одномоментные) исследования (Cross Sectional Surveys)

- Поперечные исследования оценивают наличие заболевания и факторов риска в данный момент времени и предоставляют “фотоснимок” заболеваний и факторов риска в определенной популяции.
 - **Пример:** анкеты о состоянии здоровья, которые вас могут попросить заполнить, когда вы идете к новому врачу, или когда вы оформляетесь на новую работу, или перед поступлением на военную службу.
 - **Пример:** “Поперечное исследование ишемической болезни сердца среди белых мужчин-владельцев ферм в зависимости от профессиональной физической активности”

<i>Поперечное исследование ишемической болезни сердца среди белых мужчин-владельцев ферм в зависимости от профессиональной физической активности</i>			
	<u># объектов исследования</u>	<u># с ИБС</u>	<u>Распространенность</u> (на 1.000 человек)
физически неактивны	89	14	157,2
физически активны	90	3	36
всего	179	17	87

Социальное положение (вместо происхождения)

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

- Обширные поперечные исследования важны для мониторинга состояния здоровья и изменений потребностей популяции в медицинской помощи с течением времени
- Иногда полезны для предположения возможных связей между факторами риска и заболеваниями
- Тем не менее, временная связь между фактором риска и заболеванием неясна.

В. Корреляционные исследования (Correlational Studies): используют данные по всей популяции и сопоставляют частоту возникновения заболевания среди популяции со степенью возможного фактора риска, которому подвержена эта популяция.

- данные обычно легко доступны; следовательно, их можно получить быстро и недорого
- коэффициент корреляции предоставляет способ количественного измерения связи/зависимости
- хорошо подходит для выдвижения гипотез
- ограничение: невозможно установить, что наличие фактора риска действительно связано с заболеванием.

Преимущества корреляционных исследований

1. данные часто уже имеются в наличии; следовательно, их можно получить быстро и недорого.
2. “коэффициент корреляции” (“correlation coefficient”) или величина “ r ” предоставляет способ определения связи между фактором риска и заболеванием.
 - Значение коэффициента корреляции: между +1 и –1.
 - ❖ $r = +1$ означает линейную положительную корреляцию (*positive correlation*), т.е. при увеличении одного показателя, повышается и другой.
 - ❖ $r = -1$ означает линейную отрицательную корреляцию (*negative correlation*), т.е. при увеличении одного показателя, другой сокращается
 - ❖ $r = 0$ означает, что корреляция между двумя показателями отсутствует
 - ❖ промежуточное значение r означает степень связи, например, на графике, на котором представлена корреляция потребления мяса и частоты возникновения рака толстой кишки, показана положительная корреляция, у которой значение “ r ”, возможно, составляет +0,8 или +0,9, что означает сильную, но не линейную, корреляцию между этими двумя фактами. Если бы корреляция составляла +1, все точки на графике образовали бы прямую линию.

Ограничения корреляционных исследований

- 1) показатели являются показателями всей популяции, а не конкретных лиц, поэтому не представляется возможным установить связь между фактором риска и заболеванием, например, не вполне очевидно, что именно у женщин, употреблявших в пищу больше мяса, развился рак толстой кишки.

2) Так как степень подверженности фактору риска представляет собой средний уровень подверженности фактору риска большой группы людей, за корреляционными исследованиями могут быть скрыты более сложные взаимосвязи.

➤ Когда в рамках корреляционного исследования были сопоставлены потребление алкоголя на душу населения и показатели смертности от ишемической болезни сердца в разных странах, была установлена довольно удивительная отрицательная корреляция.

Тем не менее, перспективное когортное исследование, которое определило показатели смертности среди объектов, потреблявших алкоголь согласно данным исследователей, установило J-образную связь. У людей, потреблявших наибольшее количество алкоголя, действительно были самые высокие показатели смертности, у тех, кто потреблял алкоголь в умеренных дозах, были самые низкие показатели смертности, даже ниже, чем у тех, кто потреблял алкоголь в самых малых количествах:

Среднее суточное потребление алкоголя (доз алкоголя в день)	Показатель смертности от ИБС (на 1.000 человек)
<1	80
1	77
2-3	73
4-5	55
6+	155

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

3) наличие корреляции необязательно означает наличие причинной связи, особенно потому, что не представляется возможным принять во внимание вероятные посторонние факторы (confounding).

Пример: мы можем обнаружить сильную корреляцию между средним количеством часов просмотра ТВ (телевидения) и показателем болезни коронарных артерий. Тем не менее, это необязательно означает, что ТВ само по себе является фактором риска возникновения болезни коронарных артерий. Возможен ряд различий между популяциями, у которых высокие показатели времени просмотра ТВ: например, более развитая промышленность, меньше физической нагрузки, более доступные пищевые продукты, подвергшиеся технологической обработке, и насыщенные жиры и т.д. И наоборот, отсутствие корреляции еще не означает отсутствия связи.

Таинственная эпидемия

Это данные о неожиданном случае, который произошел в действительности.

	<i>Взрослые мужчины</i>		<i>Взрослые женщины</i>		<i>Дети</i>		<i>Всего</i>	
	# групп (N)	Показатель смертности (%)	N	Показатель смертности (%)	N	Показатель смертности (%)	N	Показатель смертности (%)
Высокое	173	66,5	144	3,5	5	0,0	322	37,3
Среднее	160	91,9	93	16,1	24	0,0	277	58,5

Низкое	454	87,9	179	45,3	76	71,1	709	75,3
Неизвестно	875	78,4	23	8,7	0	---	898	76,6
Всего	1662	81,0	439	23,5	105	51,4	220 6	68,2

- 1) Опишите эпидемиологические характеристики данного случая.
- 2) На основе описательных характеристик сформулируйте гипотезу относительно этиологии данного случая.

Общие, специальные и скорректированные (стандартизированные) показатели

Смертность от рака в США – 1940г. в сравнении с 1980г.

Предположим, что в 1940г. смертность от рака в США составляла 120 на 100.000 человек, а в 1980г. – 183 на 100.000 человек (на 53% больше).

- ❖ Было ли положение дел действительно хуже в 1980г.?
- ❖ Что если доля пожилых людей в популяции была больше в 1980г.?
- ❖ В действительности, в 1940г. лишь 6,9 % популяции были в возрасте 65 лет или старше, а к 1980г. в возрасте 65 лет или старше было свыше 11% популяции.

Эти показатели (120 на 100.000 человек в 1940г. и 183 на 100.000 человек в 1980г.) являются общими показателями (*crude rates*). Их расчет производится путем деления общего количества случаев рака за определенный период времени на общее число людей в популяции.

Общие показатели (Crude Rates): гипотетические популяции А и Б

Общий показатель – это среднестатистический показатель заболевания, но это также и средневзвешенная величина, и то, как она взвешена, зависит от структуры популяции. Если в популяции А пожилых людей больше, чем в популяции Б, общий показатель смертности популяции А будет выше, так как он взвешен по количеству пожилых людей.

<p>Предположим, что численность популяции А 50.000 человек, и за один года в ней произошло 4.000 смертей от рака, следовательно, общий показатель составляет 800 на 10.000 человек.</p>	<p>В популяции Б 52.000 человек, и за тот же период времени было 5.080 смертей, следовательно, общий показатель смертности от рака составляет 977 на 10.000 человек.</p>
<p>Структура популяции: В популяции А равномерное распределение по возрастным группам, и в каждой из 5 возрастных категорий по 10.000 человек.</p>	<p>Структура популяции: В популяции Б в двух молодых возрастных категориях людей меньше, а в самой пожилой возрастной категории людей больше.</p>

Возрастные показатели (Age-Specific Rates): гипотетические популяции А и Б

Возраст	Популяция А			Популяция Б		
	# смертей	популяция	Показатель/10.000 человек	# смертей	популяция	Показатель/10.000 человек
30-39	400	10.000	400	80	2.000	400
40-49	600	10.000	600	300	5.000	600
50-59	800	10.000	800	800	10.000	800
60-69	1.000	10.000	1.000	1.500	15.000	1.000
70-79	1.200	10.000	1.200	2.400	20.000	1.200
Всего	4.000	50.000	<u>800</u> (общий показатель)	5.080	52.000	<u>977</u> (общий показатель)

Тем не менее, если вы рассчитаете возрастные показатели смертности (age-specific mortality rates) для этих двух популяций, они будут одинаковыми. У популяции Б общий показатель выше, так как он больше взвешен по количеству пожилых людей, которые в действительности подвержены более высокому риску развития рака.

Показатели с учетом категорий (Category-Specific Rates)

Прочие факторы, такие как расовая и половая принадлежность, могут также сделать сравнение общих показателей неприменимым. Например, показатель смертности от болезни сердца среди популяции будет зависеть от ее расовой и половозрастной структуры.

**Показатели с учетом категорий (возраст, пол и раса) по болезни сердца
– население США, 1992г.**

Возраст	Белые	Белые	Черные	Черные
---------	-------	-------	--------	--------

	мужчины	женщины	мужчины	женщины
50-54	215	66	398	203
55-59	368	127	645	346
60-64	600	234	937	525
65-69	932	406	1.295	782
70-74	1.437	728	1.892	1.167
75-79	2.229	1.280	2.517	1.694
80-84	3.692	2.423	3.756	2.838

[измененные данные из *Vital and Health Statistics, Leading causes of death by age, sex, race, and Hispanic origin: United States, 1992*. Series 20: Data on Mortality, U.S. Department of Health and Human Services, DHSS Publication No. (PHS) 96-1857.]

Если мы хотим сопоставить показатели смертности населения США в 1992г. с другой популяцией, например, с населением США в 1950г., нам придется принять во внимание все три фактора, так как они влияют на показатель смертности. Один из способов это сделать – это перечислить показатели с учетом категорий за оба года и сравнить их, ячейку за ячейкой (в таблице).

Корректирование (стандартизация) (Adjustment(Standardization))

Показатели с учетом категорий позволяют сделать вполне удовлетворительное сравнение, но в итоге у вас будет большое количество таблиц и сравнений, например, если вы рассматриваете тенденции показателей смертности за несколько лет, с 1970г. по 1993г., принимая во внимание разницу в возрасте, расовой и половой принадлежности. Альтернативным подходом является расчет скорректированного показателя, который учитывает различия в структуре сравниваемых популяций.

Показатели смертности в штатах Флорида и Аляска

В данной таблице показано, что в штате Флорида показатель смертности намного выше, чем в штате Аляска, но различие в возрастной структуре, вероятно, делает это сравнение неприемлемым.

	<i>Флорида</i>	<i>Аляска</i>
Количество смертей	131.902	2.116
Общая численность популяции	12.340.000	530.000
Общий показатель смертности (на 100.000 человек)	1.069	399

<i>Общие и возрастные показатели смертности в штатах Флорида и Аляска</i>						
<u>Флорида</u>				<u>Аляска</u>		
Возрастная группа	Популяция	% от общего числа	Показатель смертности на 100.000 человек	Популяция	% от общего числа	Показатель смертности на 100.000 человек
<5	850.000	7%	284	60.000	11%	274
5-19	2.280.000	18%	57	130.000	25%	65
20-44	4.410.000	36%	198	240.000	45%	188
45-64	2.600.000	21%	815	80.000	15%	629
>65	2.200.000	18%	4.425	20.000	4%	4.350
Всего	12.340.000	100%	1.069 (общий показатель)	530.000	100%	399 (общий показатель)

В действительности, общие показатели смертности можно рассчитать двумя способами:

А. как $\frac{\text{общее смертей}}{\text{общее население}} = \frac{131.902}{12.340.000}$

$$0.01069 = 1.069 / 100.000 \text{ человек}$$

общая численность популяции 12.340.000

ИЛИ

Б. как сумму (возрастного показателя) x (% популяции в данной возрастной группе), т.е.:

$$(0,07)*(284/100.000) + (0,18)*(57/100.000) + (0,36)*(198/100.000) + (0,21)*(815/100.000) + (0,18)*(4.425/100.000) = 1.069 / 100.000 \text{ человек}$$

[Здесь показано, что, если вы взвесите показатели с учетом категорий по доле населения в каждой группе и затем сложите результаты, у вас получится общий показатель. По этой причине, даже если у двух популяций идентичные показатели с учетом категорий, общие показатели будут отличаться, если структуры популяций разные.]

Существенный вопрос: *“Каким будет сопоставимый показатель смертности в каждом из двух штатов, если обе популяции имеют одинаковую возрастную структуру?”*

Ответ: необходимо взять показатели с учетом категорий по каждому штату и применить их к единой стандартной возрастной структуре. Какую возрастную структуру следует рассматривать? В действительности, это не имеет большого значения, но обычно в качестве стандартной возрастной структуры используется один из нижеследующих пунктов:

- независимый стандарт, например, население США за произвольно выбранный год
- распределение по возрастным группам одной из сравниваемых популяций

- возрастная структура, полученная путем объединения структур популяций, например, получение среднего значения

В основном, стандартизированный по возрасту показатель также является средневзвешенной величиной, но взвешенные значения сравниваемых популяций приведены в соответствие путем использования возрастной структуры в определенной стандартной популяции. Это **прямой метод стандартизации (direct standardization)**.

Расчет скорректированных по возрасту показателей для штатов Флорида и Аляска с применением внешней возрастной структуры

(например, возрастной структуры населения США в 1988г.)

Расчет скорректированных по возрасту показателей для штатов Флорида и Аляска с применением внешней возрастной структуры			
	Показатели смертности с учетом категорий на 100.000 человек		Население США в 1988г. (% от общего числа)
Возрастная группа	Флорида	Аляска	
<5	284	274	18.300.000 (7%)
5-19	57	65	52.900.000 (22%)
20-44	198	188	98.100.000 (40%)
45-64	815	629	46.000.000 (19%)
>65	4.425	4.350	30.400.000 (12%)
Всего	1069	399	245.700.000 (100%)

С применением этого стандарта **скорректированный по возрасту показатель Флориды** будет составлять:

$$(0,07)(284/100.000) + (0,22)(57/100.000) + (0,40)(198/100.000) + (0,19)(815/100.000) + (0,12)(4.425/100.000) = 797,47 / 100.000$$

С применением этого же стандарта, **скорректированный по возрасту показатель Аляски** будет составлять:

$$(0,07) (274/100.000) + (0,22)(65/100.000) + (0,40) (188/100.000) + (0,19) (629/100.000) + (0,12) (4.350/100.000) = 750,19 / 100.000$$

Скорректированные показатели являются гипотетическими показателями смертности, которые были бы действительны для обоих штатов, если бы в каждом из них была бы возрастная структура, как у всего населения США в 1988г. Отметьте, что скорректированные показатели более схожи между собой, чем общие показатели, так как они скорректированы с учетом возрастных различий.

Расчет скорректированных по возрасту показателей с использованием данных о популяции Флориды в качестве стандарта

Вместо использования данных о населении США за 1988г. в качестве стандартной возрастной структуры, можно взять возрастную структуру одной из сравниваемых популяций (например, Флориды).

	<u>Флорида</u>	<u>Аляска</u>
--	----------------	---------------

Возрастная группа	<i>Популяция</i>	<i>% от общего числа</i>	Показатель смертности на 100.000 человек	Популяция	<i>% от общего числа</i>	Показатель смертности на 100.000 человек
<5	850.000	7%	284	60.000	11%	274
5-19	2.280.000	18%	57	130.000	25%	65
20-44	4.410.000	36%	198	240.000	45%	188
45-64	2.600.000	21%	815	80.000	15%	629
>65	2.200.000	18%	4.425	20.000	4%	4.350
Всего	12.340.000	100%	1.069 (общий показатель)	530.000	100%	399 (общий показатель)

С применением возрастной структуры популяции Флориды в качестве стандарта, **скорректированный по возрасту показатель Флориды** составляет:

$$(0,07)(284/100.000) + (0,18)(57/100.000) + (0,36)(198/100.000) + (0,21)(815/100.000) + (0,18)(4.425/100.000) = 1.069 / 100.000$$

[Отметьте, что этот результат совпадает с первоначальным общим показателем, так как используются одни и те же взвешенные значения.]

С применением этого же стандарта [т.е. возрастной структуры Флориды], **скорректированный по возрасту показатель Аляски** составляет:

$$(0,07) (274/100.000) + (0,18)(65/100.000) + (0,36) (188/100.000) + (0,21) (629/100.000) + (0,18) (4.350/100.000) = 1.014 / 100.000$$

Расчет скорректированных по возрасту показателей с использованием усредненной структуры популяций Флориды и Аляски в качестве стандарта

Возраст	<u>Флорида</u>			<u>Аляска</u>			<u>Среднее значение</u>	
	популяция	%	показатель/ 100 К	популяция	%	rate/ 100 К	популяция	%
<5	850.000	7%	284	60.000	11%	274	455.000	7%
5-19	2.280.000	18%	57	130.000	25%	65	1.205.000	19%
20-44	4.410.000	36%	198	240.000	45%	188	2.325.000	36%
45-64	2.600.000	21%	815	80.000	15%	629	1.340.000	21%
>65	2.200.000	18%	4.425	20.000	4%	4.350	1.110.000	17%
Всего	12.340.000	100%	1.069	530.000	100%	399	6.435.000	100%

С применением усредненной возрастной структуры в качестве стандарта, **скорректированный по возрасту показатель Флориды** составляет:

$$(0,07)(284/100.000) + (0,19)(57/100.000) + (0,36)(198/100.000) + (0,21)(815/100.000) + (0,17)(4.425/100.000) = 1,025 / 100,000$$

С применением этого же стандарта [т.е. усредненной возрастной структуры], **скорректированный по возрасту показатель Аляски** составляет:

$$(0,07) (274/100.000) + (0,19)(65/100.000) + (0,36) (188/100.000) + (0,21) (629/100.000) + (0,17) (4.350/100.000) = 971 / 100.000$$

Прямой метод стандартизации (Direct Standardization)

- Предоставляет сводный показатель, устраняющий нежелательные последствия различий в возрастной структуре популяций.
- Тем не менее, скорректированные показатели не являются действительными.
- Подходит только для сравнения.

Важность понимания скорректированных по возрасту показателей

Для многих аспектов общественного здравоохранения большое значение имеет сравнение показателей заболевания среди двух или более популяций, но могут возникнуть различия в возрастных структурах популяций, искажающие сравнение. В подобной ситуации часто рассматриваются скорректированные, или стандартизированные, показатели.

Пример: показатели смертности за определенный период времени среди белых и черных мужчин и женщин. Сравниваются разные популяции – население штата Массачусетс за 1970г., '75г., '80г., '85г., '90г., и '93г. Поскольку возрастная структура популяции обычно меняется со временем, а возраст явно влияет на вероятность смертельного исхода в результате болезни сердца, авторы рассчитали скорректированные по возрасту показатели, воспользовавшись данными о населении США за 1940г. в качестве стандарта.

Это понять намного легче, чем набор из 6 таблиц, каждая из которых выглядит следующим образом:

<i>Показатели с учетом категорий (возраст, пол и раса) по болезни сердца</i>				
<i>– население США, 1992г.</i>				
Возраст	Белые мужчины	Белые женщины	Черные мужчины	Черные женщины
50-54	215	66	398	203
55-59	368	127	645	346
60-64	600	234	937	525
65-69	932	406	1.295	782
70-74	1.437	728	1.892	1.167
75-79	2.229	1.280	2.517	1.694

80-84	3.692	2.423	3.756	2.838
-------	-------	-------	-------	-------

Упражнение по практическому применению показателям заболевания

Описательные исследования и общие, специальные и скорректированные показатели заболевания

А.

1. В таблице ниже представлены данные по гриппу в городе А. Таблица не закончена, но все ячейки можно заполнить на основе предоставленной информации.

1	2	3	4	5
Возрастная группа	# новых случаев гриппа/в год	Численность популяции	% популяции	Показатель гриппа на 1.000 человек/в год
Молодые	8		40%	
Пожилые	420		60%	
Всего		10.000	100%	

а) Заполните таблицу. Каков общий показатель гриппа на 1.000 человек в год в городе А?

б) Каковы возрастные показатели гриппа?

2. Так как общий показатель заболевания представляет собой средневзвешенную величину, его также можно рассчитать, используя лишь информацию, представленную в колонках 4 и 5. Покажите, как вы это сделаете.

3. В данной таблице представлены данные по трем городам: город А, город Б и город В.

Возрастная группа	% популяции				Показатель гриппа на 1.000 человек/в год		
	город А	город Б	город В		город А	город Б	город В
молодые	40%	50%	80%		2	10	30
пожилые	60%	50%	20%		70	110	5

а) Каков общий показатель гриппа в городе Б?

б) Каков общий показатель гриппа в городе В?

4. Предположим, что возрастная структура населения штата Массачусетс выглядит следующим образом:

молодые 60%

пожилые 40%

Используя возрастную структуру штата Массачусетс в качестве стандарта, рассчитайте сводный, скорректированный по возрасту, показатель гриппа для каждого города.

Б. Вы читаете статью о международных показателях болезни сердца, и вы знаете, что возраст является серьезным фактором риска развития болезни сердца. В таблице ниже показано гипотетическое распределение по возрастным группам и возрастные показатели болезни сердца для Индии и США. В крайней правой колонке показано распределение по возрастным группам во всем мире.

Возрастная группа	% популяции в возрастной группе		Показатель болезни сердца на 1.000 человек в год		Распределение по возрастным группам в мире
	Индия	США	Индия	США	
<30	60%	30%	50	75	50%
30-55	30%	40%	80	150	30%
>55	10%	30%	120	400	20%

1. Рассчитайте общий показатель болезни сердца для Индии и США.
2. Выводы в статье основаны на сравнении общих показателей болезни сердца в Индии и США. Уместно ли это? Почему да, или почему нет?
3. Рассчитайте сводный, скорректированный по возрасту, показатель болезни сердца для каждой страны. Используйте распределение по возрастным группам во всем мире в качестве стандарта.
4. Основываясь на вашем ответе на вопрос 3, можете ли вы сказать, что различие в распределении по возрастным группам между Индией и США объясняет все различия в общих показателях между двумя странами?

В.

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

ГЛАВА 7. КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

После изучения этой главы, студент должен знать:

определение понятию “когортное исследование” (“cohort study”) и объяснять его основные особенности. Давать определение и проводить различия между:

- перспективным когортным исследованием (prospective cohort study)
- ретроспективным когортным исследованием (retrospective cohort study)
- исследованием в обоих направлениях (ретроспективном и перспективном) (ambidirectional study)

После изучения этой главы, студент должен уметь:

объяснять различия между следующими видами контрольных групп:

- внутренняя контрольная группа (internal control group).
- логическая контрольная группа (logical control group)
- внешняя контрольная группа (external control group)

объяснять, какие потенциальные проблемы могут возникнуть при применении группы внешней контрольной группы.

Объяснять:

- "эффект здорового работника" ("healthy worker effect").
- "систематическая ошибка в классификации" ("misclassification bias") и приводить соответствующие примеры.
- различия между случайной и неслучайной ошибкой в классификации (random and non-random misclassification).
- "выпадение из исследования" ("loss to follow-up")

Под риском обычно понимают вероятность какого-то неблагоприятного события. В этой главе термин "риск" используется в более узком смысле - как вероятность того, что у лиц, подвергшихся влиянию некоторых факторов ("факторов риска"), возникнет определенное заболевание.

Практически каждого человека волнует, насколько велик риск возникновения у него того или иного заболевания. Эта озабоченность обуславливает появление множества популярных книг и газетных статей о риске развития рака молочной железы при воздействии токсичных

химических веществ, риске заражения СПИДом при переливании крови или риске развития рака предстательной железы после операции вазэктомии, а также о путях снижения риска этих и других заболеваний.

В этой **главе** описываются методы оценки риска по соотношению между воздействием возможных факторов и последующей заболеваемостью. Здесь также обсуждаются некоторые способы сравнения рисков, которым подвергаются отдельные индивидуумы и популяции.

Факторы риска

Факторами риска (risk factors) называются особенности организма или внешние воздействия, приводящие к увеличению риска возникновения заболевания. Некоторые факторы риска — наследственные. Например, у носителей гаплотипа HLA-B27 значительно повышен риск заболевания спондилоартритом. Работа по программе "Геном человека" позволила идентифицировать ряд других заболеваний со специфическими генами в качестве факторов риска: в частности, рак толстой кишки, остеопороз, боковой амиотрофический склероз. Другие факторы риска, такие как возбудители инфекций, фармакологические препараты и токсины, находятся в окружающей среде. Некоторые факторы являются частью социального окружения. Показано, например, что эмоциональная нагрузка в связи с утратой супруга, изменениями повседневной жизни или скученностью проживания повышают частоту заболеваний, причем не только психических, но и соматических. Некоторые из наиболее значимых факторов риска относятся к сфере поведения человека: курение, избыточное потребление алкоголя, пренебрежение ремнями безопасности при езде на автомобиле, беспорядочная половая жизнь.

Воздействие факторов риска всегда предшествует развитию заболевания. Воздействие может быть однократным, например, облучение населения при аварии на атомной станции. Чаще контакт с факторами риска, вызывающими хронические заболевания, происходит в течение некоторого

периода времени (курение, артериальная гипертензия, беспорядочные половые связи, инсоляция).

Существует несколько способов описания воздействия факторов риска: наличие факта воздействия, действующая доза, максимальная доза, общая накопленная доза, продолжительность воздействия в годах, время, прошедшее после первого контакта с фактором риска и т.д. . Несмотря на то что многие из этих количественных показателей могут быть вычислены один из другого, некоторые из них демонстрируют связь между дозой и эффектом, в то время как для других эта связь отсутствует.

Так, общая накопленная доза солнечной радиации является фактором риска развития немеланомного рака кожи, а сильные солнечные ожоги больше предрасполагают к развитию меланомы. Выбор адекватного показателя интенсивности воздействия фактора риска обычно основывается на полном знании биологических эффектов воздействия и патогенеза болезни.

Выявление факторов риска

Если некоторое воздействие быстро и с высокой вероятностью приводит к развитию определенного заболевания, то нетрудно догадаться, что это воздействие является фактором риска для данного заболевания. В частности, оценка причин таких состояний, как ветряная оспа, солнечный ожог или передозировка аспирина не составляет труда, поскольку соответствующие заболевания следуют относительно быстро за воздействием очевидных факторов риска. Однако заболеваемость и смертность в большей степени обусловлены хроническими болезнями, для которых связь между воздействием фактора риска и развитием заболевания носит не столь явный характер. Поэтому врач, каким бы проницательным он ни был, не может оценить риск на основании своей личной практики. Почему?

Продолжительный латентный период

Многие болезни имеют продолжительный латентный период, т.е. период между воздействием фактора риска и первыми проявлениями патологии. Это, в частности, справедливо для некоторых видов злокачественных новообразований, таких как рак щитовидной железы у взрослых после лучевой терапии по поводу тонзиллита в детстве. Когда заболевание возникает через много лет после воздействия, исходный фактор риска может быть просто забыт и связь между ним и заболеванием останется невыявленной.

Высокая распространенность факторов риска

Многие факторы риска, такие как курение или потребление пищи с высоким содержанием холестерина и насыщенных жиров настолько распространены в нашем обществе, что в течение многих лет не казались опасными. Только при сравнении заболеваемости людей с этими факторами риска и без них или путем исследования особых подгрупп, например мормонов (которые не курят) или вегетарианцев (которые потребляют пищу с низким содержанием холестерина), удалось понять значимость этих факторов риска.

Низкая заболеваемость

Многие заболевания, которые считаются "обычными", на самом деле довольно редки. Так, хотя рак легких составляет наиболее частую причину смерти от онкологических заболеваний среди американцев, заболеваемость раком этой локализации даже среди заядлых курильщиков ниже чем 2 на 1000 в год. В жизни врача общей практики могут пройти годы между выявлением двух новых случаев рака легкого. Относительно таких редких событий врачу трудно делать какие-либо выводы.

Низкий риск

Если при воздействии некоего фактора риска вероятность развития заболевания низкая, то необходимо наблюдать большое число людей, чтобы выявить различия заболеваемости у лиц, подвергавшихся и не

подвергавшихся воздействию этого фактора. Это справедливо, даже если фактор риска и заболевание встречаются относительно часто. Например, до сих пор нет твердой уверенности в том, повышается ли риск развития рака молочной железы вследствие применения пероральных контрацептивов, поскольку по всем имеющимся оценкам риск этот очень мал и может быть вообще результатом систематической или случайной ошибки. Наоборот, не вызывает сомнений, что вирус гепатита В является фактором риска развития печеночно-клеточного рака, поскольку инфицированные вирусом гепатита В заболевают раком печени в сотни раз чаще, чем те, кто не является носителем этого вируса.

Высокая распространенность заболевания

Если заболевание распространенное (болезни сердца, злокачественные новообразования или инсульт) и для него уже установлен ряд факторов риска, то бывает трудно отличить новый фактор от известных. Например, синдром внезапной смерти - достаточно распространенная причина летального исхода у взрослых. Часто внезапная смерть связана, по видимому, с ишемической болезнью сердца. Однако не исключены и другие важные причины, пока не распознанные вследствие того, что для большинства случаев существует подходящее объяснение.

С другой стороны, редкие заболевания и необычные клинические события побуждают к усилиям по раскрытию их причин. СПИД был настолько необычным синдромом, что появление всего нескольких случаев заставило искать новый возбудитель (как оказалось, ретровирус). Аналогичным образом врачи быстро обратили внимание на появление нескольких случаев рака влагалища — весьма редкого заболевания. Были проведены тщательные исследования и найдено объяснение - матери пациенток применяли во время беременности диэтилстильбэстрол.

Множественные причины и эффекты

Обычно тесная однозначная связь между фактором риска и конкретным заболеванием отсутствует. В качестве примера на **рис. 5.1** представлено соотношение между артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью. У некоторых людей с АГ развивается сердечная недостаточность, а у других этого не происходит. Кроме того, сердечная недостаточность возникает и у многих людей без АГ, поскольку существуют иные причинные факторы. К тому же связь затуманивается тем обстоятельством, что АГ способствует развитию разных заболеваний, а не только сердечной недостаточности. Таким образом, хотя у пациентов с АГ сердечная недостаточность наблюдается примерно в 3 раза чаще, чем у лиц без нее (причем в подобных случаях АГ признается ведущей причиной этого заболевания), врачи не были уверены в наличии такой связи вплоть до 70-х годов нашего столетия, когда, наконец, после тщательного многолетнего исследования больших групп людей появились данные, внушающие доверие.

В силу всех этих обстоятельств, основываясь на личном опыте, врач вряд ли в состоянии доказать связь между воздействием фактора риска и заболеванием, хотя может подозревать ее наличие. Для того чтобы получить точную информацию, врач должен обратиться к медицинской литературе, прежде всего к исследованиям, которые тщательно спланированы и включают большое число пациентов.

Рис. 5.1. Соотношение между факторами риска и заболеванием: артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность. АГ вызывает развитие многих болезней, включая сердечную недостаточность, а сердечная недостаточность имеет разные причины, в том числе и АГ



Прогнозирование

Знание факторов риска используется прежде всего для прогнозирования заболевания. В самом деле, уже по определению факторы риска предсказывают некоторые будущие события. Наиболее полную информацию для прогнозирования болезни у индивидуума можно получить, обобщив фактический материал, полученный при изучении большого числа людей со сходным фактором риска. Качество таких прогнозов зависит от сходства между пациентами, на изучении которых основан прогноз, и индивидуумом, для которого прогноз строится.

Важно иметь в виду, что присутствие даже очень сильного фактора риска еще не означает, что человек обязательно заболеет. Например, исследования показали, что у заядлого курильщика риск развития рака легкого в 20 раз выше, чем у некурящего, и тем не менее его шансы заболеть раком легкого в течение ближайших 10 лет составляют 1 на 100.

Существует принципиальное несоответствие между заболеваемостью в популяции и шансом заболеть у индивидуума. Естественно, что и больные, и врачи хотели бы иметь как можно более точный ответ на вопрос о вероятности развития болезни в будущем. Их не устраивает оценка вероятности в виде шанса заболеть раком легкого или инсультом в течение ближайших 5 лет. В конце концов через 5 лет у любого человека данное заболевание либо разовьется, либо нет. Так что в некотором смысле усреднение всегда дает ошибочный результат, поскольку усредняемые понятия относятся к разным категориям: с одной стороны - вероятность события, а с другой - наличие или отсутствие болезни. Однако оценка вероятности может направлять процесс клинического решения. Даже если прогноз ошибочен на уровне индивидуума, он обычно оказывается справедливым для множества аналогичных пациентов.

Причина

Хотя предсказать заболевание по наличию тех или иных факторов риска можно, они не всегда служат его причиной. Фактор риска может оказаться косвенным маркером исхода благодаря связи с одним или несколькими причинными факторами, т.е. он может лишь находиться под влиянием причинного фактора. Например, недостаточный культурный уровень матери - это фактор риска рождения младенца с низкой массой тела. Вместе с тем с культурным уровнем матери связаны и более прямые причины низкой массы тела новорожденного - неправильный образ жизни и плохое питание в период беременности, курение и т.д. Фактор риска, не являющийся причиной заболевания, называется маркером, поскольку он служит "меткой" (marker) повышенной вероятности развития заболевания. Несмотря на то, что фактор риска не причина, это не исключает его значимости для прогнозирования вероятности развития заболевания. Однако из этого не следует, что при устранении самого фактора исчезает связанный с ним повышенный риск. Например, как отмечалось в главе 1, папилломавирус человека - это фактор риска развития рака шейки матки; вместе с тем в развитии рака шейки матки роль других заболеваний, передающихся половым путем, таких как генитальный герпес или хламидиоз, остается не столь ясной. У больных с этой формой рака повышен уровень антител к перечисленным вирусам, однако эти факторы могут быть маркерами риска развития рака, а не его причиной. Если это так, то лечение этих инфекций не обязательно предотвратит развитие рака шейки матки. С другой стороны, упорядочение половой жизни послужит мерой профилактики как приобретения причинного фактора для развития рака шейки матки, так и других инфекций, передающихся половым путем.

Диагностика

Знание риска может использоваться в диагностическом процессе, поскольку наличие фактора риска увеличивает вероятность заболевания, а это один из способов повышения прогностической ценности диагностического теста.

Однако для каждого пациента в отдельности факторы риска обычно не считаются такими надежными прогностическими показателями развития заболевания, как ранние клинические признаки:

"Развитие серьезного заболевания точнее всего можно предсказать на основании начальных симптомов. Обнаруженное сегодня снижение **легочной** вентиляции позволяет с уверенностью предсказать его дальнейшее снижение в будущем, а выявленное повышение артериального давления дает повод утверждать, что в дальнейшем оно будет еще выше. Ранние клинические проявления стенокардии позволяют прогнозировать развитие в будущем летального исхода лучше, чем все традиционные факторы риска".

Знание факторов риска может использоваться наиболее эффективно, если этот риск высок и если, кроме того, имеются клинические признаки, увеличивающие вероятность заболевания. Например, возраст и пол - относительно значимые факторы риска развития ИБС, но распространенность заболевания среди пожилых мужчин, т.е. в группе наиболее высокого риска, составляет лишь 12%. Если же при оценке распространенности учитывается и клиническая картина *— наличие и характер болей в грудной клетке, а также результаты ЭКГ-пробы с физической нагрузкой, то вероятность ИБС возрастает до 99% [4].

Информация об отсутствии фактора риска может быть использована для исключения диагноза, особенно если этот фактор определяет развитие заболевания. Так, при дифференциальной диагностике опухоли плевры у больного, работавшего на асбестовом производстве, разумно предположить

мезотелиому, однако возникновение ее маловероятно, если больной никогда не имел контакта с асбестом.

Знание факторов риска используется также для формирования групп повышенного риска с целью повышения эффективности программ скрининга.

Профилактика

Если фактор риска является к тому же причиной болезни, то его устранение можно использовать в качестве профилактической меры, независимо от того, известен или нет патогенез заболевания. Иллюстрацией служат некоторые классические примеры из истории эпидемиологии. Так, еще до того как был идентифицирован возбудитель, Сноу заметил, что холерой чаще заболевают люди, употребляющие воду из определенных источников, и предотвратил эпидемию, перекрыв эти источники. В наше время, прежде чем был открыт вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), удалось выявить, что наличие многих партнеров у мужчин-гомосексуалистов служит фактором риска заболевания СПИДом. Концепция причины болезни и взаимоотношение причины и профилактики обсуждаются в **главе 11**.

Исследования риска

Лучшим способом выяснить, действительно ли воздействие потенциального фактора риска увеличивает вероятность заболевания, был бы эксперимент. Для этого лиц, не имеющих в данный момент изучаемой болезни, нужно объединить в группы с одинаковой предрасположенностью к этой болезни. Затем одну группу пришлось бы подвергнуть воздействию определенного фактора риска, а другая служила бы контролем. Во всех других отношениях две группы должны быть в одинаковых условиях. Различие в заболеваемости между этими двумя группами можно было бы отнести на счет фактора риска.

К сожалению, воздействие большинства факторов риска на человека нельзя изучать с помощью *экспериментальных: исследований*, когда исследователь

определяет, кого подвергать воздействию. Назовем некоторые вопросы, касающиеся оценки риска, которые занимают ученых-медиков сегодня. Насколько повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний у людей с пониженной физической активностью, которые во всех других отношениях не отличаются от активных людей? Вызывают ли радиотелефоны развитие опухолей мозга? Увеличивает ли прием алкоголя риск развития рака молочной железы? Для того чтобы ответить на подобные вопросы, необходим эксперимент, провести который, однако, невозможно. Во-первых, он продолжался бы десятилетия. Во-вторых, неэтично подвергать группу людей воздействию возможного фактора риска. Наконец, большинство людей не захотят, чтобы их диета и поведение в течение длительного времени определялись посторонними лицами. Следовательно, для изучения риска необходимы более щадящие методы.

Клинические исследования, в которых исследователь собирает данные путем простого наблюдения событий в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно, называются *обсервационными исследованиями* (observational studies). Таково большинство исследований риска; сюда относятся *когортные исследования* (cohort studies), о которых речь пойдет далее, и *исследования случай-контроль* (case control studies), рассматриваемые в главе 10.

Когорты

Термин "*когорта*" (cohort) означает группу лиц, изначально объединенных каким-либо общим признаком и наблюдаемых в течение определенного периода времени, чтобы проследить, что с ними произойдет в дальнейшем. Если нужно получить достоверную информацию о риске, то, независимо от способа формирования когорты, наблюдение за ней должно проводиться с соблюдением следующих двух условий.

Во-первых, когорты должны наблюдаться в течение срока, превышающего продолжительность естественного течения изучаемого

заболевания. Это необходимо для того чтобы дать риску возможность проявиться. Если мы хотим выяснить, приводит ли облучение области шеи в детстве к возникновению рака щитовидной железы, то пятилетнее проспективное наблюдение вряд ли позволит проверить гипотезу о связи между раком щитовидной железы и облучением, поскольку обычно период между этим воздействием и проявлением заболевания гораздо продолжительнее.

Во-вторых, все лица, включенные в когорту, должны прослеживаться в течение всего периода наблюдения. Поскольку сам факт выбывания людей из исследования и причины такого выбывания влияют на результат, информация, полученная на неполной когорте, может исказить истинное положение вещей.

Когортные исследования:

Определение: основной характеристикой когортного исследования является то, что оно начинается с двух или более групп лиц, у которых нет заболевания, и которые отличаются по степени подверженности фактору риска (например, подвержены или не подвержены): затем можно сравнить заболеваемость/частоту новых случаев (incidence) в этих группах.

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

Пример исследования в обоих направлениях: в рамках исследования операции ВВС США “Ranch Hand” рассматривались последствия применения диоксина (“оранжевого реактива”). Было проведено исследование, в ходе которого было проведено сравнение:

- 1.264 пилотов, подверженных воздействию диоксина во Вьетнаме
- 1.264 человек, перевозивших грузы по воздуху в Юго-восточной Азии в тот же период времени
- Некоторые проблемы, которые предположительно были вызваны “оранжевым реактивом”, появились вскоре после воздействия (например, кожная сыпь). Их решали путем ретроспективного рассмотрения когорты, чтобы определить, не было ли у пилотов, подвергавшихся воздействию, больше проблем, чем у контрольной группы.
- Другие проблемы (например, бесплодие и рак) могли не проявляться в течение определенного времени после воздействия. Следовательно, за когортой велось наблюдение проспективно, чтобы установить, не было ли в ней больше новых случаев данных заболеваний.

Пример ретроспективного когортного исследования: попутная аппендэктомия и риск развития раневой инфекции

- **ретроспективное когортное исследование:** сначала была определена когорта, и было установлено, была ли сделана пациенту аппендэктомия, и затем было определено, у кого из пациентов впоследствии развилась раневая инфекция.
- Относительный риск = $5,3/1,3 = 4,2$
т.е. риск развития раневой инфекции у тех, кто перенес попутную аппендэктомию, в 4,2 раза превышал аналогичный риск у тех, кому не делали аппендэктомию.
- Добавочный риск = $5,3/100 - 1,3/100 =$
4 на 100 человек, перенесших
попутную аппендэктомию

Пример проспективного когортного исследования: связь между ожирением и болезнью сердца в рамках Исследования здоровья медицинских сестер (Nurse's Health Study)

- распределение женщин по группам в зависимости от индекса массы тела
- наблюдение за ними для оценки степени риска в каждой группе
- сравнение заболеваемости/частоты новых случаев инфаркта миокарда с использованием группы женщин с наименьшей массой тела в качестве контрольной
- расчет относительного риска

Преимущества когортного исследования:

Данный вид исследований имеет ряд преимуществ при проверке связей.

- Так как ни у одного объекта исследования не было заболевания в момент определения степени их подверженности фактору риска, становится яснее временная связь между фактором риска и заболеванием.
- Можно рассчитать частоту новых случаев заболевания в каждой группе, таким образом, можно определить:
 - абсолютный риск (absolute risk)
 - относительный риск (relative risk)
 - добавочный риск (attributable risk)
- Когортное исследование хорошо подходит для оценки последствий воздействия редких или необычных факторов риска, например,
 - а) воздействие токсичных химикатов (“оранжевый реактив”)
 - б) неблагоприятное воздействие лекарственных средств (талидомид)
 - в) необычное воздействие в связи с характером работы (асбест)
- Когортное исследование также позволяет рассмотреть множественные последствия одного фактора риска

Отбор группы, подверженной действию фактора

1) Для распространенных факторов риска (например, курение, ожирение) сформируйте одну большую когорту из представителей:

- населения/популяции в целом (general population) [Фремингемское кардиологическое исследование (Framingham Heart Study)]
- определенных групп населения/популяции (subset of general population), например, медсестер или врачей, так как они предоставляют достоверную информацию и за ними легче вести наблюдение.

2) Для необычного фактора риска используйте особую когорту, подверженную воздействию (special exposure cohort), например,

- солдаты, подвергавшиеся воздействию “оранжевого реактива” во Вьетнаме
- люди, пережившие атомную бомбардировку Хиросимы

Отбор группы сравнения

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

Для когортных исследований могут использоваться 3 вида контрольных групп:

- В рамках Исследования здоровья медицинских сестер когорты была поделена на 5 групп по весу в зависимости от индекса массы тела, и были сопоставлены их показатели сердечно-сосудистых заболеваний. Группы женщин с наименьшим весом использовались в качестве внутренней контрольной группы.
- В рамках исследования операции ВВС США “Ranch Hand” пилоты, перевозившие грузы, использовались в качестве логической контрольной группы для пилотов, подверженных воздействию “оранжевого реактива”.
- В рамках исследования показателей смертности среди работников резиновой промышленности жители США того же возраста использовались в качестве внешней контрольной группы
- **проблема с внешними контрольными группами:** они могут отличаться от группы, подверженной воздействию, и эти отличия могут повлиять на вероятность возникновения заболевания в этих группах.
 - Некоторая часть населения могла подвергаться воздействию.
 - Население в целом включает пожилых людей и людей, неспособных работать по причине болезни или нетрудоспособности. Занятые работники обычно более здоровые, чем население в целом (“**эффект**”

здорового работника”), а показатели заболеваемости и смертности обычно выше среди населения в целом, чем среди занятого населения.

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

Пример: исследование ожирения и болезни сердца среди женщин, в котором оценка фактора риска проводилась путем анкетирования.

- Женщины могли приблизительно определить свой вес.
- Они могли ошибаться насчет наличия у них гипертонии или гиперхолестеринемии или даже инфаркта

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

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

2) Неслучайная ошибка в классификации (Non-random misclassification): происходит *если информация более точная в одной из групп*. Последствия этого могут быть различными: завышение оценки, недооценка, или точная оценка действительной связи.

- Например, если вы более тщательно отслеживали и подтверждали наличие инфарктов среди наиболее тучных пациентов, относительный риск в тучной группе будет завышен.
- Если вы более тщательно отслеживали и подтверждали наличие инфарктов среди пациентов с наименьшей массой тела, относительный риск развития инфаркта миокарда в тучной группе будет занижен.

Систематическая ошибка вследствие выпадения из исследования (Loss to Follow Up): В больших когортных исследованиях некоторые объекты будут потеряны, и может возникнуть систематическая ошибка, если количество выпавших из исследования отличается в изучаемых группах.

Пример: предположим, что в рамках когортного исследования рассматривалось использование оральных контрацептивов и риск развития тромбоза. Предположим, тромбоз развился у 20/10.000 лиц, использовавших ОК, и только у 10/10.000 лиц из контрольной группы, т.е. риск для тех, кто использует ОК, в действительности выше в 2 раза.

- Если у 12 из 20 объектов исследования, у которых развился тромбоз в группе, пользовавшейся ОК, выпадут из исследования, а в контрольной группе из исследования выпадут только два объекта с тромбозом, из-за разницы в количестве выпавших из исследования объектов будет казаться, что показатели тромбоза были одинаковыми, и оценка риска окажется ошибочной.
- Наилучшей стратегией является сведение к минимуму числа выпавших из исследования объектов.

Последствия отказа от участия (Nonparticipation)

Довольно часто некоторые лица, приглашенные в качестве объектов перспективного когортного исследования, отказываются в нем участвовать. Это не приводит к ошибке, но может ограничить генерализуемость (возможность распространения) выводов.

Пример: Предположим, вы хотели исследовать связь между курением и риском развития инфаркта. Вы приглашаете 100.000 человек участвовать в исследовании, 25% из них курильщики. Только 50.000 человек соглашаются участвовать. Среди тех, кто соглашается, лишь 20% курильщиков, а среди тех, кто отказался, 30% курильщиков.

Последствия отказа от участия: Частота курения среди объектов исследования не является типичной/репрезентативной для распространенности курения среди населения в целом. Тем не менее, вы все же можете поделить свою когорту из 50.000 человек на курильщиков и некурящих и сравнить их в отношении частоты новых случаев инфаркта миокарда.

Если вы обнаружите связь, низкая первоначальная доля участия не окажет влияния на достоверность данного результата.

Тем не менее, результаты могут не быть генерализуемыми (*generalizable*). Может быть спорным то, что полученный вами результат непременно указывает на взаимосвязь среди тех, кто отказался участвовать, так как их характеристики так или иначе отличаются.

Основные вопросы при интерпретации результатов когортного исследования

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

Резюме: Преимущества когортного исследования

- 1) проясняет временные связи между факторами риска и заболеванием.

- 2) позволяет рассчитать частоту новых случаев/заболеваемость, относительный риск и добавочный риск
- 3) хорошо подходит для рассмотрения редких видов воздействий или необычных факторов риска
- 4) позволяет оценить множественные последствия одного фактора риска

Недостатки/ограничения когортного исследования

- 1) может потребоваться наблюдение за большим количеством объектов исследования в течение длительного времени
- 2) может быть очень дорогим и продолжительным
- 3) не очень хорошо подходит для изучения редких заболеваний
- 4) не очень хорошо подходит для изучения заболеваний с длительным латентным периодом
- 5) могут возникать ошибки в связи с выпадением из исследования

Когортные исследования

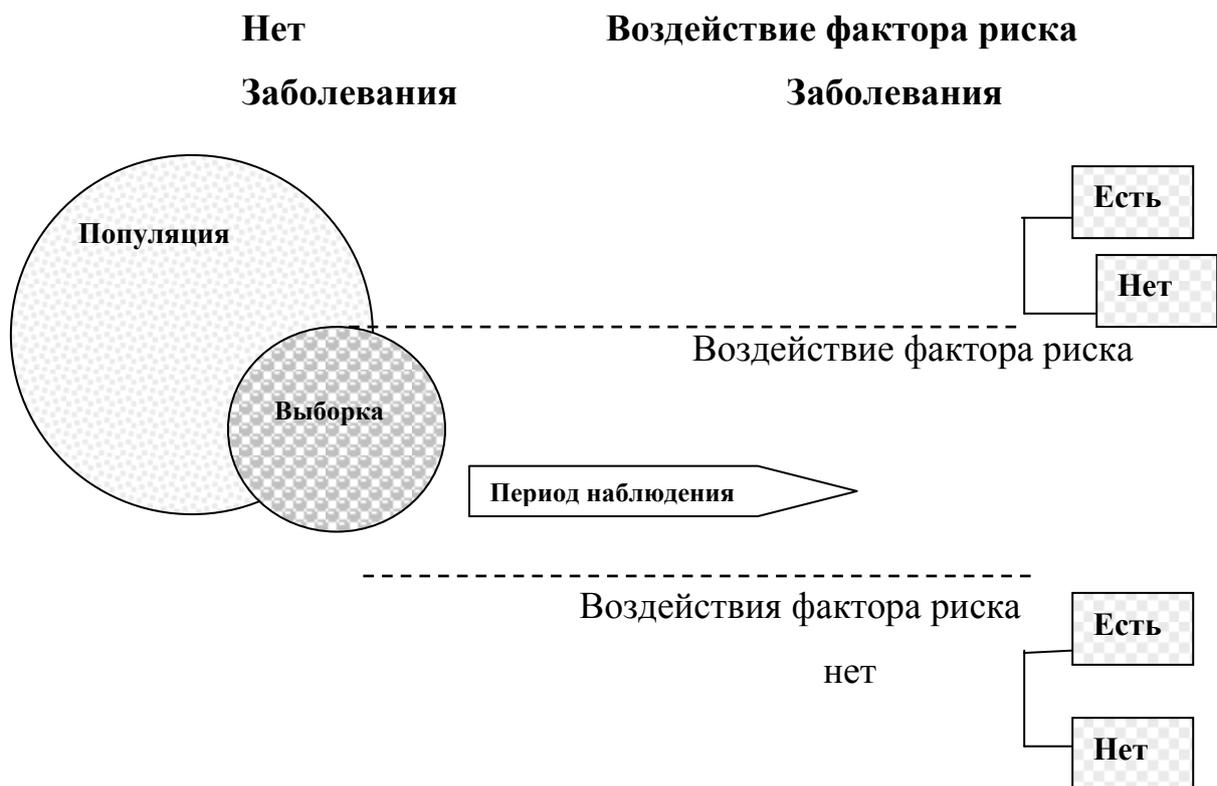
При проведении когортного исследования формируется группа (когорты), в которую включаются лица, у которых отсутствует изучаемое заболевание, но у которых оно может появиться в дальнейшем (рис. 5.2). (Например, в исследовании факторов риска развития рака эндометрия все включенные в когорту женщины не должны иметь болезней матки.) Лица, включенные в когорту, классифицируются по характеристикам (потенциальным факторам риска), которые могут влиять на исход. Затем эту когорту наблюдают в течение определенного периода, чтобы установить, у кого из ее участников возникнет изучаемый исход. При этом есть возможность выявить, какие из изучаемых факторов риска связаны с последующими исходами. Когортные исследования называют также *продольными* (longitudinal) — подчеркивается, что пациенты прослеживаются во времени, или *проспективными* (prospective) — имеется в виду, что группа сформирована в настоящее время и прослежена в

будущем, или *исследованиями заболеваемости* (incidence) - обращено внимание на то, что основным способом оценки является регистрация новых случаев заболевания в течение определенного срока.

Опишем в качестве примера классическое когортное исследование, которое внесло важнейший вклад в понимание этиологии сердечно-сосудистых заболеваний.

Пример. Фремингемское исследование было начато в 1949 г. для определения факторов, связанных с повышенным риском развития ИБС. Репрезентативная выборка общей численностью 5209 мужчин и женщин в возрасте 30-59 лет была отобрана примерно из 10 000 лиц этого возраста, проживавших во Фремингеме, - небольшом городке вблизи Бостона (США). Из включенных в исследование 5127 не страдали ИБС на момент первого обследования и, следовательно, обладали только риском развития ИБС. Эти люди затем обследовались каждые два года для выявления признаков ИБС. Исследование продолжалось 30 лет и показало, что риск развития ИБС связан с повышенным артериальным давлением, высоким уровнем холестерина, курением, нарушением толерантности к глюкозе и гипертрофией левого желудочка. Были выявлены существенные различия риска развития ИБС между теми, кто не имел ни одного из этих факторов, и теми, у кого присутствовали все факторы.

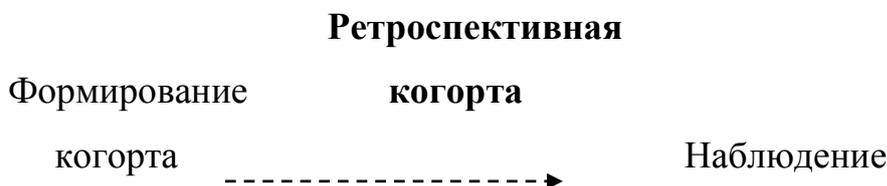
Рис 5.2. Методика когортного исследования



Исторические когортные исследования

Существует два способа проведения когортных исследований (рис. 5.3). Когорта может быть сформирована в настоящее время и прослежена в будущем {*проспективное когортное исследование, concurrent cohort study*} или выделена по архивным документам и прослежена до настоящего времени {*ретроспективное когортное исследование, historical cohort study*}.

Рис. 5.3 историческое и параллельное когортное исследование



Рассматриваемые ниже достоинства и недостатки примерно в равной степени относятся к параллельным и к историческим когортным исследованиям. Однако эти два вида проспективных исследований различаются по качеству получаемых данных. В проспективных исследованиях сбор данных производится непосредственно для целей исследования с полным пониманием поставленных задач. Это позволяет избежать систематических ошибок, которые могут снизить точность данных. Сбор данных для ретроспективных когортных исследований проводится по архивным данным (обычно по историям болезни), где они фиксировались независимо от целей исследования. Такие данные не всегда отвечают требованиям, предъявляемым к строгим научным исследованиям.

Достоинства и недостатки когортных исследований

Когортные исследования риска — наилучшая замена истинного эксперимента в ситуации, когда эксперимент невозможен. Они основаны на той же логике, что и клинические испытания, и позволяют выявить воздействие возможного фактора риска, избегая систематических ошибок, которые

непрерывно возникают, если оценка воздействия производится уже после того, как стал известен исход.

Главный их недостаток заключается в том, что если исход редкий (что обычно и бывает на самом деле), то в группу приходится включать большое число людей. Чтобы получить результаты, группа должна оставаться под наблюдением продолжительное время. Например, фремингемское исследование ИБС одного из наиболее частых хронических заболеваний в Америке - было в свое время самым крупным исследованием такого рода. Однако пришлось наблюдать более 5000 лиц в течение нескольких лет, прежде чем удалось опубликовать первые предварительные результаты. В течение первых 8 лет различные проявления ИБС были зарегистрированы только у 5% обследуемых!

Другой недостаток когортных исследований обусловлен тем, что лица, включенные в группу, обычно живут свободно, а не под контролем исследователей. Для поддержания контакта с ними требуются значительные усилия и средства. Поэтому когортные исследования стоят дорого, иногда миллионы долларов.

Поскольку затраты времени и денег ограничивают использование когортных исследований, они применяются для получения ответов только на самые важные вопросы. Это послужило стимулом к поиску менее трудоемких и дорогих, но достаточно надежных методов оценки риска. (Наиболее распространенный из них - исследование случай-контроль, обсуждается в главе 10.)

В научном аспекте основной недостаток обсервационных исследований, включая когортные, состоит в том, что они в большей степени, чем экспериментальные, подвержены систематическим ошибкам. Лица, испытывающие влияние фактора риска, при естественном течении событий по многим показателям отличаются от группы сравнения, на которую этот фактор не воздействовал. Если эти различия имеют отношение к

рассматриваемому заболеванию, то они могут повлиять на любые связи, существующие между предполагаемым фактором риска и заболеванием.

Отсюда главное требование к наблюдательным исследованиям: чтобы устранить "мешающие" различия между основной и контрольной группами, следует максимально приблизить исследование к условиям эксперимента. "Мешающими" считаются такие различия, которые скрывают от исследователя истинные причинно-следственные связи. Один из способов устранения таких различий иллюстрируется ниже.

Пример. Хотя серповидно-клеточная анемия (HbAS) обычно считается доброкачественным состоянием, некоторые исследования показали, что она обуславливает нарушения роста и интеллектуального развития. Поэтому было предпринято исследование, чтобы выяснить, действительно ли у детей с HbAS дефекты роста и развития наблюдаются чаще, чем у детей с нормальным гемоглобином (HbAA). По всем другим признакам две группы были идентичны. Учитывалось, что с ростом, развитием и с наличием HbAS одновременно связан ряд других факторов: раса, пол, дата рождения, масса тела, гестационный возраст при рождении, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, а также социально-экономический статус. Если бы все эти факторы не были приняты во внимание, то некоторые из них могли бы сместить результаты исследования так, что эффект HbAS не удалось бы отделить от эффектов других факторов. Авторы исключили влияние других факторов, применив метод подбора соответствующих пар. Для каждого ребенка с HbAS они подобрали ребенка с HbAA, который не отличался от первого по семи другим факторам. Было прослежено всего 100 новорожденных (50 с HbAS и 50 с HbAA) до 3-5-летнего возраста. Никаких различий в росте и развитии детей обнаружено не было.

Основные источники систематических ошибок в наблюдательных исследованиях и методы их устранения описываются **в главе 6**.

Сравнение рисков

По сути дела оценка риска совпадает с оценкой заболеваемости, которая определена в главе 4 как число новых случаев заболевания, возникших в популяции в течение заданного срока. Однако часто требуется сравнить заболеваемость в двух или более группах, отличающихся по степени воздействия предполагаемого фактора риска. Существует несколько способов оценки взаимосвязи между воздействием фактора риска и заболеванием. Эти способы обычно применяются для сравнения рисков и называются *оценками эффекта* (measures of effect). Они соответствуют разным концепциям риска и применяются для разных целей. Различают четыре вида оценки эффекта.

Добавочный риск

Прежде всего можно спросить: "Какой добавочный риск развития заболевания связан с воздействием фактора риска помимо того, который существует для лиц, не подвергавшихся воздействию данного фактора? *Добавочный* (атрибутивный, attributable) риск определяется как заболеваемость у лиц, подвергавшихся воздействию фактора риска, минус заболеваемость у лиц, не подвергавшихся этому воздействию. Если допустить, что исходная заболеваемость связана с другими причинами, то добавочный риск - это дополнительные случаи развития заболевания, обусловленные воздействием фактора риска. Заметим, что при этом способе сравнения фактор риска рассматривается как причина болезни, а не просто ее маркер. Учитывая способ вычисления добавочного риска, его также называют *разницей рисков* (risk difference).

Относительный риск

С другой стороны, можно спросить: "Во сколько раз выше заболеваемость среди лиц, подвергавшихся, чем среди не подвергавшихся воздействию фактора риска?" Для ответа на этот вопрос вводится понятие *относительного риска* (relative risk), или *отношения рисков* (risk ratio), т.е. отношения заболеваемости среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию факторов риска. Относительный риск не несет

информации о величине абсолютного риска (заболеваемости). Даже при высоких значениях относительного риска абсолютный риск может быть совсем небольшим, если заболевание редкое. Относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием. Таким образом, относительный риск - это мера влияния фактора риска, которая важна при изучении этиологии болезни.

Интерпретация оценки индивидуального риска

Понятия относительного и добавочного риска отличаются по клиническому смыслу. Применение того или иного показателя риска определяется постановкой вопроса.

Пример. Принято считать, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний менее значимы для пожилых, чем для лиц среднего возраста. Это предположение было проверено путем сравнения относительных и добавочных рисков для хорошо известных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в различных возрастных группах]. В качестве примера возьмем риск развития инсульта при курении (табл. 5.5). Относительный риск убывает от 4,0 для лиц в возрасте 45-49 лет до 1,4 для лиц в возрасте 65-69 лет. Однако добавочный риск с возрастом слегка увеличивается в основном за счет того, что у пожилых инсульт встречается чаще, независимо от курения. Таким образом, хотя причинная связь между курением и инсультом с возрастом становится слабее, у курящего пожилого человека повышается риск развития инсульта в такой же и даже несколько в большей мере, чем у молодого.

Поскольку добавочный риск отражает дополнительную вероятность заболевания, его применение в качестве индивидуального показателя риска в большинстве клинических ситуаций более информативно по сравнению с относительным риском. С другой стороны, относительный риск лучше показывает силу причинной

Таблица № 5.5

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

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

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

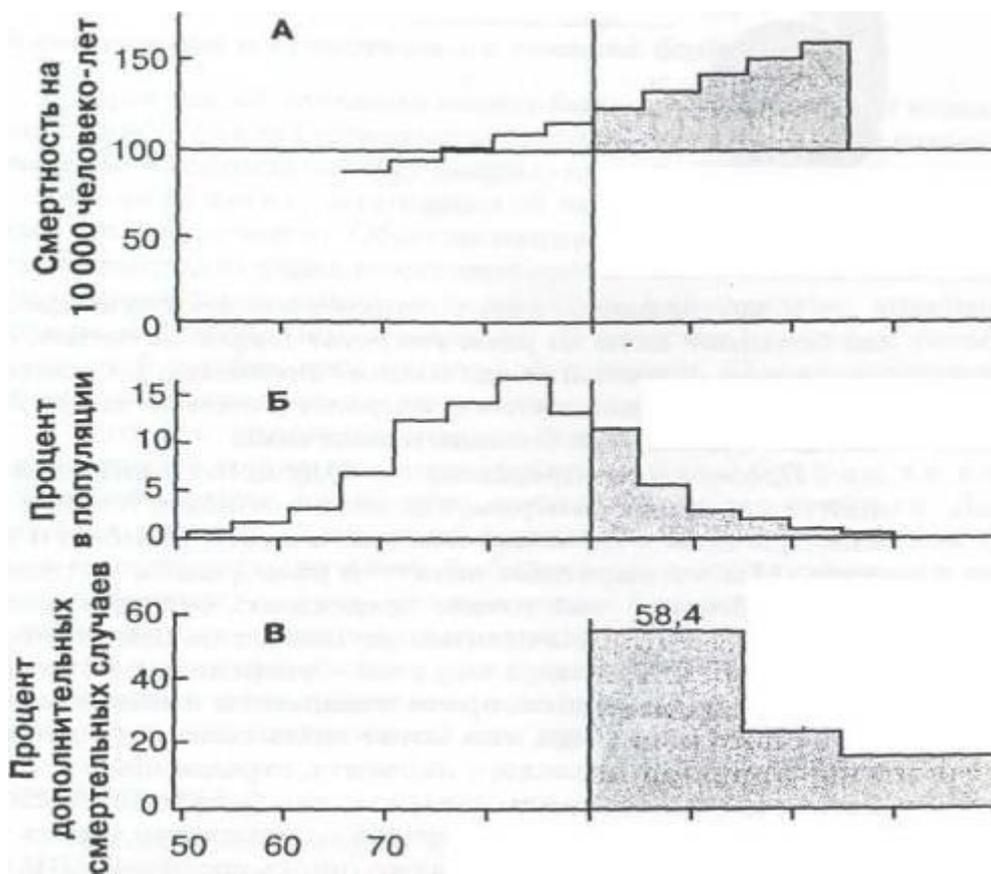
Популяционный риск

Мы можем посмотреть на риск и с другой стороны, задав вопрос: каков вклад фактора риска в общую заболеваемость группы людей, а не отдельных индивидуумов? Такого рода информация позволяет определить, какие факторы риска действительно важны, а какие не имеют особого значения для здоровья общества. Это помогает административным органам системы здравоохранения определять приоритеты при распределении ресурсов. Относительно слабый фактор риска (с низким относительным риском), но с высокой распространенностью в данной популяции может создать более значительную заболеваемость, чем сильный, но редкий фактор риска.

Для того чтобы оценить риск в популяции, необходимо знать, с какой частотой члены рассматриваемой популяции подвергаются воздействию фактора риска. *Популяционный добавочный (атрибутивный) риск (population attributable risk)* рассчитывается как произведение добавочного риска на распространенность фактора риска в популяции. Этот показатель отражает дополнительную заболеваемость в популяции, связанную с фактором риска. Кроме того, можно определить долю заболеваемости в популяции, связанную с данным фактором риска, т.е. добавочную долю

популяционного риска. Она рассчитывается путем деления добавочного популяционного риска на общую заболеваемость в популяции.

Влияние распространенности фактора риска на соотношение между индивидуальным и популяционным риском иллюстрирует рис. 5.4, где показан добавочный риск смерти в зависимости от уровня диастолического артериального давления (рис. 5.4,А). Риск увеличивается при возрастании артериального давления. Однако очень высокое артериальное давление наблюдается лишь у немногих людей (рис. 5.4,Б). Если определить артериальную гипертензию как состояние, при котором диастолическое артериальное давление превышает 90 мм рт.ст., то окажется, что артериальная гипертензия - распространенное явление. Однако лишь у незначительного числа людей давление является чрезвычайно высоким (115 мм рт.ст. и более). В результате максимальный процент дополнительных смертей в популяции (58,4%) обусловлен мягкой артериальной гипертензией - 90-105 мм рт.ст. (рис. 5.4,В). Парадоксально, но получается, что врачи могли бы сохранить больше жизней посредством эффективного лечения больных с мягкой артериальной гипертензией, чем с высокой. Этот факт настолько противоречит интуитивному клиническому мышлению, что был назван парадоксом профилактики.



Распространенность разной степени повышения ДАД

Дополнительная смертность,
связанная с уровнем ДАД >90мм
рт.ст.

Процент дополнительных
смертельных случаев,
связанных с разной
степенью АГ

Рис 5.4 Артериальная гипертензия соотношение между добавочным риском, распространенностью фактора риска и популяционным риском [The Hypertension Detection and Follow-up Cooperative Group. Ann N Y Acad Sci 1978;304:254-266. с изменениями].

ДАД - диастолическое артериальное давление

Оценки популяционного риска встречаются в клинической литературе реже, чем оценки индивидуального риска, а именно, добавочного и относительного рисков. Однако надо учитывать, что в клинической практике врача его больные точно так же составляют популяцию, как и население целого региона — для сотрудника системы здравоохранения. Кроме того, при лечении конкретных пациентов важно иметь в виду влияние распространенности фактора риска на риск для всего общества. Если больной не может рассказать историю своей болезни или же ему трудно связать ее с определенным воздействием, то вероятность того или иного заболевания оценивается на основании данных о распространенности факторов риска. Например, когда речь идет о возможных причинах цирроза печени у больного в Северной Америке, логичнее предположить, что цирроз обусловлен злоупотреблением алкоголя,

а не шистосомозом, поскольку обитатели этого материка редко имеют контакт с *Schistosoma mansoni*. Разумеется, совершенно другая ситуация в дельте Нила, где эти трематоды широко распространены, и люди, в основном мусульмане, редко употребляют алкоголь.

Резюме

Факторы риска связаны с повышением вероятности развития заболевания. Независимо от того, является ли некий фактор риска причиной заболевания, его присутствие позволяет прогнозировать вероятность возникновения болезни.

Воздействие большинства предполагаемых факторов риска нельзя изучать в эксперименте, поэтому обычно приходится проводить наблюдения, отслеживая воздействие факторов и оценивая частоту заболевания. Один из методов такого наблюдения состоит в отборе когорты, некоторые представители которой подвергались воздействию фактора риска. После определенного периода наблюдения сопоставляют частоту развития заболевания у лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию этого фактора. Хотя когортные исследования риска с научной точки зрения предпочтительны, этот подход не всегда можно применить на практике, поскольку он требует значительных затрат времени, сил и средств.

Результаты сравнения заболеваемости в группах, отличающихся по воздействию фактора риска, можно представить с помощью нескольких показателей. Добавочный риск - это дополнительная заболеваемость, связанная с воздействием фактора риска. Относительный риск показывает, во сколько раз вероятность заболевания выше у лиц подвергавшихся, чем у не подвергавшихся воздействию фактора риска. Воздействие фактора риска на группу лиц зависит не только от силы фактора риска, но и от его распространенности.

Прогноз

У заболевшего сразу возникает множество вопросов: "Опасна ли болезнь? Есть ли риск умереть? Будет ли больно? Удастся ли сохранить обычный образ жизни? Возможно ли выздоровление?" Большинство пациентов и их родственников хотят знать, что их ожидает, даже если болезнь неизлечима.

Прогноз - это предсказание будущего течения болезни. В данной главе мы рассмотрим, как можно описать течение болезни, какие при этом возможны систематические ошибки и как их избежать. Мы хотим, чтобы читатели разобрались в трудной, но важной проблеме - как точнее предсказать будущее пациента. Цель состоит в том, чтобы прогноз не оказался, с одной стороны, слишком неопределенным, а с другой - уверенным, но ошибочным.

Говоря о прогнозе, врачи и пациенты имеют в виду несколько аспектов. Во-первых, они хотят знать обычное течение заболевания. Например, молодого пациента, страдающего постгерпетической невралгией, можно заверить, что боль продлится меньше месяца. Во-вторых, желательно, по возможности, иметь прогноз для конкретного случая. Ведь даже при смертельной ВИЧ-инфекции инфицированные могут жить от нескольких месяцев до 10 лет и более, так что больного интересует, сколько он сможет прожить. В-третьих, пациенты особенно хотят знать, как заболевание повлияет на их жизнь, причем их волнует вопрос не только о риске смерти, но и смогут ли они работать, ходить, говорить, изменятся ли их взаимоотношения с семьей и друзьями, предстоят ли им боль и страдания.

Прогностические исследования

Перечисленные вопросы рассматриваются в прогностических исследованиях аналогично тому, как когортные исследования решают проблемы риска. Для этого формируется группа пациентов, имеющих

некоторый общий признак (для прогностических исследований - это заболевание или состояние), затем проводится наблюдение в течение определенного срока с оценкой клинических исходов. Часто выявляются состояния, связанные с конкретным исходом, т.е. *прогностические факторы* (prognostic factors).

Клиническое и естественное течение болезни

Прогноз заболевания может быть сделан либо для клинического, либо для естественного течения болезни. Под *клиническим течением* (clinical course) подразумевается развитие болезни при оказании пациенту медицинской помощи, т.е. когда на ход событий влияет лечение. Обычно пациенты обращаются за медицинской помощью через некоторое время после начала болезни, при появлении таких симптомов, как боль, недомогание, внешние дефекты или необычное поведение. В качестве примеров упомянем сахарный диабет, рак легкого, бешенство. После установления диагноза обычно назначают соответствующее лечение.

В отсутствие медицинского вмешательства прогноз относится к *естественному течению* (natural history) болезни, т.е. к тому, что произойдет с пациентом, если он не будет лечиться. Даже в странах с развитой системой медицинской помощи многие больные не получают лечения. Заболевания могут оставаться нераспознанными из-за того, что протекают бессимптомно или рассматриваются как обычные недомогания. Примерами служат легкая степень депрессии, анемия или некоторые злокачественные новообразования, развивающиеся медленно и незаметно (некоторые виды опухолей щитовидной или предстательной железы).

Точка отсчета

Наблюдение когорты в прогностических исследованиях производится начиная с некоторого момента, называемого *точкой отсчета* (zero time). Эта точка должна быть одинаковой для всех пациентов и должна

соответствовать четко определяемому моменту в течении заболевания (например, появлению симптомов, установлению диагноза или началу лечения). Термином *"исходная когорта"* (inception cohort) обозначают группу, сформированную из пациентов в начале (в момент первого проявления) заболевания.

Если наблюдение разных пациентов в когорте начинается в разные моменты течения заболевания, то последующее описание теряет точность. Сопоставление сроков таких событий, как выздоровление, рецидив или смерть будет затруднительным или ошибочным.

Допустим, что нужно описать клиническое течение заболевания у больных раком легкого. Наберем когорту пациентов с этим заболеванием и будем наблюдать их вплоть до развития осложнений или смерти. Но каких больных следует включать? Если точкой отсчета для одних пациентов станет обнаружение болезни при скрининге, для других — появление симптомов, для третьих - госпитализация или начало лечения, то получаемый при исследовании прогноз будет зависеть от сочетания нескольких точек отсчета. Более того, если точно не описать, в какой момент заболевания пациенты включались в когорту, то будет невозможно интерпретировать или использовать полученный прогноз.

Описание исходов заболевания

Описание прогноза должно содержать полный спектр проявлений состояний, важных для пациента. Это не только болезнь и смерть, но и боль, страдание, неспособность обслуживать себя или совершать обычные действия. (Пять основных клинических исходов перечислены ранее - **Таблица №2 Исходы заболевания (в англоязычном варианте – пять “D”)***)

В стремлении к наукообразию врачи иногда неоправданно преувеличивают значение отдельных исходов. Клинические эффекты, которые не могут прямо осознаваться пациентами (например, уменьшение размера опухоли, нормализация биохимических и серологических показателей крови), не

являются целью лечения. Эти биологические феномены целесообразно рассматривать в качестве клинически значимых исходов только в том случае, если известно, что между ними существует причинно-следственная связь. Так, гиперкальциемия является важным клиническим исходом в течении гиперпаратиреоза, только если она вызывает такие симптомы, как сонливость или жажда, либо если есть основания полагать, что она приведет к осложнениям в виде заболеваний почек и костей. Если же исход нельзя связать с каким-либо признаком, который ощущается пациентом, то эта информация не должна использоваться для оценки лечения, хотя она может быть весьма важной для оценки этиологии и патогенеза заболевания.

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем

Люди все лучше осознают, что "здоровье" - это не просто отсутствие таких событий, как болезнь или тем более смерть. Клинические вмешательства должны положительно влиять на жизнь и существование пациента, что определяется понятиями "качество жизни", "состояние здоровья", или "функциональный статус". Для оценки качества жизни больных были разработаны опросники. Иногда в результате опросов усиливаются аргументы в пользу некоторых клинических вмешательств. Например, было показано, что при хронической почечной недостаточности лечение эритропоэтином не только повышает у пациентов гематокрит, но и улучшает качество жизни. С другой стороны, иногда при оценке качества жизни обнаруживаются сложные соотношения положительных и отрицательных феноменов. Анализ результатов лечения зидовудином пациентов со слабовыраженными симптомами ВИЧ-инфекции показал, что хотя препарат задерживает развитие СПИДа в среднем на 0,9 мес, положительный эффект сводится на нет побочными действиями препарата. Так, пациенты, получавшие зидовудин, жили в среднем 14,5 мес без прогрессирования заболевания или развития серьезных побочных эффектов от действия лекарства, в то время как пациенты, не получавшие препарат, жили 14,7 мес. Таким

образом, достижение в виде небольшой задержки развития СПИДа стало сомнительным, когда в качестве исхода стали оценивать качество жизни.

Прогностические факторы

Хотя большинство пациентов интересуются тем, как вообще протекает их заболевание, каждого особенно волнует его индивидуальный прогноз.

Прогностические факторы помогают идентифицировать группы пациентов с одной болезнью, но с разным прогнозом.

Различия между прогностическими факторами и факторами риска

Исследования факторов риска обычно проводятся на здоровых людях, тогда как прогностические факторы (состояния, связанные с конкретными исходами заболевания), по определению, изучаются у больных. Существуют и другие важные различия, о которых речь пойдет далее.

Различия факторов

Факторы риска не обязательно совпадают с прогностическими факторами, причем для одного и того же заболевания эти факторы могут быть совершенно разными. Например, низкое артериальное давление снижает риск возникновения острого инфаркта миокарда, но служит неблагоприятным прогностическим фактором при развившемся остром инфаркте (рис. 6.1). Аналогичным образом применение эстрогенов во время менопаузы увеличивает риск заболевания раком матки, но возникающие при этом формы рака выявляются на более ранних стадиях и их прогноз, по видимому, более благоприятен, чем в среднестатистическом случае.

Некоторые факторы одинаково влияют как на риск, так и на прогноз. Например, риск возникновения острого инфаркта миокарда и риск смерти от него увеличиваются с возрастом.

Различия исходов

Риск и прогноз описывают различные явления. Для риска учитываемым событием является возникновение заболевания. С точки

зрения прогноза рассматривается множество исходов включая смерть, осложнения, инвалидность, страдание.

Различия показателей частоты

Факторы риска обычно предсказывают события малой вероятности (например, заболеваемость для многих болезней составляет от 1 на 100 до 1 на 10 000 случаев в год), поэтому соотношения между воздействием фактора риска и заболеванием обычно остаются неясными даже для опытных клиницистов, пока они не возьмут данные тщательно проведенных исследований, включающих большое число пациентов в течение длительного периода времени. Прогноз оперирует относительно частыми событиями. Обычно врач может самостоятельно дать точные оценки прогноза на основе личного опыта. Например, известно, что больные раком легкого или поджелудочной железы редко живут более 5 лет, тогда как большинство пациентов с хроническим лимфолейкозом живут значительно дольше.

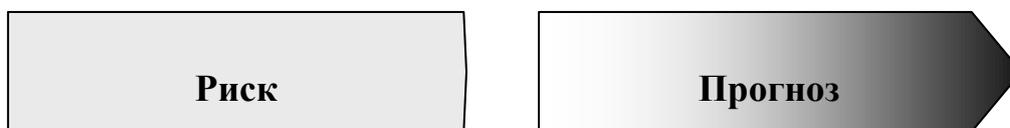
Рис.6.1. Различия между прогностическими факторами и факторами риска для острого инфаркта миокарда

Здоров

Начало острого

Исход

инфаркта миокарда



Повторный

инфаркт

Прочие

Факторы риска

**Прогностические
(неблагоприятные) факторы**

Факторы риска	Прогностические (неблагоприятные) факторы
↑ Возраст	↑ Возраст
Мужской пол	Женский пол
Курение	Курение
Артериальная Гипертензия	Артериальная гипотензия
↑ ЛПНП / ↓ ЛПВП	Инфаркт передней локализации
Низкая физическая активность	Сердечная недостаточность
	Желудочковая аритмия

Множественные прогностические факторы и правила прогнозирования

Сочетание факторов обычно дает более точный прогноз, чем каждый из факторов, взятый по отдельности. Правила клинического прогнозирования позволяют оценивать вероятность исхода на основании набора характеристик пациента.

Пример. Если у ВИЧ- инфицированного пациента развился СПИД, то прогноз неблагоприятен, время выживания короткое. Однако прежде чем применение антивирусных средств и терапии, направленной против

сопутствующих инфекций, стало стандартным лечением, выяснилось, что некоторые больные СПИДом живут значительно дольше, чем другие. Было проведено исследование для определения того, какие характеристики пациентов влияют на выживаемость. С выживаемостью оказалось связано несколько физиологических характеристик. Используя сочетания этих факторов, исследователи разработали многоступенчатую прогностическую систему, оценивая в 1 балл присутствие каждого из 7 факторов: сильная диарея или содержание сывороточного альбумина менее 2,0 г/дл, любые неврологические расстройства, насыщение крови кислородом 50 мм рт.ст. и менее, гематокрит менее 30%, число лимфоцитов менее 150 мл-1, число лейкоцитов менее 2500 мл-1, число тромбоцитов менее 140 000 мл-1. Были выделены три прогностические стадии в зависимости от суммы набранных баллов: I стадия - 0 баллов II стадия - 1 балл, III стадия - 2 балла и более.

Описание прогноза

Прогноз как частота

В качестве характеристики течения болезни удобно использовать один показатель - частоту, т.е. долю лиц, у которых отмечается изучаемое событие. Показатели, которые обычно служат для этих целей приведены в **табл. 6.1**. Они основаны на одной и той же концепции заболеваемости и учитывают события, возникающие в когорте с течением времени.

При оценке частоты необходимо четко определить точку отсчета специфические клинические характеристики пациентов, виды исходов, продолжительность наблюдения. Срок наблюдения должен быть достаточно большим, чтобы произошли все возможные события, иначе полученный показатель будет ниже истинной частоты.

Описание прогноза

Прогноз как частота

В качестве характеристики течения болезни удобно использовать один показатель - частоту, т.е. долю лиц, у которых отмечается изучаемое событие.

При оценке частоты необходимо четко определить точку отсчета специфические клинические характеристики пациентов, виды исходов, продолжительность наблюдения. Срок наблюдения должен быть достаточно большим, чтобы произошли все возможные события, иначе полученный показатель будет ниже истинной частоты.

Компромисс: простота против более подробной информации

Достоинство выражения прогноза в виде частот заключается в простоте этих показателей. Их легко удержать в памяти и использовать в сообщениях. Недостаток заключается в том, что показатели относительно мало информативны и за одинаковыми обобщенными цифрами могут скрываться значительные различия прогноза.

Анализ дожития

Занимаясь прогнозированием, мы хотели бы знать среднюю вероятность изучаемого исхода у пациентов с данным заболеванием для любого момента времени. Если прогноз выражен в виде обобщенного показателя частоты, он не содержит такой информации. Однако существуют методы представления информации о среднем времени наступления исхода.

Дожитие когорты

Непосредственный способ определения выживаемости состоит в том, чтобы набрать когорту пациентов в некоторый момент течения заболевания (например, появление симптомов, установление диагноза, начало лечения) и наблюдать их, пока у всех не появится изучаемый исход.

К сожалению, получить подобную информацию на практике сложно. Некоторые из пациентов выйдут из исследования до окончания периода наблюдения - из-за другого заболевания, перемены места жительства или

вследствие нежелания участвовать. Этим пациентам придется исключить из когорты, несмотря на усилия, затраченные на сбор данных о них до момента выбывания. Кроме того, необходимо ждать, пока все члены когорты достигнут того срока, для которого требуется вычислить выживаемость. Поскольку обычно пациенты включаются в исследование на протяжении некоторого периода времени, то для любой календарной даты срок наблюдения будет относительно большим для пациентов, включенных в исследование первыми, и коротким - для вступивших в исследование позднее. Прежде чем станет доступной информация о выживаемости за каждый последующий год, последний включенный пациент должен его прожить.

Кривые дожития

Для эффективного использования всех данных о каждом пациенте в когорте применяют метод оценки выживаемости, называемый анализом дожития (обычно метод называют по имени его авторов анализом Каплана—Мейера). Цель анализа дожития не всегда состоит в том, чтобы отразить только выживание или смерть пациентов. Метод позволяет описать любой исход, дихотомический по своему характеру и имеющий место лишь однажды в процессе наблюдения, например время до развития инфаркта миокарда или до рецидива злокачественного новообразования. Если метод применен не собственно для анализа выживания, а для оценки иных событий, иногда используется термин "анализ времени наступления события".

Вероятность дожить до некоторого момента оценивается как суммарная вероятность дожития в предшествующие временные интервалы. Эти интервалы могут быть заданы сколь угодно малыми: при анализе Каплана-Мейера интервалы соответствуют промежутку времени между наступлением каждого нового события (например, смерти) и предшествующим событием. На протяжении большинства интервалов не умирает никто, следовательно, вероятность дожития равна единице. Когда умирает один или более больных, вероятность дожития рассчитывается как

отношение числа выживших к числу наблюдавшихся в начале интервала. Пациенты, которые уже умерли, выбыли или не наблюдались необходимое время, подвергаются цензурированию (censoring) и их не учитывают при оценке дожития для данного временного интервала. Цензурированные пациенты считаются выбывшими, т.е. в дальнейшем они не учитываются в знаменателе¹. Вероятность дожития не изменяется в течение тех интервалов, где ни один пациент не умер, поэтому на практике она рассчитывается только для интервалов, в которых есть случаи смерти. Хотя вероятность, относящаяся к каждому интервалу, не очень точна из-за малого числа происшедших в нем событий, общая вероятность дожития до определенного момента времени (представляющая собой произведение всех предшествующих вероятностей) является весьма точной.

Интерпретация кривых дожития

При интерпретации кривых дожития надо иметь в виду следующее. Во-первых, на вертикальной оси откладываются показатели оцениваемой вероятности дожития для членов гипотетической когорты, а не процент выживающих в реальной когорте. Во-вторых, точки на кривой дожития лучше всего (для имеющейся совокупности данных) оценивают вероятность дожития членов когорты. Однако точность этих оценок зависит, как всегда при выборочных исследованиях, от числа наблюдений, на которых основана оценка. В левой части кривой оценки должны быть более надежны, поскольку в этот начальный период число находящихся под наблюдением пациентов бывает больше. В правой части кривой число пациентов, по которым оценивается дожитие, часто становится весьма незначительным из-за смертей, выбывания или позднего включения в исследование. Следовательно, к концу периода наблюдения оценки дожития становятся неточными и сильно зависят от того, что происходит с оставшимся относительно малым числом пациентов.

В медицинской литературе встречаются разные типы кривых дожития. Часто на вертикальной оси откладывается доля лиц с наблюдаемым исходом,

а не доля лиц, у которых он не наступил; в этом случае кривая поднимается вправо вверх. Объем информации, представляемой на кривой, можно увеличить. Число пациентов, находящихся под наблюдением в различные моменты времени, может быть показано под горизонтальной осью; точность оценок дожития, убывающая со временем из-за того, что все меньшее число пациентов остаются под наблюдением, может быть показана в виде доверительных интервалов (см. главу 9). Наконец, кривые дожития для пациентов с разными характеристиками (например, с разными прогностическими факторами или разным лечением) могут быть помещены для сравнения на одном рисунке. Иногда на кривых дожития отмечают момент, когда пациент выбыл из-под наблюдения.

Упражнение по практическому применению показателям заболевания

Что такое когортное исследование? Каковы его основные характеристики?

- 1) Назовите и дайте определение трем видам когортных исследований с учетом временного аспекта.
- 2) Опишите некоторые группы населения, из которых можно отобрать участников исследования, “подверженных” тому или иному воздействию.
- 3) Каковы основные принципы отбора участников в контрольную группу (или группу сравнения)?
- 4) Назовите и опишите три вида контрольных групп (групп сравнения)? Какой из них наилучший? Какой из них является наиболее проблематичным? Почему?
- 5) Среди 2.400 женщин было проведено исследование для установления взаимосвязи между физической активностью и болезнью сердца. В начале исследования ни у одной из женщин не было болезни сердца, и с помощью анкетирования был оценен уровень их физической активности. 600 женщин были отнесены к группе “очень активных”; 800 – к группе “довольно активных”; и 1.000 – к группе “очень ленивых.” К концу исследования у 100 женщин развилась болезнь сердца (смертельный или

несмертельный инфаркт миокарда). 12 случаев инфаркта миокарда были в группе “очень активных ” женщин, 35 случаев инфаркта миокарда были в группе “довольно активных” женщин, и 53 случая инфаркта миокарда были в группе “очень ленивых” женщин.

- а) Какой это вид исследования?
 - б) В рамках исследования применялось анкетирование для оценки уровня физической активности. Каковы преимущества и недостатки этого метода?
 - в) Опишите некоторые ресурсы, которые могли быть использованы для проведения последующего наблюдения в рамках данного исследования.
 - г) Составьте таблицу для подведения итогов результатов.
 - д) Как бы вы оценили степень связи между физической активностью и развитием болезни сердца? Сделайте необходимые расчеты и опишите значение результатов.
-
- 6) Каковы основные преимущества когортных исследований?
 - 8) Каковы основные недостатки когортных исследований?

ГЛАВА 8. ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

После изучения этой главы, студент должен знать:

- *определение понятия “исследование методом случай-контроль” (“case-control study”)*
- *преимущества и недостатки исследования методом случай-контроль.*

После изучения этой главы, студент должен уметь:

- *давать определение и выявлять систематическую ошибку при отборе (selection bias).*
- *давать определение и выявлять систематическую ошибку при наблюдении (observation bias), а именно:*
 - *систематическую ошибку в связи с **запоминанием** (recall bias), систематическую ошибку в классификации (misclassification **bias**) - случайную (random) и неслучайную (non-random), систематическую ошибку, связанную с интервьюером (interviewer bias).*
 - *специфических диагностических критериев (specific diagnostic criteria). Уметь объяснять преимущества и недостатки использования случаев и контролей, отобранных в больницах (hospital-based cases and controls).*

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

- когортное исследование: объекты исследования группируются, исходя из наличия у них определенных характеристик или факторов риска, а затем устанавливается, развилось ли у них впоследствии изучаемое заболевание.
- исследование методом случай-контроль: объекты исследования отбираются, исходя из наличия у них изучаемого заболевания, а затем устанавливается, были ли они подвержены факторам риска ранее.

А. Исследование применения DES (диетилstilбестрола) методом случай-контроль

Клиническая проблема:

- девушки с аденокарциномой влагалища
- неизвестно, чем было вызвано это заболевание

Подход в рамках когортного исследования (занимает много времени и неэффективен для решения данной проблемы):

- определить большую когорту новорожденных девочек
- собрать информацию о большом количестве возможных факторов риска
- периодически проводить обследование для определения наличия заболевания

Подход в рамках исследования методом случай-контроль (быстрый и эффективный для решения этой проблемы):

- определить объекты с заболеванием (случаи) и сравнить их с контролями, у которых нет заболевания, задавшись вопросом: “Как отличались случаи и контроли в отношении их характеристик и подверженности факторам риска?”

Результаты:

- а) выкидыши в анамнезе матерей случаев
- б) влагалищное кровотечение во время беременности в анамнезе матерей случаев

в) лечение матерей DES

Б. Преимущества исследования методом случай-контроль

- очень хорошо подходит для изучения заболеваний с длительным латентным периодом
- эффективно как по времени, так и по затратам
- хорошо подходит для изучения редких заболеваний
- позволяет оценить большое число потенциальных этиологических факторов

Подтверждение эффективности исследования методом случай-контроль (DES)

В. Систематическая ошибка (bias) является основным недостатком исследования методом случай-контроль

Исследование методом случай-контроль **подвержено систематическим ошибкам** вследствие различий в отборе случаев и контролей или различий в методах сбора информации о двух исследуемых группах.

- чтобы показать наличие обоснованной связи между фактором риска и заболеванием необходимо, чтобы контрольная группа была **сопоставима** с группой случаев, за исключением наличия заболевания.
- случаи и контроли необходимо отбирать в одной и той же или аналогичной среде
 - полнота и точность информации о степени подверженности факторам риска должны быть соответствующими

Необходимо принять во внимание две основные категории систематических ошибок:

1) Систематическая ошибка при отборе (Selection Bias): При использовании разных механизмов определения или отбора случаев и контролей, в этих двух группах могут присутствовать существенные систематические отличия, которые могут исказить взаимосвязь между факторами риска и вероятностью развития заболевания. Систематическая ошибка при отборе представляет особую проблему при проведении исследования методом случай-контроль, так как факторы риска и исход определяются в начале исследования.

2) Систематическая ошибка при наблюдении (Observation Bias): возникает в случае погрешностей при получении информации от случаев или контролей, например:

- систематическая ошибка в связи с запоминанием (recall bias): когда возможности случаев и контролей вспомнить свою подверженность факторам риска в прошлом отличаются (например, матери детей с врожденными дефектами с большей вероятностью будут напряженно вспоминать, какие лекарства они принимали во время беременности)
- систематическая ошибка в классификации (misclassification bias): объекты исследования были неправильно отнесены к категории случаев или контролей, или неправильно классифицированы по наличию или отсутствию факторов риска.
 - случайная:
 - неслучайная:
- систематическая ошибка, связанная с интервьюером (interviewer bias): если у интервьюера имеется предвзятое мнение об изучаемом заболевании, это может преднамеренно или непреднамеренно повлиять на то, как он записывает или интерпретирует информацию, полученную от объектов исследования.

Г. Определение “случаев”

- необходимы специфические диагностические критерии определения случая
- группа случаев должна быть однородной, т.е. необходимо тщательно сфокусированное определение

Д. Отбор случаев

1) случаи, отобранные в больницах (hospital-based cases):

- объекты исследования с заболеванием определяются через лечебное учреждение
- этот способ часто применяется, так как он легче и намного дешевле.

2) случаи, отобранные среди популяции (population-based cases):

- отбираются все лица с заболеванием среди определенной части общей популяции, или производится случайная выборка среди общей популяции
- это позволяет избежать систематических ошибок в результате использования конкретных больниц (например, пациенты в больнице ВСН могут характерным образом отличаться от пациентов больницы МГН)
- если определить все случаи в популяции, можно рассчитать заболеваемость/частоту новых случаев (incidence)

Е. Отбор контролей

- **отбор соответствующей контрольной группы** является крайне важной задачей
- контрольной группы, оптимальной для всех исследований, не существует
- в составе контрольной группы должны быть лица, которые были бы определены как случаи, если бы у них развилось заболевание, а не все население, у которого нет данной болезни.

1) контроли, отобранные в больницах (hospital controls):

- при использовании случаев, отобранных в больницах, контролями обычно являются пациенты той же больницы, которые лечатся от других заболеваний.
- использование контролей, отобранных в больницах, имеет ряд **преимуществ**:
 - ◇ можно легко найти большое число контролей
 - ◇ меньше систематических ошибок в связи с запоминанием (recall bias) (случаи и контроли с одинаковой вероятностью/точностью будут вспоминать свою подверженность факторам риска в прошлом)
 - ◇ если контроли отобраны в той же больнице, они, по всей вероятности, будут схожи со случаями в отношении неосязаемых факторов.
 - ◇ госпитализированные контроли более охотно идут на сотрудничество
- основным **недостатком использования контролей, отобранных в больницах** является то, что они нездоровы и существенно отличаются от здоровых людей.
 - ◇ например, госпитализированные люди с большей вероятностью могут оказаться курильщиками и алкоголиками по сравнению с негоспитализированными людьми. В зависимости от изучаемого заболевания, госпитализированные контроли могут коренным образом отличаться от случаев в отношении исходного распределения факторов риска.

2) контроли, отобранные из общей популяции (general population controls): Если случаи отобраны из общей популяции, то и контроли должны быть отобраны таким же образом. Использование контролей из числа общей популяции также сопряжено с определенными трудностями.

- ◇ их сложнее определить
- ◇ с ними труднее наладить контакт
- ◇ они менее охотно принимают участие в исследовании
- ◇ люди, с которыми можно установить контакт днем, могут существенно отличаться (пожилые, безработные, хронически больные или инвалиды).

Ж. Гипотезы на основе данных ('необъективная подборка данных *fishing expeditions*')

- иногда исследования методом случай-контроль проводятся, когда заболевание малоизученно, и не имеется конкретной гипотезы, которую необходимо проверить.
- исследователи изучают факторы, связанные с исходом, представляющим интерес для исследования.
- гипотезы возникают только при анализе данных
- необходимо с осторожностью принимать их за действительные связи.

3. Оценка степени связи в исследованиях методом случай-контроль:

- в исследовании методом случай-контроль у случаев уже есть заболевание, а у контролей нет. Следовательно, вы не можете рассчитать заболеваемость/частоту новых случаев (incidence), относительный риск (relative risk), и добавочный риск (attributable risk).

Отношение шансов (Odds ratio): Тем не менее, можно оценить относительный риск, рассчитав шансы на то, что случай окажется курильщиком, и шансы на то, что контроль окажется курильщиком, и затем определив отношение шансов. Отношение шансов обычно является очень хорошим способом оценки относительного риска, и интерпретируется практически так же. В этом случае, ОШ = 2,5.

Интерпретация : вероятность того, что у курильщиков разовьется рак мочевого пузыря, в 2,5 раза выше по сравнению с некурящими людьми.

- ОШ >1 означает повышенный риск
- ОШ =1 означает равный риск
- ОШ <1 означает пониженный риск (защита)

В когортном исследовании можно рассчитать как относительный риск, так и отношение шансов:

В исследовании методом случай-контроль нельзя рассчитать ОР, а в когортном исследовании можно рассчитать ОШ.

В вышеуказанном примере, рассматривается развитие раневых инфекций после этапной лапаротомии с проведением аппендэктомии или без нее, и ОР= 4,1. Тем не менее, можно также сравнить всех пациентов, у которых развились раневые инфекции, с пациентами, у которых их не было, и затем рассчитать шансы на то, что они перенесли попутную аппендэктомию (ОШ=4,4).

Отношение шансов является допустимым способом оценки ОР

- ОШ обычно не совсем то же самое, что и ОР в когортном исследовании (как правило, ОШ несколько выше), но обычно они схожи
- ОШ является допустимым способом оценки относительного риска

Общая формула расчета ОР на основе подобной таблицы 2x2:

$$RR = \frac{I_{\text{exposed}}}{I_{\text{unexposed}}} = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

Большинство заболеваний встречаются относительно редко, т.е. большинство людей не заболеют, даже если они подвергаются фактору риска. Следовательно, число в ячейке (a) намного меньше числа в ячейке (b), а число в ячейке (c) намного меньше числа в ячейке (d). Если это так, то можно сказать, что $(a+b) \approx b$, and $(c+d) \approx d$. В таком случае, $OR = \frac{a/b}{c/d}$ или $\frac{ad}{bc}$, что аналогично ОШ:

$$RR = \frac{I_{\text{exposed}}}{I_{\text{unexposed}}} = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

$\frac{a}{b} \approx \frac{a}{a+b}$
 $\frac{c}{d} \approx \frac{c}{c+d}$

$$\text{then } RR \approx \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc} = OR$$

- В когортном исследовании можно рассчитать ОШ или ОР, и они являются приблизительно равнозначными способами определения связи между фактором риска и заболеванием.
- В исследовании методом случай-контроль можно рассчитать только ОШ, так как вы не знаете показатели заболеваемости/новых случаев заболевания (incidence) в каждой группе.

Резюме: Преимущества и недостатки исследований методом случай-контроль

Исследования случай - контроль

Для того чтобы выяснить, действительно ли некоторым признак или возможная причина чаще встречаются у лиц с изучаемым заболеванием, необходимо соблюдать ряд условий. Во-первых, и это самое главное, кроме группы с изучаемым заболеванием должна присутствовать контрольная группа без заболевания. Во-вторых, число наблюдений должно быть достаточно большим, чтобы свести к минимуму вероятность случайного результата. В-третьих, для обеспечения надежного сравнения группы должны быть сходными по всем признакам, за исключением наличия изучаемого заболевания. Наконец, чтобы доказать, что фактор риска не зависит от других факторов и потому может считаться независимой причиной, при анализе данных нужно контролировать все другие существенные различия между группами.

Всего этого не могут обеспечить описания случаев и исследования серий случаев. Этим условиям во многих ситуациях не удовлетворяют и когортные исследования, поскольку не позволяют накопить достаточное число наблюдений для устранения случайности. Подобным требованиям отвечают исследования случай - контроль, в которых сравнивается распространенность предполагаемого фактора риска (обычно называемого воздействием) в экспериментальной и контрольной группах.

Методика исследования

Принципиальный план исследования случай контроль представлен на **рис. 10.1**. Сначала производится отбор группы пациентов с изучаемым заболеванием и сходной по остальным признакам группы лиц без этого заболевания. Затем исследователи ретроспективно определяют частоту воздействия изучаемого фактора в обеих группах. Полученные данные

позволяют рассчитать относительный риск развития заболевания и связи с изучаемым фактором.

Воздействие фактора риска

Болезнь

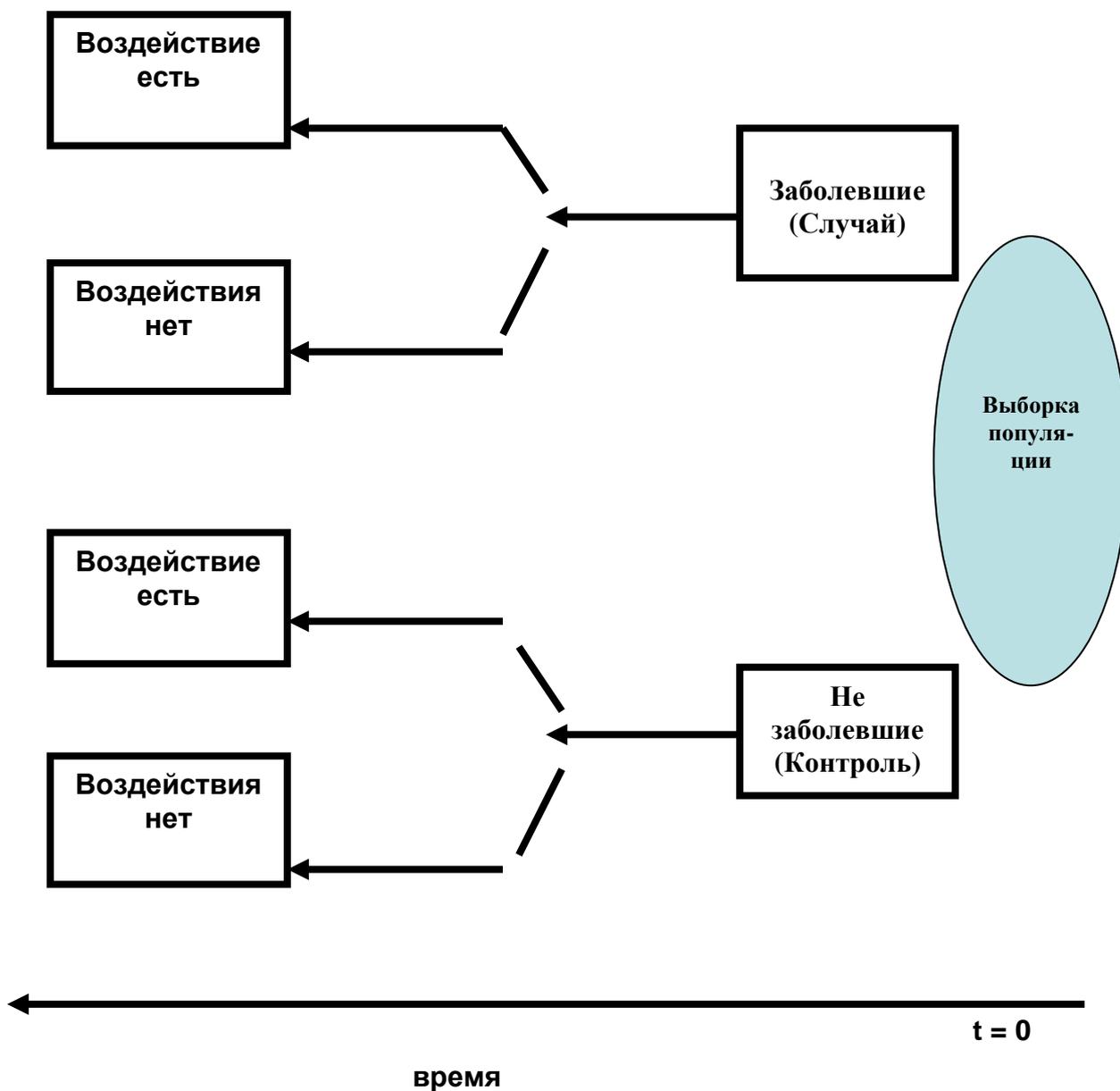


Рис. 10.1. Методика исследования случай контроль

Пример. Увеличивает ли прием нестероидных противовоспалительных препаратов риск развития заболевания почек? Такой вопрос был поставлен в исследовании случай контроль [7]. Как оно выполнялось? Таким образом, в исследовании случай - контроль используется информация о событиях,

имевших место в прошлом, и здесь заложена возможность систематической ошибки. Всегда существует тенденция толковать прошлое в свете изучаемого события. Это особенно естественно для случаев, когда в настоящем имеется столь серьезная патология, как почечная недостаточность. Для того чтобы избежать систематической ошибки, исследователи стараются использовать объективные методы: слепой метод отбора пациентов, слепой метод анализа случаев, определение критериев достоверности факта приема нестероидных противовоспалительных средств и прошлом.

Отличия когортных исследований от исследований случай - контроль

Как когортное исследование, так и исследование случай - контроль -это наблюдательные исследования факторов риска. Иногда их путают между собой. Отличительная особенность методики исследования случай - контроль состоит в том, что к моменту начала исследования все изучаемые исходы уже наступили. В когортном исследовании в начале наблюдения, когда оцениваются факторы риска, участники еще не имеют изучаемого заболевания. На рис. 10.2 обобщены различия между методами когортного исследования и исследования случай - контроль. Поскольку наличие связи во времени между предполагаемой причиной и результатом служит важным критерием для оценки причинно-следственных отношений (см. главу 11), когортные исследования обеспечивают более строгую основу такой оценки.

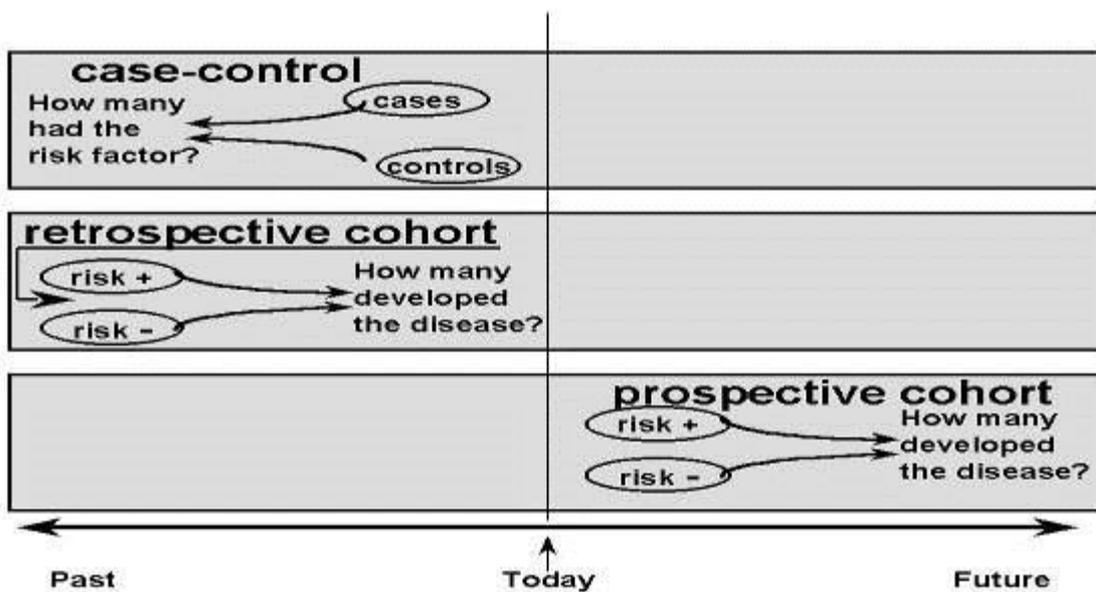


Рис 10.2 Различия между когортным исследованием и случай- контроль.

Как избежать систематических ошибок в исследованиях случай - контроль

Во многих исследованиях случай - контроль авторы сами формируют группы сравнения, вместо того чтобы, как это бывает в когортных и одномоментных исследованиях, позволить это сделать природе. Этот элемент искусственности при формировании групп составляет неизбежное зло, поскольку достоверность исследовании случай – контроль зависит от сопоставимости основной и контрольной групп.

Основная и контрольная группы сопоставимы, если контрольную группу можно рассматривать как основную при условии развития у ее участников, изучаемого состояния. Другими словами, чтобы быть сопоставимыми, члены основной и контрольной групп должны принадлежать к одной и той же общей популяции. Второе, более спорное положение: чтобы быть сопоставимыми, пациенты основной и контрольной групп должны иметь равную возможность подвергаться воздействию изучаемого фактора. Например, вероятность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (см. ранее), по-видимому, выше у тех, кто регулярно лечится и, очевидно, еще больше у больных с сочетанием симптомов. Обязательно ли

пациенты в обеих группах, основной и контрольной, должны иметь одинаковые симптомы и получать одинаковую медицинскую помощь? Мнения различны, но следует учитывать, что оценка риска будет невозможна, если пациенты из разных групп будут лечиться у врачей, придерживающихся разной тактики назначения нестероидных противовоспалительных препаратов.

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

Формирование основной группы

Раньше основные группы в исследованиях случай-контроль, как правило, набирались из больных, наблюдавшихся в клиниках или других лечебных учреждениях. Создание регистров заболеваний, таких как Система наблюдения за онкологическими больными Национального института рака США, и компьютерных баз диагностических данных сделали реальным отбор представительной выборки из всех случаев, возникших в определенной популяции. Случаи, выделенные на общей популяции, должны быть более типичными и включать более широкий спектр проявлений заболевания.

Больные, которые отбираются к основную группу для исследования случай-контроль, должны по возможности иметь недавно возникшее заболевание (для оценки заболеваемости), а не уже давно существующее (для оценки распространенности)- Причины этого обсуждались в **главе 4**. Распространенность заболевания на, некоторый момент времени является функцией двух переменных - заболеваемости и продолжительности болезни. Продолжительность в свою очередь определяется скоростью, с которой пациенты лишаются статуса больного (в связи с выздоровлением или смертью) или сохраняют его из-за медленного течения заболевания либо паллиативного характера лечения. Вследствие этих причин, факторы риска для распространенности заболевания могут одновременно быть факторами риска как для заболеваемости, так и для продолжительности болезни или для

того и другого вместе; их относительные вклады невозможно различить. Воздействие, приводящее к развитию смертельной формы заболевания уменьшает его распространенность и приводит к снижению относительного риска, оцениваемого на основе распространенности.

Если отношения шансов, полученные для болезней с малой и большой продолжительностью, одинаковы, то читатель может быть хотя бы отчасти уверен, что результаты исследования случай-контроль не подверглись влиянию систематической ошибки вследствие отбора.

Формирование контрольной группы

Главный источник систематических ошибок в исследованиях случай-контроль в том, что контрольная группа представляет собой не естественно сформировавшуюся группу, а специально создается исследователем. Какой контроль считается сопоставимым с основной группой?

Существует несколько способов правильного формирования контрольной группы. Лучший способ минимизировать связанную с отбором систематическую ошибку - формировать обе группы, основную и контрольную, из одной и той же популяции. Если основная группа охватывает все случаи или представляет собой несмещенную выборку из всех случаев, возникающих в популяции (накапливаемых в когортном исследовании или выявленных в одномоментном исследовании), то группа контроля должна представлять собой случайную выборку из всех других лиц той же популяции. Такая тактика называется *популяционным* (population based), или *гнездовым* (nested) *исследованием случай-контроль*. Контрольная группа должна формироваться по тем же критериям **включения/исключения**, что и основная группа, и должна быть отобрана из популяции или когорты примерно в то же время, в которое отбирается экспериментальная группа.

Пример. Предупреждает ли регулярная интенсивная физическая активности риск остановки сердца у лиц *без* явного заболевания сердечно-сосудистой

системы? Наличие информационной системы неотложной медицинской помощи облегчило выполнение популяционного исследования случаи контроль для ответа на этот вопрос. Больные были отобраны из 1250 жителей Сиэтла и пригородной зоны графства Кинг, штат Вашингтон, США, которые и течение определенного периода времени перенесли вне стационара остановку сердца. Данные собираются из отчетов персонала скорой помощи. Контрольная группа была сформирована по случайно выбранным телефонным номерам в той же местности, (большинство жителей имели домашние телефоны). Обе группы, основная и контрольная, должны были соответствовать единым критериям включения: возраст 25 – 75 лет; отсутствия клинически распознаваемого заболевания сердца; отсутствие предшествующего заболевания, ограничивающего физическую активность; наличие супруга/супруги, которые могли сообщить информацию о привычной физической нагрузке, т.е. об изучаемом воздействии. Участники контрольной группы соответствовали участникам основной группы по возрасту, полу, семенному положению и месту жительства (город или пригород). Супруги участников обеих групп опрашивались о способе проведения досуга. Критерии включения обеспечивали принадлежность участников обеих групп к одной и той же популяции и равную степень физической активности.

Результаты, основные на изучении 163 лиц, включенных в основную и контрольную группы, подтвердили находки предшествующих исследований. Риск остановки сердца у лиц с интенсивной физической активностью во время досуга оказался на 65 -75 % ниже, чем у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни.

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

правило, представляет собой смещенную выборку из популяции, на которую должна распространяться результаты исследования.

Второй метод формирования сопоставимой контрольной группы включает в себя наложение ограничений, подбор пар, стратификация и стандартизация. Наиболее сложна процедура подбора пар, которая обсуждается далее.

Метод подбора пар при формировании основной и контрольной групп заключается в том, что каждому испытуемому, отнесенному к основной группе, соответствует один или несколько испытуемых с такими же характеристиками в контрольной группе. Пары обычно подбираются по возрасту, полу и месту жительства, так как эти характеристики часто связаны с заболеванием. Однако если известны другие важные факторы, то при подборе пар не следует ограничиваться демографическими данными. Подбор пар увеличивает полезную информацию, поскольку уменьшает различия между основной и контрольной группами по другим (помимо изучаемого) факторам, влияющим на развитие заболевания. Это повышает чувствительность метода для выявления причинно-следственных связей. Но процедура подбора пар сопряжена с риском. Если исследователь подбирает пару по фактору, связанному с изучаемым воздействием, то повышается шанс, что участники такой пары будут иметь одинаковый анамнез в отношении этого воздействия. Например, если пары подбирали по наличию симптомов артрита, по поводу которого обычно назначают нестероидные противовоспалительные препараты, то возрастает вероятность, что такие пары будут иметь одинаковый анамнез в отношении применения этих лекарственных средств. Данный процесс, называемый *переуравновешиванием* (overmatching), вызывает смещение отношения шансов по направлению к единице и ослабляет способность исследования выявлять статистически значимое увеличение или уменьшение отношения шансов.

Третий подход состоит в формировании нескольких контрольных групп. Вследствие трудностей подбора истинно сопоставимых контрольных

групп, при использовании одной контрольной группы может возникнуть систематическая ошибка при оценке отношения шансов. Для того чтобы этого не произошло, можно отобрать несколько контрольных групп из различных источников. При отборе основной группы в клинике имеется возможность сформировать одну контрольную группу из других больных той же клиники, а вторую - из лиц, живущих по соседству с пациентами, включенными в основную группу. Если при использовании разных контрольных групп получатся одинаковые отношения шансов, это свидетельствует об отсутствии систематической ошибки, так как маловероятно, чтобы смещение в результаты, полученные с участием отличающихся друг от друга контрольных групп. Если же оценки относительных рисков окажутся разными, то это признак того, что при подборе одной или нескольких групп не была учтена систематическая ошибка; при этом существует возможность разобраться, в чем она состояла.

Пример. В исследовании случай – контроль, проводившемся для выявления возможной связи между приемом эстрогенов и развитием рака эндометрия, основная группа набиралась в пределах одной университетской клиники. Были созданы две контрольные группы: одна - среди гинекологических больных той же клиники, вторая – из случайной выборки женщин, живущих в районе, обслуживаемом клиникой.

Сопутствующие заболевания, например артериальная гипертензия, сахарный диабет и желчнокаменная болезнь, встречались намного чаще в основной группе и в больничной контрольной группе, что отражает, очевидно, поводы для госпитализации. Несмотря на эти различия, в обеих контрольных группах длительным прием эстрогенов отмечался гораздо реже, чем в основной группе и для них были получены очень близкие отношения шансов.

Авторы [12] заключили, что такое постоянство результатов при двух совершенно разных группах сравнения свидетельствует об отсутствии систематической ошибки и о достаточной точности результатов.

Если вся основная группа набрана в определенной популяции (или в представительной выборке по всем случаям), то лица контрольной группы должны быть набраны из этой же популяции. Такова оптимальная ситуация. Если основная группа является смещенной выборкой из всех случаев, как это и бывает для большинства больничных выборок, то контрольная группа должна формироваться с таким же смещением.

Оценка воздействия

Даже если удалось избежать систематической ошибки при создании основной и контрольной групп, перед исследователем встает задача оценки достоверности воздействия после того, как заболевание или исход уже произошли. Исследования случай-контроль подвержены систематическим ошибкам при оценке достоверности воздействия. Это связано с тем, что воздействие оценивается после начала изучаемого заболевания или возникновения исхода. Различают три вида таких систематических ошибок:

1. Влияние исхода на воздействие.
2. Влияние исхода на воспоминания о воздействии.
3. Влияние исхода на оценку или регистрацию воздействия.

Систематическая ошибка первого вида особенно важна в ситуации, когда в качестве воздействия изучается лечение, поскольку решение и его назначение может быть продиктовано ранними проявлениями болезни. Эта систематическая ошибка, вызванная наличием показаний к лечению.

Систематическая ошибка второго вида возникает из-за того, что воспоминания больных о воздействии изучаемого фактора отличаются от воспоминаний лиц контрольной группы.

Третья проблема – влияние исхода на оценку или регистрацию воздействия должна быть знакома всем, кто изучал примеры диагностики. Исследователь знающий цель исследования и исходы у обследуемых лиц, может проявить предвзятость при сборе анамнеза.

Научные стандарты для исследования случай – контроль

Для того чтобы судить о достоверности исследования случай контроль, предлагается сначала, каким образом тот же вопрос решался бы в рандомизированном контролируемом исследовании

В клиническое испытание обычно включают только тех больных, которые выражают согласие на участие в исследовании. Аналогично, для исследования случай-контроль нужно подбирать тех лиц, которые в принципе могли подвергаться воздействию. Например, в исследование нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве возможной причины развития почечной недостаточности следует включать лиц обоего пола, не имеющих противопоказаний к назначению этих препаратов (таких как язвенная болезнь, например). Так же как в клиническом испытании, все лица из обеих групп должны быть подвергнуты одинаковому обследованию для выявления болезни почек. Эти и другие параллели между клиническими испытаниями и исследованиями случай-контроль могут быть использованы, чтобы разобраться, какие ошибки могли произойти, насколько они серьезны и как их устранить.

Для клинических ситуаций. установления критериев достоверности исследований случай-контроль предпринимались определенные усилия [15]. Однако, чтобы применять эти критерии, требуется глубокое понимание множества факторов, потенциально влияющих на воздействие и заболевание, а также на выявление того и другого в реальных

Исследования случай - контроль при анализе системы здравоохранения

Исследования случай-контроль используются прежде всего для проверки гипотез об этиологии заболевания. В последнее время эта методика стала применяться для изучения вопросов, связанных с обеспечением и качеством медицинской помощи.

Пример. Можно ли предупредить детский церебральный паралич и внутриутробную смерть плода? Британские авторы [16] в исследовании

случаи -контроль сравнивали данные об антенатальном лечении 141 младенца с церебральным параличом и 62 младенцем, умерших в интранатальном или неонатальном периоде (основная группа). На каждом случае болезни или смерти были подобраны два здоровых младенца, родившихся в то же время и в том же месте (контрольная группа). Недостаточные меры, направленные на коррекцию патологического состояния плода, отмечены чаще и основной, чем в контрольной группе, но этим удавалось объяснить лишь очень небольшой процент случаев детского церебрального паралича.

Поскольку наиболее серьезные последствия плохого качества медицинской помощи относительно редки, исследование случай-контроль можно рекомендовать как эффективную тактику для изучения связи между отклонением от официальных рекомендаций и неблагоприятными последствиями этого.

Резюме

Прогресс медицины в значительной степени зависит от тщательного исследования случаев заболевания. Описание случаев -это исследование нескольких случаев (10 или менее). Они обеспечивают описание необычных проявлений болезни, помогают изучать патогенез и разрабатывать гипотезы об этиологии и способах лечения. Однако описания случаев особенно подвержены случайным и систематическим ошибкам. Исследование серий случаев – это исследование групп из большего числа больных. Недостатки заключаются в отсутствии контрольной группы, с которой можно было бы сравнивать результаты, а также в том, что случаи изучаются в разные моменты времени и на разных стадиях течения заболевания.

В исследованиях случай-контроль группа лиц с изучаемым заболеванием (основная группа) сравнивается со сходной группой лиц, не имеющих данного заболевания (контрольная группа). Главное преимущество такой методики заключается в возможности набирать основную группу в

специализированных клиниках или из регистров заболеваний, а не искать или ожидать появления случаев в определенной популяции риска.

Поэтому исследования случай—контроль стоят гораздо дешевле и выполняются быстрее, чем когортные исследования. Кроме того, они являются единственной [возможно]! тактикой изучения факторов риска редких заболеваний. Хотя частоту новых случаев или относительный риск невозможно рассчитать прямо, их можно оценить по отношению шансов. Все недостатки исследований случай-контроль обусловлены их подверженностью систематическим ошибкам. Эта проблема связана прежде всего с двумя характеристиками исследования случай-контроль. Во-первых, группы сравнения обычно формируются исследователем, а не образуются естественным путем; во-вторых, воздействие оценивается после того, как заболевание уже случилось.

Каково место исследований случай-контроль в клинической эпидемиологии с учетом их подверженности систематическим ошибкам? Некоторые считают такие исследования ненаучными, нелогичными и даже порочными. Другие рассматривают их как важный первый этап в изучении многих медицинских проблем. Почти все согласны с тем, что когортные исследования обеспечивают более строгие, более достоверные доказательства и что в ситуациях, при которых они осуществимы, когортные исследования между приемами родов. Однако он не мог объяснить, каким образом немытые руки могут стать причиной болезни, поскольку возбудитель еще не был известен. Поэтому Мейгс не поверил, что причина послеродового сепсиса раскрыта (и, наверное, продолжал не утруждать себя мытьем рук).

Клиницисты часто встречаются с информацией о возможных причинно-следственных связях. В этой книге очень часто обсуждался вопрос о методах установления причинно-следственных связей, но до сих пор не было уделено специального внимания понятию причины.

В этой главе будет рассмотрено понятие причины в клинической медицине. Затем мы покажем, какого рода доказательства дают основания предполагать, что связь между явлениями, или корреляция, обусловлена причинно-следственными отношениями. Кроме того, кратко коснемся одного из типов исследований, который еще не описывался в нашей книге: это исследования, в которых известно воздействие возможной причины на группу в целом, а не на отдельных членов этой группы.

Упражнение по практическому применению показателей заболевания

- 1) В исследовании методом случай-контроль объекты исследования отбирают и относят к группам на основании их степени подверженности фактору риска или наличия заболевания? Каким образом это отнесение к группам совпадает или отличается от отнесения к группам в клиническом (intervention study) или когортном (cohort study) исследованиях?
- 2) Каковы основные условия, при которых желательно использовать исследования методом случай-контроль?
- 3) Какова основная причина использования точных, конкретных критериев при определении исхода в рамках исследования (т.е. определении “случая”)?
- 4) Назовите три источника случаев для исследования методом случай-контроль.
- 5) В чем заключается основной принцип определения соответствующей контрольной группы для исследования методом случай-контроль?
- 6) Назовите несколько источников контролей для исследования методом случай-контроль?
- 7) Почему исследования методом случай-контроль подвержены систематическим ошибкам?
- 8) Какие виды систематических ошибок представляют особую проблему при проведении исследований методом случай-контроль? Как можно свести к минимуму или устранить эти ошибки?

9) Каковы три основных преимущества исследований методом случай-контроль?

10) Каковы три основных недостатка исследований методом случай-контроль?

11) Сравните эти преимущества и недостатки с преимуществами и недостатками, присущими когортным исследованиям?

12) Почему мы не можем определить показатели заболеваемости (incidence rates) и добавочный риск (attributable risk) в исследованиях методом случай-контроль?

13) Было проведено исследование методом случай-контроль для оценки связи между искусственными подсластителями и раком мочевого пузыря. В исследовании были задействованы 3.000 случаев и 3.000 контролей. Среди случаев 1.293 человека в прошлом употребляли искусственные подсластители, в то время как 1.707 никогда их не употребляли. Среди контролей, 855 человек употребляли искусственные подсластители, а 2.145 не употребляли.

А. Составьте таблицу 2X2 для этого исследования.

Б. Рассчитайте степень связи между искусственными подсластителями и раком мочевого пузыря. Поясните свой ответ одним предложением.

14) Среди мужчин в возрасте 40-70 лет было проведено исследование, чтобы определить, снижают ли физические упражнения в течение 2 и более часов в неделю вероятность сердечного приступа. Случаями были 1.000 мужчин, у которых недавно был сердечный приступ; 236 из них сообщили, что до сердечного приступа регулярно делали физические упражнения в течение 2 и более часов в неделю. Также для исследования были отобраны 1.000 контролей; 379 из них сообщили, что регулярно делали упражнения.

А. Составьте таблицу 2X2 для этого исследования.

Б. Рассчитайте степень связи между регулярными упражнениями и сердечным приступом. В соответствии с вашими результатами, упражнения повышают или понижают вероятность сердечного приступа?

ГЛАВА 9. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

После изучения этой главы, студент должен знать:

- определение понятия “клиническое исследование” (“intervention study”)
- преимущества и недостатки клиническое исследование

После изучения этой главы, студент должен уметь:

- объяснять, что такое “рандомизация” (“randomization”), и в каких целях она применяется
- давать определение понятию “слепой метод” (“blinding”)
- объяснять различия между “простым слепым методом” ("single blind") и “двойным слепым методом” ("double blind")
- объяснять, что такое “плацебо” (“placebo”), и в каких целях оно используется
- объяснять, к каким проблемам приводит неспособность объектов исследования соблюдать правила клинического исследования (poor compliance of subjects)?

Упражнение по практическому применению «клинического исследования»

- 1) В чем отличие клинического исследования от других видов исследований, т.е. какова определяющая характеристика клинического исследования?
 - а) Что подразумевается под понятием “рандомизация”?
 - б) Каковы две основные цели рандомизации?
- 3)
 - а) Что такое “слепой метод”, и какова его цель?
 - б) В чем различие между “простым слепым методом” и “двойным слепым методом”?
- 4) Что такое “плацебо”, и в каких целях его применяют?

5) Что такое приверженность исследованию (compliance), и к каким проблемам приводит неспособность объектов исследования соблюдать правила клинического исследования?

Эксперимент является самым надежным способом испытать правильности гипотезы о действенности вмешательства. Экспериментальные исследования или испытания называют контролируруемыми, если в них есть контрольная группа, не получающая изучаемое вмешательство. Испытания с наличием контрольной группы более надежны, чем без контрольной группы. Вмешательства делятся на 2 большие группы: профилактические и лечебные. Объектом таких экспериментальных или клинических испытаний является популяция, а не выборка.

ГЛАВА 10. СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ОШИБКА И ПОСТОРОННИЕ ФАКТОРЫ

После изучения этой главы, студент должен знать:

- что такое посторонние факторы (confounding), и как они могут повлиять на исследование
- систематическая ошибка (bias), и каким образом она может повлиять на эпидемиологические исследования.
 - систематическая ошибка при отборе (*selection bias*)
 - систематическая ошибка при получении информации (*information bias*)
 - систематическая ошибка в связи с запоминанием (*recall bias*)
 - систематическая ошибка, связанная с интервьюером (*interviewer bias*)
 - систематическая ошибка в классификации (*misclassification bias*)
 - случайная (*random*)
 - неслучайная (*non-random*)

После изучения этой главы, студент должен уметь:

- контролировать посторонние факторы путем:
 - ограничения (*restriction*)
 - подбора (*matching*)
 - стратификации (*stratification*)
 - рандомизации (*randomization*)
 - многофакторного анализа (*multivariate analysis*)
- рассчитывать скорректированный относительный риск (adjusted relative risk) или скорректированное отношение шансов (adjusted odds ratio) с использованием стратификации.
- проводить стратифицированный анализ (*stratified analysis*) и проводить различия между посторонними факторами (confounding) и модификацией эффекта (effect modification).
- интерпретировать “скорректированное” отношение шансов, полученное путем

Систематическая ошибка (Bias)

Определение: систематическая ошибка, которая приводит к неверному определению степени связи

(т.е. ОР, ОШ или ДР определены неверно)

Причина:

- ◆ исследователь или участники исследования, т.е. на этапе планирования или проведения исследования
- ◆ может произойти во всех 3 видах исследований:
(случай-контроль, когортное или клиническое испытание [клиническое исследование])

Последствия:

- может создать видимость наличия связи, когда ее нет
- может показаться, что связи нет, когда в действительности она есть, т.е. (смещение к нулю)
- может привести к неточной оценке степени связи

Примечание: систематическую ошибку нельзя скорректировать (сделать фиксированной) в анализе

I. Систематическая ошибка при отборе (Selection Bias):

Систематическая ошибка при отборе может произойти в результате того, что процедуры отбора объектов исследования привели к результату, отличному от того, который получился бы, если в исследовании была задействована вся целевая популяция.

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

Результат: связь между воздействием и заболеванием среди объектов исследования отличается от связи среди общей популяции (завышенная или заниженная оценка степени связи)

Пример: проводится исследование методом случай-контроль, чтобы определить, связано ли невысокое социально-экономическое положение с повышенным риском развития рака шейки матки. “Случай” включают 250 женщин с раком шейки матки, которых отобрали на основе больничной медицинской документации. Женщинам задают ряд вопросов об их социально-экономическом положении (семейном доходе, работе, образовании и т.д.)

Исследователи находят контрольных объектов путем поквартирного обхода в районе с 9:00 до 17:00. Многих жителей нет дома, но исследователи упорствуют и в конечном итоге включают в свои списки достаточно контролей. Проблема заключается в том, что контроли были отобраны с использованием иного механизма, чем при отборе случаев. И механизм отбора мог способствовать отбору лиц с более низким социально-экономическим положением, так как женщины, которых не было дома, могли с большей вероятностью быть на работе и оказаться более образованными.

Другими словами, вероятность включения (отбора) контролей в исследование была выше, если у них было воздействие, представлявшее интерес для исследования (невысокое социально-экономическое положение).

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

Результат: связь между воздействием и заболеванием среди объектов исследования отличается от связи среди общей популяции (завышенная или заниженная оценка степени связи)

Пример: исследование воздействия на рабочем месте (например, органического растворителя), проведенное 15-20 лет назад на заводе. Подвергавшиеся и не подвергавшиеся воздействию объекты исследования были отобраны на основе записей о трудоустройстве. Многие из старых записей были потеряны, но записи работников, у которых были проблемы со здоровьем, с большей вероятностью были сохранены. Следовательно, на момент проведения исследования у работников, подвергавшихся воздействию и впоследствии имевших проблемы со здоровьем, скорее всего, сохранились записи о трудоустройстве, в то время как записи работников, подвергавшихся воздействию, но оставшихся здоровыми, по всей вероятности, были потеряны или выброшены.

Систематическая ошибка при наблюдении (получении информации) (Observation Bias (Information Bias)):

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

- 1) систематическая ошибка в связи с запоминанием (recall bias)
- 2) систематическая ошибка, связанная с интервьюером (interviewer bias)
- 3) выпадение из исследования (loss to follow up)
- 4) систематическая ошибка в классификации (misclassification bias)

1) Систематическая ошибка в связи с запоминанием: происходит в случае систематических расхождений в том, как объекты исследования вспоминают или рассказывают о воздействии или исходе. Может произойти как в

исследованиях методом случай-контроль, так и в ретроспективных когортных исследованиях.

Последствие: может привести к **завышению** или **занижению** оценки степени связи

- ❖ В исследовании методом случай-контроль: объекты с заболеванием (или surrogates) склонны вспоминать воздействия в прошлом иначе (более или менее точно), чем те, у кого нет заболевания.

Пример: Матери детей с врожденными дефектами с большей вероятностью будут вспоминать, какие лекарства они принимали во время беременности, иначе, чем матери детей без пороков развития.

- ❖ В ретроспективном когортном исследовании: те, кто подвергся воздействию потенциально вредного вещества, могут вспоминать о последующих исходах с иной степенью точности и подробности.

Пример: В ретроспективной части исследования “Ranch Hand”, в рамках которого рассматривались последствия применения “оранжевого реактива”, пилоты, подвергавшиеся воздействию, с большей вероятностью могли запомнить кожную сыпь, которая у них была в течение года после воздействия.

Способы решения проблемы:

- ❖ Использовать контроли, которые также больны
- ❖ Использовать стандартизированные анкеты
- ❖ Изучать существующие данные (например, медицинскую документацию или записи о трудоустройстве)

2) Систематическая ошибка, связанная с интервьюером: систематические расхождения в методах получения, записи и интерпретации информации о воздействии (в исследовании методом случай-контроль) или исходе (в ретроспективном и проспективном когортных исследованиях и в клинических исследованиях [клинических испытаниях]). Этот вид систематической ошибки может происходить, когда данные собраны путем

обзора медицинской документации, в случае если исследователь, проводящий обзор, склонен иначе интерпретировать информацию о какой-то одной группе, или если он более тщательно ищет информацию о какой-то одной группе.

- ❖ Может происходить в исследовании методом случай-контроль (исход известен, и интервьюер ищет информацию о воздействиях в прошлом)

ИЛИ

- ❖ Может происходить, когда известна информация о воздействии, и необходимы сведения об исходе (например, в ретроспективном и проспективном когортных исследованиях или клиническом испытании)

Последствия систематической ошибки, связанной с интервьюером: может привести к **завышению** или **занижению** оценки степени связи

Способы решения проблемы:

- ❖ Сохранять в тайне от интервьюера порядок отнесения участников исследования к той или иной группе
- ❖ Использовать стандартизированные анкеты
- ❖ Изучать существующие данные (например, медицинскую документацию или записи о трудоустройстве)

3) Выпадение из исследования: Если вероятность выпадения из исследования связана с фактором риска и исходом, оценка относительного риска (ОР) будет необъективной.

- ❖ Может происходить в проспективном когортном исследовании и клинических испытаниях

Пример: Перспективное когортное исследование проводится путем отправки по почте анкет врачам о том, курят они или нет, а также был ли у них

инфаркт миокарда (сердечный приступ). Если большинство врачей, которые курят и у которых также был сердечный приступ, склонны не отправлять по почте анкеты, то оценка степени связи будет необъективной (неточной).

Последствия выпадения из исследования: может привести к **завышению** или **занижению** оценки степени связи

Способ решения проблемы: поддерживать показатели последующего наблюдения на высоком уровне и сделать их одинаковыми как для объектов исследования, подвергавшихся воздействию, так и для тех, кто ему подвержен не был.

- ❖ заслуживающие доверия, мотивированные группы
- ❖ использовать объекты, которые легко отслеживать
- ❖ получить другие контактные данные (друзей, родственников)
- ❖ поддерживать интерес (информационные бюллетени, стимулы и т.д.)

4) Ошибка в классификации: происходит, когда объекты исследования неправильно распределены по категориям согласно наличию фактора риска или исхода, например, предположения о массе тела, занижение показателей потребления сигарет, ошибки в медицинской документации.

Случайная ошибка в классификации: почти одинаковая доля неправильно классифицированных объектов в каждой изучаемой группе.

Неслучайная (дифференциальная) ошибка в классификации: информация более точная в одной из изучаемых групп.

Последствия ошибки в классификации: зависит от обстоятельств

- ❖ Случайная ошибка в классификации (занижение оценки; смещение к нулю)
- ❖ Неслучайная ошибка в классификации (завышение или занижение оценки)

Интерпретация результатов исследования

- 1) С учетом условий проведения исследования, могла ли произойти систематическая ошибка?
- 2) Существует ли вероятность, что систематическая ошибка действительно имела место?
- 3) Если бы произошла систематическая ошибка, какими были бы ее последствия?

Произошло бы существенное искажение ОР, ОШ или ДР?

Пример: Проводится исследование методом случай-контроль для определения связи между диабетом и повышенным риском закупорки бедренной артерии вследствие атеросклероза. Имеется 100 случаев и 100 контролей, и действительное соотношение выглядит следующим образом:

<u>Действительное соотношение</u>			
	случаи	контроли	
Диабет	40	10	50
Нет диабета	60	90	150
	100	100	200

Отношение шансов составляет $\frac{40 \times 90}{10 \times 60} = 6,0$

Случайная ошибка в классификации: предположим, что исследователи определили, был ли объект исследования диабетиком или нет, на основании его выписки из больницы, а те, кто заполнял выписку, не указали наличие диабета у почти половины выписанных пациентов. Если бы это было так, то данные могли бы выглядеть следующим образом:

<u>Случайная ошибка в классификации</u>			
	случаи	контроли	

Диабет	20	5	25
Нет диабета	80	95	175
	100	100	200

В этом случае, отношение шансов составляет $\frac{20 \times 95}{5 \times 80} = 4,75$

$$5 \times 80$$

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

Неслучайная ошибка в классификации:

Тем не менее, сейчас предположим, что исследователи изучили медицинские карты случаев более тщательно и также проверили заключения о состоянии их здоровья в больничной лаборатории. Другими словами, они проверяли данные о наличии диабета у случаев более тщательно, чем у контролей. Если это так, то они бы определили фактическое число диабетиков среди случаев, но не смогли бы выявить диабет у половины контролей. В таком случае, результаты могли бы выглядеть следующим образом:

<u>Неслучайная ошибка в классификации</u>			
	случаи	контроли	
Диабет	40	5	45
Нет диабета	60	95	155
	100	100	200

В этом случае, отношение шансов составляет $\frac{40 \times 95}{5 \times 60} = 12,7$

$$5 \times 60$$

Следовательно, в этом случае оценка степени связи была бы завышена.

Очевидно, что отношение шансов было бы недооцененным, если бы исследователи более тщательно определяли наличие диабета у контролей. Следовательно, неслучайная ошибка в классификации может привести как к завышенной, так и заниженной оценке.

Резюме: Способы избежания систематических ошибок

- ❖ Для исследований методом случай-контроль и ретроспективных когортных исследований отбирайте изучаемые группы посредством одних и тех же механизмов или из одних и тех же источников. Например, если вы используете случаи, отобранные в больницах, то следует использовать контроли, отобранные в больницах, чтобы свести к минимуму систематическую ошибку при отборе, отсутствие ответа и систематическую ошибку в связи с запоминанием.
- ❖ Контроли для исследования методом случай-контроль следует отбирать так, чтобы они не представляли всю популяцию, не страдающую определенным заболеванием, а только популяцию людей, которых бы признали случаями, если бы у них также развилось данное заболевание.
- ❖ Для перспективных когортных исследований и клинических испытаний выбирайте популяции, которым можно доверять и с которыми легко работать (например, врачи или медсестры)
- ❖ Примите меры для максимального расширения последующих мероприятий (информационный бюллетень, стимулы, контактные лица и т.д.)
- ❖ Сбор данных должен осуществляться при помощи стандартизированных вопросников с акцентом на объективных вопросах, допускающих единственный ответ
- ❖ Наилучшим вариантом является использование обученных интервьюеров, не имеющих личной заинтересованности в результатах
- ❖ От интервьюеров и тех, кто занимается сбором данных, следует по мере возможности скрывать статус изучаемой группы
- ❖ По возможности, используйте существующие данные, не полагайтесь на свою память.



Для того чтобы произошло искажение, внешний фактор должен быть связан как с фактором риска, так и с заболеванием. Например, физическая активность может быть связана с увеличением потребления жидкости, но потребление жидкости не влияет на риск развития болезни. Следовательно, в этом случае потребление жидкости не является посторонним фактором.

Значение “связи”

Если характерная особенность связана с заболеванием, то риск развития заболевания отличается среди людей с характерной особенностью, по сравнению с теми, у кого ее нет.

Например, возраст связан с болезнью коронарных артерий, поскольку риск развития болезни коронарных артерий выше среди пожилых людей, по сравнению с молодыми людьми.

Если характерная особенность связана с воздействием, то распределение данной характеристики будет отличаться среди людей, подверженных воздействию, по сравнению с теми, кто ему не подвержен, например, пожилые люди менее склонны делать физические упражнения, чем молодые люди.

Посторонние факторы: факторы риска или показатели причины заболевания

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

примере выше, так как возраст является еще одним фактором риска развития болезни сердца.

- ◆ Аналогичным образом, посторонним фактором также может быть фактор, предупреждающий развитие заболевания.
- ◆ Или, посторонний фактор может быть показателем какой-либо другой причины заболевания. Например, социально-экономическое положение может быть посторонним фактором в этом примере, так как невысокое социально-экономическое положение указывает на сложный набор недостаточно изученных факторов, которые, по всей видимости, сопряжены с повышенным риском развития болезни сердца.

Посторонний фактор - это не просто звено в причинно-следственной цепи

Потребление алкоголя может привести к повышению уровня липопротеинов высокой плотности (HDL) а это, в свою очередь, способствует снижению риска развития болезни сердца у людей, умеренно потребляющих алкоголь.

Потребление алкоголя -----> повышение уровня HDL -----> снижение риска развития болезни сердца

Если HDL является механизмом, посредством которого потребление алкоголя снижает риск развития болезни сердца, то HDL не следует считать посторонним фактором.

С другой стороны, предположим, что было известно о частичном снижении риска развития болезни сердца путем повышения уровня HDL, но исследователи не postulated that alcohol also lowered the risk of heart disease some neural mechanism that was quite independent of the effects of HDL. Если исследователи хотели проверить, были ли какие-либо еще преимущества потребления алкоголя, помимо его действия на уровень HDL, то HDL не является частью проверяемой причинно-следственной цепи, и они хотели контролировать уровень HDL.

Характеристики посторонних факторов:

- Посторонний фактор должен быть связан как с фактором риска, представляющим интерес для исследования, так и с исходом
- Посторонний фактор должен быть неравномерно распределен среди сравниваемых групп.

Последствия посторонних факторов:

- на их счет можно отнести всю очевидную связь или ее часть
- может привести к завышенной или заниженной оценке степени связи

Необходимо понимать, что может быть много возможных посторонних факторов, которые могут оказать влияние на связь. Например,

Прочие возможные различия между теми, кто активно делает физические упражнения, и физически неактивными людьми

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

Способы контроля посторонних факторов

Контроль на этапе планирования исследования

- 1) Ограничение
- 2) Подбор
- 3) Рандомизация (только в клинических исследованиях)

Контроль во время анализа

- 1) Стратификация
- 2) Многофакторный анализ

А. Контроль посторонних факторов на этапе планирования исследования:

1) Ограничение (Restriction)

Одним из условий для возникновения постороннего фактора является то, что посторонний фактор должен быть в неравной степени распределен среди сравниваемых групп. Следовательно, одной из стратегий избежания посторонних факторов является ограничение доступа к исследованию группе объектов, имеющих такой же уровень посторонних факторов.

Например, в гипотетическом исследовании, в рамках которого рассматривается связь между физической активностью и болезнью сердца, предположим, что возраст и пол были единственными двумя посторонними факторами, представляющими интерес для исследования. Если это так, что искажения вследствие этих факторов можно было избежать, убедившись, что все объекты исследования были мужчинами в возрасте 40-50 лет.

Преимущества ограничения как средства контроля посторонних факторов:

- просто и эффективно

Недостатки ограничения

- сокращает количество подходящих объектов исследования (может привести к проблемам с размером выборки)

- может возникнуть остаточное влияние посторонних факторов (residual confounding) в случае недостаточно тщательного ограничения. Например, в исследовании, посвященном физическим упражнениям и болезни сердца, исследователи могли ввести ограничение, что участниками исследования могут быть мужчины в возрасте 40-65 лет. Тем не менее, риск развития болезни сердца в зависимости от возраста сильно колеблется в этих пределах, также как и уровень физической активности
- нет возможности оценить последствия факторов, по которым были введены ограничения. Например, если участниками исследования должны быть только мужчины в возрасте 45-50 лет, вы не можете использовать данное исследование для изучения влияния пола и возраста (так как эти факторы не варьируют в рамках вашей выборки)
- может ограничить генерализуемость (возможность распространения) выводов. Например, если в вашем исследовании будут участвовать только мужчины, вы не сможете распространить свои выводы на женщин.

2) Подбор (Matching) (применение подбора для контроля посторонних факторов фактически зависит от использования элементов при *планировании* исследования и элементов во время *анализа*).

Вместо ограничения, можно также убедиться, что изучаемые группы не отличаются по наличию возможных посторонних факторов, таких как возраст и пол, путем подбора. На каждого физически *активного* мужчину в возрасте 40-50 лет можно найти и занести в список участников физически *неактивного* мужчину в возрасте 40-50 лет. Следовательно, сопоставляемые группы можно искусственно сделать аналогичными по этим факторам, так что они не смогут исказить взаимосвязь.

Преимущества подбора:

- просто и эффективно
- необходимо провести особый вид статистического анализа (тест по методу МакНемара (McNemar's))

Недостатки подбора:

- сложно, дорого и занимает много времени
- ограничивает размер выборки
- нет возможности оценить последствия факторов, по которым был сделан подбор

Подбор очень полезен при определенных обстоятельствах:

- Когда необходимо контролировать посторонние факторы, которые являются сложными, многомерными переменными (например, наследственность, факторы внешней среды)
- При проведении исследования методом случай-контроль, в котором много возможных контролей при меньшем числе случаев (например, исследование DES (диетилстилбестрол), исследование Upper Cape Cod)

3) Рандомизация (Randomization)

- Объекты исследования случайным образом распределены по группам, получающим лечение, что обеспечивает равные шансы на то, что объект окажется в той или иной группе
- При достаточном количестве объектов исследования это обеспечивает исходную сопоставимость групп
- Обеспечивает контроль за известными и неизвестными посторонними факторами

Б. Контроль посторонних факторов во время анализа исследования:

1) Стратификация (Stratification)

В примере, рассматривающем взаимосвязь между гипотетическим рационом и ИМТ, вначале казалось, что между ними не было связи, но были такие посторонние факторы как пол и возраст. После повторного рассмотрения данных с учетом этих факторов, становится ясно, что если бы акцент был сделан на одной из подгрупп, например, взрослых мужчинах, действительное соотношение стало бы очевидным.

Посторонние факторы в стратифицированном анализе (Stratified Analysis)

Предположим, вы провели исследование методом случай-контроль для изучения связи между предшествующим использованием контрацептивов и инфарктом миокарда. Вы знаете, что риск развития инфаркта миокарда повышается с возрастом – другими словами, возраст является возможным посторонним фактором.

- Если бы вы хотели контролировать посторонние факторы по возрастам, вы могли просто поделить объекты исследования на две или более возрастные группы и рассматривать наличие связи в отдельных подгруппах.

Confounding in a Stratified Analysis

Unadjusted Analysis of Total Sample

		<u>MI Cases</u>	<u>Controls</u>
oral	+	39	24
contraceptives	-	114	154

OR = 2.2

Analysis Stratified by Age

		<u><45 yrs old</u>		<u>>45 yrs old</u>	
		<u>Cases</u>	<u>Controls</u>	<u>Cases</u>	<u>Controls</u>
oral	+	21	17	18	7
contraceptives	-	26	59	88	95

OR = 2.8

OR = 2.8

- ОШ в общей выборке говорит о том, что риск развития инфаркта миокарда у тех, кто пользовался оральными контрацептивами, был в 2,2 раза выше.
- Тем не менее, когда мы разделим ее на две возрастные группы, степень связи в каждой из этих групп усилится. Это указывает на то, что было некоторое искажение по возрасту, и что в действительности, после корректировки разницы в возрасте, риск развития инфаркта миокарда у тех, кто использовал оральные контрацептивы, был выше в 2,8 раза.
- В качестве практического примера, вот как вы определяете наличие постороннего фактора и степень его негативного влияния. Вы рассчитываете общие, приблизительные (нескорректированные) ОР и ОШ и сравниваете их с ОР каждой группы. Если нескорректированные ОР и ОШ аналогичны степени риска в группах, то данный фактор не вызвал искажения, и вы можете просто использовать ОШ для всей выборки. Если оценка степени связи в подгруппе отличается от нескорректированной оценки, то имеет место искажение.

Объединенная оценка риска по методу Мантеля-Хэнзеля (Mantel-Haenszel)

- ОШ групп обычно не идентичны, как в этом примере. Если имеются признаки посторонних факторов, и ОР или ОШ групп неравны (например, если бы они составляли 2,6 и 2,8), существуют формулы для объединения оценок групп в *единую сводную оценку (single summary estimate)*, которая неискаженна и взвешена с учетом различий в количестве объектов исследования в каждой группе. (Мантель (Mantel) и Хэнзель (Haenszel) – статистики, разработавшие подобные формулы для исследований методом случай-контроль и когортных исследований).
- ОР Мантеля-Хэнзеля (Mantel-Haenszel RR) означает расслоение данных и вычисление ОР, который является средневзвешенной

величиной ОР групп для корректировки с учетом посторонних факторов.

Множественные группы для контроля фактора возраста

Кроме того, примите во внимание, что вы не ограничены применением всего двух групп.

- В гипотетическом примере связи между физическими упражнениями и развитием болезни сердца, если бы возраст вызывал беспокойство как посторонний фактор, выборку можно было бы просто разделить на возрастные подгруппы < 40 и ≥ 40 .
- Тем не менее, весьма вероятно, что люди в возрасте 40-65 лет могут сильно отличаться в отношении физической активности и показателей болезни сердца, так что возможны проблемы с *остаточным влиянием посторонних факторов (residual confounding)*. Чтобы этого избежать, можно разбить выборку по возрастным подгруппам с интервалом в 5 лет:

Заметьте, что в этом примере первоначальная оценка относительного риска составляла 0,5. В результате стратифицированного анализа относительный риск по-прежнему был меньше единицы. Если применить формулу Мантеля-Хэнзеля, можно рассчитать средневзвешенную величину, которая будет приблизительно составлять 0,77, означая, что у тех, кто делает физические упражнения, риск развития инфаркта миокарда в 0,77 раз выше, чем у тех, кто упражнений не делает. Итак, первоначальная оценка риска была искажена возрастными различиями, но это удалось скорректировать путем стратифицированного анализа.

Стратификация для контроля двух факторов

При рассмотрении связи между физическими упражнениями и развитием болезни сердца беспокойство также вызывало искажение вследствие двух других факторов, таких как пол и болезнь сердца в семейном

анамнезе. Можно так же провести стратификацию с учетом этих факторов, чтобы узнать, являются ли они посторонними факторами, и провести корректировку.

- Стратифицированный анализ легко проводить, и он дает довольно хорошую картину происходящего. Тем не менее, основным недостатком стратификации является ее неспособность контролировать множественные переменные искажения.
- Например, вы решили проконтролировать
 - пол,
 - 3 уровня воздействия курения,
 - 4 уровня возраста и
 - 4 уровня ИМТ.

Для этого потребуются 96 отдельных групп, чтобы проконтролировать все эти переменные одновременно, и по мере увеличения количества групп сокращается количество людей в каждой группе, и основной проблемой становится размер выборки, так как во многих группах будет мало человек, или не будет вовсе.

Как только больному поставлен диагноз и предсказано ожидаемое течение заболевания, сразу возникают вопросы: "Что можно предпринять? Существует ли лечение, которое улучшит исход заболевания?" В этой главе будет рассмотрен вопрос о том, как определить эффективность назначенного лечения.

Предположения и доказательства

При разработке новых методов лечения требуются, с одной стороны, перспективные идеи, а с другой стороны — способы их надежной проверки.

Предположения

Гипотезы о возможных способах лечения возникают в результате любой медицинской деятельности. Некоторые из них основываются на

знаниях механизма заболевания. Препараты против устойчивых к антибиотикам бактерий разработаны на основе представлений о механизме резистентности. Гормональные препараты получены благодаря знаниям о структуре естественных гормонов. Эффективный метод лечения сердечной недостаточности путем снижения постнагрузки предложен после того, как патофизиологические исследования выявили важность этого параметра в развитии данной патологии.

Другие гипотезы о способах лечения возникли благодаря наблюдениям проницательных врачей. Приведем два примера таких наблюдений: у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших амантадин для профилактики гриппа, отмечено улучшение неврологического статуса; при назначении колхицина по поводу подагры наблюдалось уменьшение частоты приступов семейной формы желтушного лептоспироза. Эффективность этих методов лечения не была предсказана на основе знаний о природе болезней, а механизмы действия этих препаратов до сих пор изучены не полностью. Аналогичным образом во всем мире применяются народные средства, польза которых подкреплена вековым опытом, а не научными исследованиями.

Гипотезы могут возникать в результате проб и ошибок. Некоторые противоопухолевые препараты были обнаружены путем проверки активности огромного числа веществ.

Идеи относительно методов лечения и профилактики возникают также в результате эпидемиологических исследований. Было замечено, что в странах Африки, где пища богата клетчаткой, распространенность заболеваний кишечника ниже по сравнению с развитыми странами, население которых потребляет мало клетчатки. Это наблюдение привело к попыткам профилактики заболеваний кишечника (синдрома раздраженной кишки, дивертикулита, аппендицита, рака толстой кишки) с помощью соответствующей диеты. Сравнительные исследования распространенности заболеваний в разных странах выявили роль красного вина в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и фтора - в предотвращении кариеса.

Проверка предположений

Некоторые методы лечения действуют настолько быстро и эффективно, что их ценность очевидна даже без формальной проверки. Врачи не имеют ни малейших сомнений относительно эффективности пенициллина при пневмонии, хирургической операции при аппендиците или колхицина при подагре. Здесь вполне достаточно клинического опыта.

Однако обычно эффект лечения не столь впечатляющий. В таких случаях предположения об эффективности лечения необходимо подвергнуть проверке посредством клинических исследований, поскольку выявлению истинного эффекта лечения может мешать множество факторов — случайные совпадения, неправомерные сравнения, спонтанные изменения течения болезни, принятие желаемого за действительное.

Иногда знание механизмов заболевания, основанное на изучении лабораторных моделей или физиологических исследованиях у людей, достигает столь высокого уровня, что возникает искушение предсказать эффект лечения, не проводя формальной проверки. Однако, полагаясь только на современные представления о механизмах развития заболевания, без проверки изучаемого метода на людях, можно получить неприятные "сюрпризы", поскольку понимание патогенеза далеко не полно.

Наблюдение

Можно сравнивать эффект исследуемого лечения с обычным наблюдением без какого — либо вмешательства. Дело в том, что все пациенты, участвующие в исследовании, неизбежно ощущают к себе особое внимание. Осознавая, что они являются предметом специального интереса, люди невольно меняют свое поведение, независимо от характера получаемого ими лечения. Этот феномен называется Эффектом Готорна

(Hawthorne effect). Причины не ясны. Возможно, пациенты стремятся порадовать своих докторов, или им хочется внести свой вклад в получение «хороших» результатов. Сравнение результата лечения с итогами простого наблюдения позволяет отделить вклад вмешательства от эффекта Готорна (Рис7.5).

Лечение плацебо

Можно сравнивать исследуемое лечение с назначением плацебо. Плацебо – это лекарственная форма, не отличимая от исследуемого препарата по внешнему виду, цвету, вкусу и запаху, но не оказывающая специфического действия (например, таблетки глюкозы или инъекции физиологического раствора). Показано, что плацебо, которое больной уверенно принимает за лекарство, уменьшает послеоперационную боль, тошноту и зуд приблизительно у 1/3 пациентов. Это эффект называется эффектом плацебо (placebo effect).

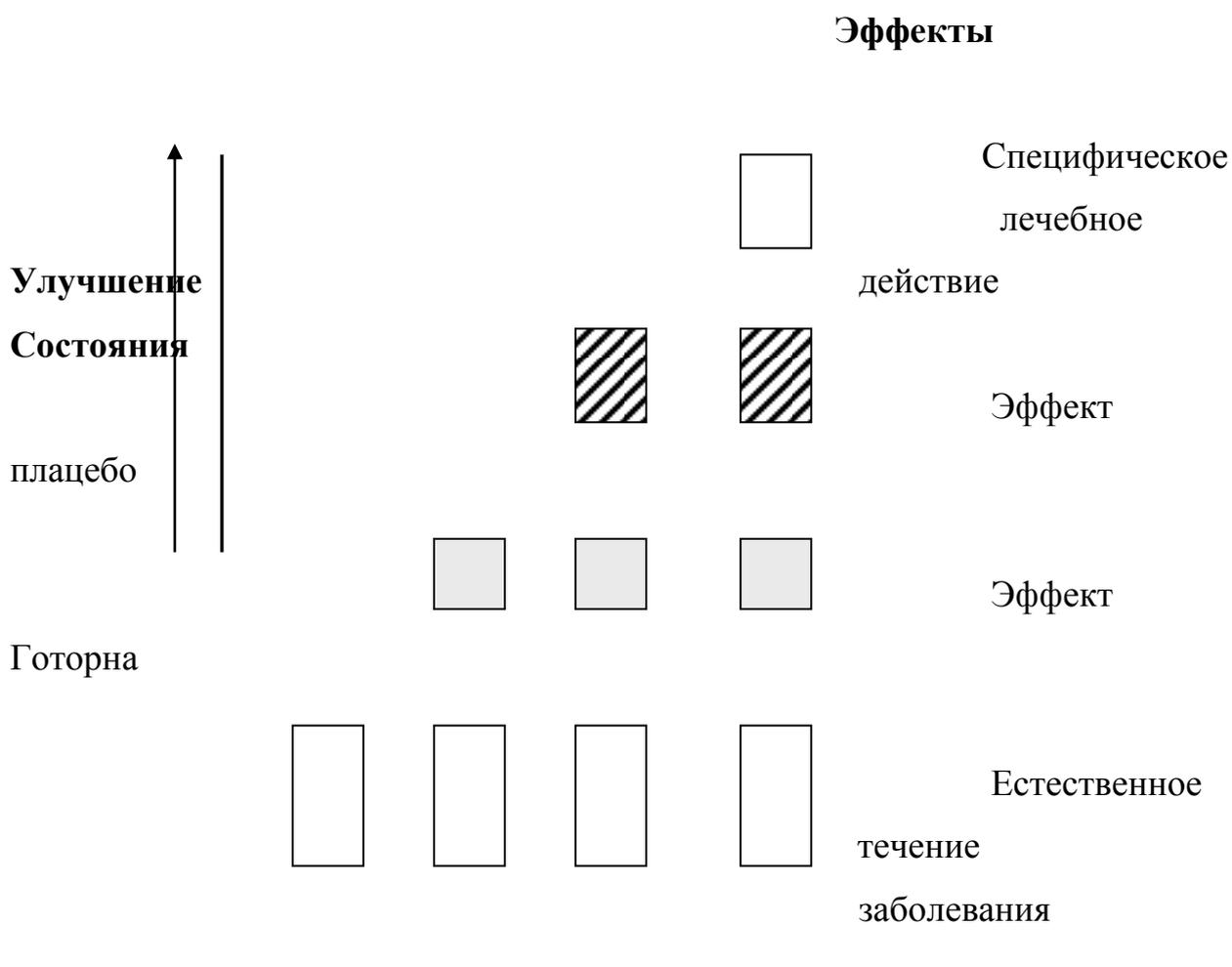
Исследователи больше, чем врачи-практики заинтересованы в установлении специфического эффекта, имеющих отношение к современным теориям о причинах заболевания, и рассматривают эффект плацебо как базальный уровень для измерения специфических лечебных эффектов.

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

Обычное лечение

Можно сравнивать исследуемое лечение с обычным лечением. Это целесообразно и приемлемо с точки зрения этики только в том случае, если известно, что обычное лечение эффективно.

Рис 7.5 Вклад различных причин в суммарный лечебный эффект



Отсутствие изучаемого заболевания

В клиническом испытании, да и на практике иногда приходится назначать лечение прежде, чем удастся полностью удостовериться в том, что у пациента именно то заболевание, по поводу которого показано данное вмешательство.

Пример. Для того чтобы выяснить, повышают ли моноклональные антитела к эндотоксину выживаемость при сепсисе, 543 пациента с сепсисом и подозреваемой грамотрицательной инфекцией были случайным образом разделены на две группы - больные одной группы получали антиэндотоксины, больные другой группы - плацебо. В подгруппе пациентов, у которых действительно была грамотрицательная бактериемия, летальность снизилась с 19 до 30%, что существенно больше случайной разницы. Однако лишь у 200 пациенток (37%) имелась грамотрицательная бактериемия, подтвержденная результатами посева крови. Следовательно, причины, объясняющие эффективность препарата у остальных 63% больных, отсутствовали. Для всех пациентов с сепсисом (как имевших, так и не имевших бактериемию), летальность составляла 13% в группе получавших плацебо и 39% в группе получавших антиэндотоксин. Это различие незначительно и может быть обусловлено случайностью. Таким образом, исследование показало, что препарат эффективен в отношении грамотрицательных бактерий, а не сепсиса. Важны оба результата: первый для ученых, заинтересованных в выяснении биологического действия антиэндотоксина на бактерии, второй - для клиницистов, которые должны знать клинический эффект применения препарата у больных сепсисом, учитывая, что решение приходится принимать прежде, чем станет известно, действительно ли у пациента имеется бактериемия.

Если предположение о наличии у пациента изучаемого заболевания не подтверждается, то за такую ошибку приходится расплачиваться. Обследование дополнительного числа пациентов, которые не получают пользы от специфического лечения, уменьшает эффективность испытания - чтобы выявить эффект, нужно включить в исследование больше пациентов. Иначе говоря, из-за того, что пациенты, у которых может проявиться специфический эффект, смешаны с теми, у которых его быть не может, эффективность лечения оказывается меньше, чем в исследовании, в которое включены только пациенты с наличием заболевания. Это уменьшает шансы

обнаружения эффекта при заданном числе пациентов в испытании. Однако важное достоинство исследований подобного типа состоит в том, что они предоставляют информацию о последствиях принятия решения так, как это видится с точки зрения клинициста.

Соблюдение предписаний врача

Говоря о соблюдении пациентом предписаний врача, мы имеем в виду то, насколько точно больной, участвующий в клиническом испытании, выполняет требования, предъявляемые к нему врачом-исследователем. Пациент может сознательно идти на нарушение предписаний, однако чаще такое несоблюдение требований связано с тем, что больному не понят, какие препараты, в какой форме и дозе следует принимать, или препарат закончился, или у него нет денег на приобретение лекарств. Нарушение предписаний врача может привести к тому, что лечение, показавшее свою эффективность в специальных условиях, окажется неэффективным на практике.

Соблюдение предписаний особенно важно при амбулаторном наблюдении. В клинике многие факторы ограничивают поведение больного и делают его более дисциплинированным. В стационаре у пациентов создается впечатление, что их состояние намного тяжелее, чем на самом деле, и они этим обеспокоены. Они оказались в непривычной обстановке, зависят от квалификации и внимания персонала во всем, даже в сохранении самой жизни. Кроме того, медицинский персонал больниц действует по схеме, гарантирующей получение пациентом назначенного лечения. Таким образом, клинический опыт и данные медицинской литературы, отражающие условия стационара, могут недооценивать фактор соблюдения больным предписаний врача вне больницы, где лечится большинство больных и где гораздо труднее добиться выполнения назначений.

В клиническом испытании сравнение эффекта лечения у пациентов, соблюдающих и не соблюдающих назначения, может привести к ошибочным выводам.

Пример. В крупном исследовании влияния нескольких гиполипидемических препаратов на развитие стенокардии 1103 мужчинам был назначен клофибрат и 2789 мужчинам - плацебо. Пятилетняя летальность составила 20,0% в группе принимавших клофибрат и 20,9% в группе принимавших плацебо, что указывает на неэффективность препарата.

В то же время было обнаружено, что не все пациенты принимали лекарство. Был ли клофибрат эффективен у тех, кто действительно принимал препарат? Ответ оказался утвердительным. В экспериментальной группе пятилетняя летальность среди пациентов, действительно принимавших клофибрат, составила 15,0% по сравнению с 26,4% у пациентов, не соблюдавших схему лечения ($p < 10^{-5}$). Однако летальность среди больных, которые строго выполняли назначения и принимали плацебо, также снизилась. Здесь пятилетняя летальность у действительно принимавших препарат (плацебо) составила 15,0% против 28,3% среди тех, кто не принимал его ($p < 10^{-15}$). Таким образом, связь между приемом препарата и прогнозом не была полностью обусловлена специфической активностью препарата. Авторы предостерегают от оценки эффектов лечения в подгруппах, сформированных по степени соблюдения пациентами протокола исследования после рандомизации.

Сопутствующие вмешательства

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

Пример. Лечение больных СПИДом связано с эмоциями, в частности потому, что болезнь поражает молодых людей и неизбежно закапчивается

смертью в течение нескольких лет после появления симптомов. Изучению эффективности методов лечения препятствует нарушение обычных процедур рандомизированных испытаний, поскольку пациенты пытаются увеличить свои шансы на выживание. В ходе рандомизированных испытаний пациенты иногда обмениваются препаратами (исследователи называют обмен схемами лечения среди пациентов "контаминацией") или получают через "лекарственные клубы" препараты, не используемые в испытании. О таких поступках они не сообщают исследователям, так что эти факторы невозможно учесть при подведении итогов испытания. Вследствие этого, исследование оказывается смещенным в сторону отсутствия эффекта, поскольку различия между результатами лечения в опытной и контрольной группах уменьшаются.

Сравнение пациентов, реагирующих и не реагирующих на лечение

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

Такой подход научно не обоснован и часто ошибочен, поскольку наличие или отсутствие эффекта может быть обусловлено многими факторами, влияющими на окончательный исход: стадией заболевания, скоростью прогрессирования, соблюдением схемы лечения, дозой, побочными явлениями и, наконец, наличием других заболеваний. Если на самом деле ни у кого из пациентов состояние не улучшилось в связи с лечением и дальнейшее течение заболевания определялось какими-то другими причинами, то отреагировавшими на лечение будут названы те, у кого почему - либо наступило улучшение, а не отреагировавшими - те, у кого течение заболевания оказалось неблагоприятным. Разумеется, у отреагировавших исходы будут лучше, независимо от того, получали они

исследуемое

лечение

или

нет.

Слепой метод

Если участники испытания знают, кто какой вид лечения получает, их поведение может измениться определенным образом (т.е. стать причиной систематической ошибки)- Один из способов минимизации этого эффекта состоит в использовании *слепого метода* (blinding). Исследование организуется таким образом, чтобы его участники не знали, кто получает изучаемый препарат, а кто - препарат сравнения, и это не влияло бы на их действия, снижая тем самым достоверность исследования. Более точно этот метод следовало бы называть "маскированием", но термин "слепой метод" давно стал общеупотребительным'.

Слепой метод может быть реализован в клиническом испытании на четырех уровнях. Во-первых, те, кто распределяет пациентов по группам вмешательства, не должны знать, какое лечение будет назначено каждому последующему больному, чтобы это не нарушало включения пациентов в исследование в порядке их поступления. Во-вторых, пациенты не должны знать, какое именно лечение они получают; тогда менее вероятны несоблюдение схемы лечения или субъективность при описании своего состояния. В-третьих, проводящие наблюдение врачи не должны знать, какое лечение назначено пациенту, тогда не возникнут невольные различия в ведении больных. Наконец, если исследователи, оценивающие исходы, не будут знать о различиях методов лечения между группами, их мнение будет беспристрастным.

Иногда используются термины "*простой слепой метод*" (не информирован пациент) или "*двойной слепой метод*" (не информированы и пациент, и исследователь), но они передают смысл недостаточно ясно. Лучше просто подробно описать методику проведения исследования.

Испытание, в котором не пытались назначать лечение вслепую, называется открытым.

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

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

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

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

Пример. Было предпринято двойное слепое рандомизированное испытание, чтобы выяснить, предотвращает ли прием пропранолола повторный

инфаркт миокарда. После окончания исследования, но до раскрытия кодов, пациентов и медицинский персонал попросили отгадать, какой препарат принимал пациент. Среди пациентов 79,9% правильно отгадали пропранолол и 57,2% - плацебо. Врачи и медицинские сестры показали такой же результат. Клинический персонал мог догадываться по частоте пульса; на чем основывали свою догадку пациенты - неизвестно.

Оценка исходов

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

Иногда, стремясь быстро провести исследование, немедленно получить и опубликовать его результаты, используют косвенные, легко оцениваемые исходы (surrogate outcomes) вместо настоящих клинических исходов (true outcomes). Например, в клинических исследованиях лечения ВИЧ-инфекции довольно часто за основной исход принимали результаты биологических тестов, показывающих выраженность инфекции (число CD4-лимфоцитов или присутствие антигена p24), а не клиническое прогрессирование заболевания (развитие сопутствующих инфекций или смерть). Однако число CD4-

лимфоцитов оказалось несовершенным маркером клинического эффекта лечения. Замещение клинических исходов биологическими (косвенными) в исследованиях, результаты, которых должны использоваться при лечении, считается оправданным, только если известно, что косвенный исход сильно связан с клиническим исходом.

Понятия причины

Словарь Вебстера [2] определяет причину, как "то, что вызывает эффект или результат". В медицинских учебниках причина обычно обсуждается в связи с такими понятиями, как "этиология", "патогенез" или "факторы риска".

Для практикующих врачей причина важна, прежде всего потому, что она определяет подходы к решению трех клинических задач: профилактике, диагностике и лечению. Клинический пример в начале этой главы демонстрирует, как знание причинно-следственных связей может помочь в деле профилактики. Когда врач периодически проверяет артериальное давление, он исходит из доказанности того, что повышенное артериальное давление – причина заболеваемости и смертности, и что нормализация артериального давления предупреждает развитие инсульта и инфаркта миокарда. Диагностика, особенно при инфекционном заболевании, часто включает в себя поиск причинного воздействия. Информация о причине нужна также в ситуации, когда по наличию факторов риска выделяют группы с высокой распространенностью заболевания (см. главу 3). В принципе, представление о причинной связи лежит в основе любого лечебного воздействия в клинической медицине. Разве мы назначили бы при пневмококковой пневмонии пенициллин, если бы не предполагали, что это приведет к выздоровлению? Или зачем бы мы советовали проводить химиотерапию больному с метастазами, если бы не считали, что подавление метаболизма раковых клеток обеспечит регрессию метастазов, и, в результате, увеличение продолжительности и качества жизни?

По большому счету врачи больше заинтересованы в выяснении устранимых или обратимых причин болезней, чем таких, с которыми ничего нельзя поделать. С другой стороны, исследователи изучают и такие причинные факторы, в отношении которых нет эффективного лечения или профилактики, в надежде разработать эти меры в будущем.

Причины единичные и множественные

В 1882 г., через 40 лет после полемики между О. Холмсом и Ч. Менгсом, Роберт Кох разработал правила для определения роли инфекционного агента как причины болезни. Основой его подхода стало предположение о том, что каждая болезнь имеет одну причину, а конкретная причина вызывает одну болезнь. Сформулированные им постулаты таковы:

1. Микроорганизм должен быть обнаружен в каждом случае заболевания.
2. Микроорганизм должен быть выделен и выращен в виде чистой культуры.
3. Микроорганизм должен вызывать специфическое заболевание при введении животному.
4. Микроорганизм должен быть, затем выделен у животного и идентифицирован.

Интересно, что при установлении причины Кох не учитывал эффект лечения. Наверное он бы добавил эффект лечения к своим критериям, если бы жил на сто лет позже, когда эффективное лечение стало более частым явлением.

Подход Коха способствовал существенному развитию понятия причины в медицине. До этого считалось, что одну и ту же болезнь могут вызывать разные бактерии. Постулаты Коха помогли внести порядок в существовавший хаос. Они полезны и сегодня. Постулат о том, что конкретный микроорганизм является причиной заболевания, послужил основой для недавних открытий. В 1977 г. была обнаружена грамотрицательная бактерия, вызывающая болезнь легионеров, а в 1980 г.

было установлено, что СПИД обусловлен вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Однако для установления причины большинства болезней недостаточно одних только постулатов Коха. Иногда слишком строгое следование правилам Коха вело медицину в тупик. Конечно, было бы удобно, если бы всегда существовало соотношение "одна причина - одна болезнь". Однако курение способствует развитию рака легких, хронических обструктивных заболеваний легких, язвенной болезни, рака желчного пузыря, ишемической болезни сердца.

Обычно заболевание вызывается комплексом совместно действующих факторов, сочетанием причин. Такое сочетание хорошо известно, например, для ишемической болезни сердца, но это же справедлива и для инфекционных заболеваний, для развития которых присутствие микроорганизма необходимо, но

не всегда достаточно, что вызывать болезнь.

Упражнение по практическому применению систематической ошибки, посторонних факторов

Часть I – Систематическая ошибка

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

Часть II – Посторонние факторы

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

Предположим, что известны следующие факты:

- Мужчины потребляют больше соли, чем женщины.
- Вне зависимости от количества потребляемой соли, мужчины подвержены более высокому риску развития гипертонии, чем женщины.
- Курильщики потребляют столько же соли, сколько и некурящие.
- Курение является независимым фактором риска развития гипертонии.
- Латиноамериканцы потребляют больше соли, чем белое население.
- Вне зависимости от количества потребляемой соли, латиноамериканцы подвержены такому же риску развития гипертонии, как и белое население.

На основе данной информации, что из перечисленного ниже, по всей вероятности, является посторонним фактором в данном исследовании? Обоснуйте свой выбор (один или несколько вариантов).

- а) пол
- б) курение
- в) раса/ этническая принадлежность

б) Было проведено когортное исследование для изучения связи между потреблением жевательной резинки и раком легких. Исследователи никогда не изучали эпидемиологию, поэтому не собрали информацию о возможных посторонних факторах. Результаты исследования показали, что риск развития рака легких у людей, жующих жевательную резинку, в пять раз выше, чем у тех, кто ее никогда не жевал (OR = 5,0). Считаете ли вы, что употребление жевательной резинки действительно является фактором риска развития рака легких? Можете ли вы по-другому объяснить этот результат исследования?

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

Было проведено когортное исследование индекса массы тела и ишемической болезни сердца. Участников классифицировали как имеющих высокий индекс массы тела (подверженных действию фактора риска) или имеющих невысокий индекс массы тела (неподверженных действию фактора риска). Так как возраст связан с индексом массы тела и риском развития заболеваний сердца, его сочли потенциальным посторонним фактором, и был записан возраст каждого объекта исследования. Следующие данные описывают участников исследования:

Развилась ИБС Нет ИБС

ПОДВЕРЖЕННЫЕ ДЕЙСТВИЮ

ФАКТОРА РИСКА

Высокий ИМТ

молодые	20	3980
пожилые	200	5800

НЕПОДВЕРЖЕННЫЕ ДЕЙСТВИЮ

ФАКТОРА РИСКА

Невысокий ИМТ

молодые	18	6982
пожилые	65	2935

А. Составьте таблицу 2 X 2 для оценки общей связи между индексом массы тела и развитием ИБС.

Рассчитайте общий относительный риск.

Часть III – Многофакторный анализ

1. Было проведено исследование методом случай-контроль для определения наличия связи между потреблением пищевых волокон и развитием рака толстой кишки. Были получены следующие данные:

		Наличие заболевания		
		случаи рака	контроли	
Уровень потреблен ия пищевых волокон	Низкое	80	670	750
	Высокое	40	760	800
		120	1430	

отношение шансов = 2,27;

95%-й доверительный интервал: (1,3 – 3,3)

$p < 0,05$

Объясните эти результаты. Включите в свой ответ интерпретацию отношения шансов и укажите, является ли результат статистически значимым.

2. Исследователи в вышеуказанном исследовании обеспокоены возможным наличием посторонних факторов, и они проводят ряд многофакторных анализов с использованием множественной логистической регрессии (multiple logistic regression). Независимые переменные в составе модели включают следующие категориальные факторы риска: а) низкий уровень потребления пищевых волокон, б) рацион с высоким содержанием жиров, и в) высокий уровень потребления фруктов и овощей. Результаты анализа выглядят следующим образом:

По зависимой переменной: случай рака толстой кишки

<u>независимая переменная</u>	<u>величин</u> <u>a p</u>	<u>отношен</u> <u>ие</u> <u>шансов</u>
низкий уровень потребления пищевых волокон	0,26	1,2
рацион с высоким содержанием жиров	0,001	2,6
высокий уровень потребления фруктов и овощей	0,02	0,7

- а. С учетом данных результатов в сочетании с результатами по вопросу 1 выше, были ли здесь посторонние факторы? Обоснуйте свой ответ.

- б. На основе данных результатов, какой вывод вы бы сделали о связи между низким уровнем потребления пищевых волокон и риском развития рака толстой кишки?

- в. С учетом данных результатов прокомментируйте влияние рациона с высоким содержанием жиров и рациона с высоким содержанием фруктов и овощей на риск развития рака толстой кишки.

ГЛАВА 11. СКРИНИНГ ЗАБОЛЕВАНИЙ

После изучения этой главы, студент должен знать:

- при каких условиях должен проводиться скрининг.
- давать определение понятию “выявляемая доклиническая фаза” (“*detectable pre-clinical phase*”).
- давать определение понятию “систематическая ошибка за счет времени запаздывания” (*lag time bias*) и приводить примеры.
- давать определение понятию “систематическая ошибка за счет предшествующего времени” (*lead time bias*) и приводить примеры.

- объяснять, с какими рисками сопряжен скрининг.
- Уметь давать определение понятиям:
 - ложноположительный (false positive)
 - ложноотрицательный (false negative)
 - истинно положительный (true positive)
 - истинно отрицательный (true negative)

После изучения этой главы, студент должен уметь:

- рассчитывать и объяснять следующие понятия:
 - чувствительность скрининг-теста (sensitivity of a screening test)
 - специфичность скрининг-теста (specificity of a screening test)
 - прогностическая ценность положительного результата скрининг-теста (positive predictive value of a screening test)
 - прогностическая ценность отрицательного результата скрининг-теста (negative predictive value of a screening test)

Упражнение по практическому применению знаний и навыков по скринингу заболеваний

- 1) Скрининг женщин на альфа-фетопротеин был предложен в качестве метода для выявления синдрома Дауна (также известного как трисомия 21) во время беременности. Этот скрининг-тест предполагает взятие пробы крови у беременной женщины в течение второго триместра беременности. Были собраны следующие данные для оценки достоверности данного теста. За всеми женщинами велось наблюдение до

рождения ребенка для того, чтобы поставить точный диагноз синдрома Дауна.

		синдром Дауна		
		Да	Нет	
Результат теста на альфа-фетопротеин	положительный	20	980	
	отрицательный	40	8,960	

а) Какова распространенность (prevalence) синдрома Дауна среди данной популяции?

б) Рассчитайте **чувствительность** данного теста. Представьте свои расчеты.

Вкратце объясните результат.

в) Рассчитайте **специфичность** данного теста. Представьте свои расчеты.

Вкратце объясните результат.

г) Рассчитайте **прогностическую ценность положительного результата (positive predictive value)** данного теста. Представьте свои расчеты.

Вкратце объясните результат.

д) Предположим, что всякий раз, когда тест на альфа-фетопротеин положительный, проводится амниоцентез. Амниоцентез предполагает забор околоплодных вод и клеток и применяется для диагностики хромосомных нарушений, таких как синдром Дауна. С ним сопряжен небольшой, но реальный, риск прерывания беременности. На основе вышеуказанных данных, укажите, сколько амниоцентезов, не являющихся необходимыми, было бы проведено у беременных женщин в данном исследовании.

По вопросам 2-4, ссылайтесь на следующее описание событий в жизни женщины:

Роды.....	0
Начальная стадия рака шейки матки.....	30
Рак, который можно выявить путем скрининга.....	40
Женщина прошла скрининг, рак выявлен, лечение началось	45
Если бы не было скрининга, симптомы бы проявились, и рак был бы обнаружен	60
Если бы не было скрининга, наступила бы смерть.....	70
Наступила смерть.....	80

2. Покажите, как бы вы рассчитали выявляемую доклиническую фазу, указав продолжительность начала и конца выявляемой доклинической фазы рака шейки матки данной женщины.

3. Покажите, как бы вы рассчитали предшествующее время, указав продолжительность начала и конца предшествующего времени рака шейки матки данной женщины.

4. Увеличил ли скрининг продолжительность жизни данной женщины? Укажите, да или нет, и обоснуйте свой ответ.

5. Предположим, что вышеуказанная женщина приняла участие в программе скрининга рака шейки матки. 100.000 женщин были впервые обследованы с использованием мазка по Папаниколау. У 3.000 женщин были положительные анализы мазков по Папаниколау, и у них взяли биопсию тканей цервикального канала. У 300 из 3.000 женщин результаты биопсии были положительными, что означало диагноз рак шейки матки. Среди оставшихся 97,000 женщин, у которых результаты скрининга были отрицательными, у 100 развился рак шейки матки в течение года после скрининга, и их результаты были признаны ложноотрицательными.

- а. Составьте таблицу 2 x 2 по этим данным.
- б. Какова распространенность рака шейки матки среди данной популяции?
- в. Дайте определение термину “чувствительность”, используя мазок по Папаниколау для выявления рака шейки матки в качестве примера.
- г. покажите, как рассчитать чувствительность мазков по Папаниколау в вышеприведенном примере.
- д. Дайте определение термину “прогностическая ценность” положительного результата анализа на примере рака шейки матки.
- е. Покажите, как рассчитать прогностическую ценность положительного результата анализа на вышеприведенном примере.

Скрининг заболевания. Без скрининга диагностика заболевания происходит только после проявления симптомов. Тем не менее, заболевание часто начинается задолго до проявления симптомов, и даже при их отсутствии может быть момент, когда заболевание можно выявить путем скрининг-теста. Период времени между возможным выявлением заболевания путем скрининга и более поздним его обнаружением после проявления симптомов называется **“выявляемой доклинической фазой” (“detectable preclinical phase”)**. Ожидается, что выявление заболевания на этапе выявляемой доклинической фазы приведет к более раннему началу лечения, что, в свою очередь, будет способствовать более благоприятному исходу. Однако это не всегда так.

Скрининг не всегда целесообразен:

- Многие люди с камнями в желчном пузыре не обнаруживают симптомов заболевания, жёлчный пузырь можно удалить, и более позднее начало лечение, в целом, не вызывает проблем.
- Рак легких: до настоящего момента лечение не было особенно эффективным.
- Весьма неэффективен, когда распространенность состояния невысокая

Даже если тест точно и эффективно выявляет людей с заболеванием на доклинической стадии, его эффективность в конечном итоге определяется его способностью сократить заболеваемость и смертность вследствие данного заболевания. Наиболее точным способом определения эффективности теста является разница в показателях смертности от конкретной причины между теми, кому диагноз поставили по итогам скрининга, и теми, чей диагноз был поставлен на основе симптомов.

Корреляционные исследования (correlational studies) могут исследовать тенденции в смертности от определенного заболевания во времени, соотнеся их с частотой проведения скрининга среди популяции. Тем не менее, 1) это способы измерения для всей популяции, и нельзя установить, что смертности снижается среди тех, кто прошел скрининг; 2) нельзя провести корректировку с учетом посторонних факторов; и 3) нельзя определить оптимальные стратегии скрининга для групп популяции.

Исследования методом случай-контроль (case-control studies) и когортные исследования (cohort studies) часто используются для оценки скрининга, но их главным ограничением является возможная несопоставимость групп вследствие посторонних факторов, систематической ошибки в связи с добровольным участием в исследовании (volunteer bias), систематической ошибки за счет предшествующего времени (lead time bias), и систематической ошибки в связи с длительностью (length time bias).

По причине этих ограничений, оптимальным способом определения эффективности программы скрининга является проведение рандомизированного клинического испытания (randomized clinical trial) с достаточно большой выборкой для обеспечения контроля посторонних факторов. Тем не менее, проведение рандомизированных клинических испытаний может быть дорогостоящим и повлечь за собой этические проблемы, и большая часть данных по-прежнему будет поступать от исследований, основанных на наблюдениях.

<p>Оценка программы скрининга</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Корреляционные исследования □ Исследования методом случай-контроль □ Когортные исследования □ Рандомизированные клинические испытания 	<p><u>Систематическая ошибка</u> <u>вследствие самоотбора (Self-Selection Bias):</u></p> <p>Люди, которые решают участвовать в программах скрининга</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ обычно более здоровы ➤ склонны более тщательно выполнять лечебные рекомендации <p>однако могут также представлять группу здоровых людей, беспокоящихся о своем здоровье, т.е. они не обнаруживают симптомов заболевания, но подвержены более высокому риску его развития (например, родственники женщины с раком молочной железы)</p>
--	--

Профилактика и скрининг

Веди себя благоразумно - среди тысяч людей только один умирает естественной смертью, остальные погибают вследствие безрассудной манеры бытия.

Маймонид (средневековый философ, 1135- 1204)

Большинство врачей посвящают себя медицине потому, что стремятся излечивать больных. Однако люди хотят вообще никогда не болеть, а уж если это случилось, то чтобы болезнь была обнаружена как можно раньше и с ней

было бы покончено прежде, чем она причинит им вред. Поэтому людей, у которых нет характерных жалоб, обследуют для выявления и коррекции факторов риска. Это позволяет предотвратить или распознать заболевание на ранней стадии, когда своевременное вмешательство сохраняет здоровье. Такие *периодические обследования* относятся к мерам по *охране здоровья населения*.

Охрана здоровья занимает важное место в клинической практике. Эта деятельность может составлять часть медицинского обслуживания, например, когда врач измеряет артериальное давление у пациента, жалующегося на боль в горле. Иногда люди посещают врача специально для периодического обследования.

Врач должен понимать концептуальную основу и содержание периодических обследований. Он должен быть готов ответить на вопросы пациента: "Почему в этом году мне снова нужно делать мазок Папанниколау?" или "Моему соседу делают рентгеноскопию грудной клетки каждый год, почему бы не направляете меня на это исследование?"

В данной главе рассматривается индивидуальная профилактическая работа врачей с пациентами. Однако эффективна профилактика и на популяционном уровне. Обязательные вакцинации учащихся, запрет на курение в общественных местах, законодательные ограничения продажи огнестрельного оружия - вот примеры профилактики на государственном уровне. Для решения таких проблем, как предупреждение огнестрельных ранений, наиболее эффективна общественная профилактика, для других, таких как профилактика рака толстой кишки, - обследование в условиях стационара. Для третьих необходимо сочетание усилий врачей с широкой профилактической деятельностью на уровне государства (например, профилактика курения складывается как из индивидуальной работы врачей, помогающих конкретным больным бросить курить, так и из общественных мер - образование, законы, налоги имеют целью предупреждение курения среди подростков). Большинство научных подходов к профилактике в

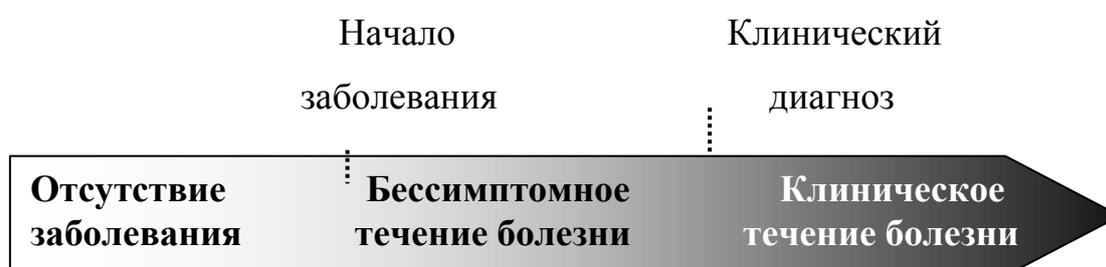
клинической медицине, в частности принципы, лежащие в основе выбора диагностических тестов, прогнозирования заболевания и оценки эффективности вмешательств, уже рассматривались выше. Данная глава посвящена развитию этих принципов и стратегии их применения для профилактики.

Уровни профилактики

Словарь Вебстера (2) определяет профилактику как "действие, направленное на предупреждение события". Исходя из такого определения, можно утверждать, что почти вся деятельность в медицине может быть описана как профилактика. В конечном счете усилия врачей направлены на предотвращение преждевременной смерти, болезни, инвалидизации, дискомфорта, неудовлетворенности и лишений (см. главу 1). Тем не менее в практической медицине, как будет показано далее, дается более строгое определение профилактики. Хотя в настоящее время профилактические мероприятия применяются намного шире, чем ранее, клиницисты по-прежнему тратят основную часть своего времени на диагностику и лечение, а не на предупреждение заболевания.

В зависимости от того, на каком этапе осуществляется вмешательство, возможны три типа, или уровня, профилактики (рис. 8.1).

Стр. 206 Рис. 8.1. Уровни профилактики



Первичная профилактика All Caps

Первичная профилактика предупреждает само возникновение болезни, устраняя ее причины. Назначение фолиевой кислоты для предупреждения пороков развития нервной трубки, вакцинация против многих инфекционных заболеваний или обучение пациентов здоровому образу жизни (например, помощь в прекращении курения, рекомендации по потреблению пищи с низким содержанием холестерина и высоким содержанием клетчатки, поддержание необходимого уровня физической активности, ведение безопасной сексуальной жизни) - все это примеры первичной профилактики.

Первичная профилактика часто осуществляется на государственном уровне, вне системы здравоохранения, как это отмечалось выше. Примерами служат хлорирование и фторирование воды, принятие законов о применении ремней безопасности в автомобилях и шлемов для мотоциклистов. Некоторые меры первичной профилактики применяются на определенных производствах (использование наушников или противопылевых масок), в школах (вакцинация), в специализированных медицинских учреждениях (тестирование донорской крови на вирус гепатита В и ВИЧ).

Вторичная профилактика

Меры *вторичной профилактики* позволяют обнаруживать болезнь на ранних стадиях, когда она протекает бессимптомно и своевременное лечение может остановить ее развитие. Примерами служат кольноцитодиагностика по Папаниколау, маммография и анализ кала на скрытую кровь. Большинство мероприятий вторичной профилактики осуществляется в медицинских учреждениях и в этой деятельности участвуют все врачи, особенно работающие со взрослыми. Существуют общественные программы, на пример скрининг на глаукому в больших магазинах.

Скрининг

Скрининг (screening) - это идентификация не распознанного ранее у пациента заболевания или фактора риска путем опроса (например, относительно курения), физикального исследования (например, пальпация предстательной железы), лабораторного исследования (например, определение фенилаланина в сыворотке) или с помощью других процедур (например, сигмоскопии), которые могут быть выполнены относительно быстро. Среди лиц, считающих себя здоровыми, с помощью скрининга выделяют тех, у кого имеется заболевание или факторы риска. Скрининг входит в комплекс многих мероприятий по первичной профилактике и всех мероприятия по вторичной профилактике. Скрининговые тесты не предназначены для диагностики. Если врач не собирается проводить дальнейшее обследование и лечение лиц с отклонениями от нормы, то в таких тестах вообще нет смысла.

Третичная профилактика

Третичная профилактика относится к действиям, направленным на предотвращение ухудшения или осложнений заболевания после того, как болезнь проявилась. Пример: использование бета-блокаторов для уменьшения риска смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Третичная профилактика совпадает с лечением, однако при достаточно высоком уровне организации она способна решать еще ряд проблем, связанных с болезнью. Например, для больных сахарным диабетом третичная профилактика выходит за рамки простого контроля уровня глюкозы в крови: требуются регулярное обследование офтальмологом для раннего обнаружения диабетической ретинопатии, обучение уходу за стопами, поиск и устранение других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, регулярный контроль за содержанием белка в моче для своевременного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с целью предупреждения почечной недостаточности.

Третичная профилактика особенно важна при уходе за пациентами со смертельными заболеваниями. Задача здесь состоит не в предотвращении смерти, а в максимальном продлении периода с приемлемым качеством жизни. Например, сейчас не существует специфического лечения больных с боковым амиотрофическим склерозом, который заканчивается параличом дыхательных и глотательных мышц. Однако тщательный медицинский уход включает в себя наложение гастростомы, что предупреждает голодание и обезвоживание организма, трахеостомы для облегчения дыхания; по желанию пациента возможно подключение портативного дыхательного аппарата для отдыха дыхательных мышц. Без подобного активного подхода у больного может возникнуть острая дыхательная недостаточность как результат самого заболевания, обезвоживания и пневмонии. В этом случае пациент, его семья и врач столкнутся с необходимостью госпитализации больного в палату интенсивной терапии в надежде недонустить дальнейшее ухудшение состояния и восстановить приемлемое качество жизни еще на некоторый период. Третичная профилактика может предотвратить подобное течение событий.

Осуществление программ третичной профилактики невозможно вне системы здравоохранения; в них участвуют не только врачи, но и многие другие медицинские работники.

Цель периодических обследований

При рассмотрении вопроса о рутинном обследовании лиц без характерных симптомов следует сначала определить, какие медицинские проблемы или заболевания предполагается предотвратить. Это утверждение кажется банальным. Однако на самом деле многие профилактические процедуры, особенно скрининг, осуществляются без ясного представления о том, что же на самом деле хотят найти. Например, при рутинном обследовании часто назначается общий анализ мочи. Но ведь общий анализ мочи может использоваться для диагностики самых разных заболеваний, включая сахарный диабет, бессимптомные инфекции мочевыводящего

тракта или мочекаменную болезнь. Поэтому прежде чем назначать этот анализ, необходимо решить, есть ли смысл его делать, а если есть, то на какое заболевание проводится скрининг.

Для решения вопроса о том, какие состояния требуют скрининга, важны три критерия: 1) тяжесть заболевания; 2) достоинства метода, применяемого для скрининга; 3) эффективность мер первичной профилактики (например, консультирования по поводу безопасной половой жизни) или эффективность.

Требования, предъявляемые к тестам

Простота и дешевизна

Идеальный скрининговый тест должен проводиться буквально в течение нескольких минут, не требовать особой подготовки пациента или дополнительного визита к врачу и быть недорогим.

Примером идеального скринингового теста может служить простое и быстрое обследование - измерение артериального давления. Сложные диагностические тесты, такие как колоноскопия, которая дорого стоит, требует специального визита к врачу и подготовки кишечника, показаны для обследования пациентов с симптомами и клиническими признаками, но не для скрининга. Другие тесты, такие как проверка полей зрения для выявления глаукомы или аудиограмма для обнаружения снижения слуха, находятся между двумя этими крайностями. Эти тесты, хотя и не вызывают таких затруднений как колоноскопия, вероятно, слишком сложны для использования в качестве скрининговых.

Стоимость скрининга в денежном выражении зависит от стоимости не только самой процедуры, но и дальнейших обследований, потребующихся для пациентов с положительным результатом теста. Таким образом, на стоимость теста влияют чувствительность, специфичность и

предсказательная ценность положительного результата. Стоимость также зависит от того, требуется ли специальный визит к врачу. Скрининговые тесты, проводимые во время посещения пациентом врача по другим поводам (например измерение артериального давления), значительно дешевле, чем тесты, требующие специальных визитов, освобождения от работы и дополнительных затрат на транспорт.

Безопасность

Для диагностических тестов, применяемых у больных с конкретными жалобами, некоторая степень риска разумна и этична. Если пациент обращается за помощью и симптомы неясны, врач не может медлить и делает все возможное для установления диагноза. Совсем другое дело, когда риску подвергают людей, считающих себя здоровыми. В таких случаях к безопасности процедуры предъявляются особые требования. Отчасти это обусловлено низкими шансами обнаружения заболевания у здоровых людей. Хотя колоноскопия не считается опасной процедурой при обследовании пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, она недостаточно безопасна и качестве метода скрининга, особенно с учетом потенциальной возможности прободения кишечника. Если частота прободения составляет 0,2% и колоноскопия используется для скрининга рака толстой кишки у женщин в возрасте 50-55 лет, то число случаев прободения составит около двух на каждый случай обнаружения рака; для женщин старше 70 лет отношение обратное, поскольку в этом возрасте колоректальный рак встречается гораздо чаще [7].

Приемлемость для больного и врача

Значение приемлемости теста иллюстрируется опытом обследований, направленных на выявление ранних форм рака шейки матки и толстой кишки. Женщины с наиболее высоким риском рака шейки матки реже всего проходят кольпоцитодигностику по Папаниколау. Та же проблема характерна и для рака толстой кишки: жители Северной Америки, у которых

отсутствуют симптомы заболевания, не желают периодически подвергаться обследованию, что, впрочем, вовсе не удивительно.

Из данных, приведенных в табл. 8.2, видна готовность разных групп людей к скринингу на рак толстой кишки. Лица, посещающие врача по собственной инициативе, проявляют высокую степень сотрудничества: они готовы собрать кал, сделать гваяковую

Таблица 8.2

Готовность пациентов к участию в скрининге: частота участия пациентов в проведении гваяковой пробы в разных группах

Группа	Число участников, приславших пробу.%
Программа скрининга на рак толстой кишки	85
Программа скрининга на рак молочной железы	70
Лица, находящиеся под наблюдением страховой медицинской организации в возрасте 50 - 74 лет	27
Лица, находящиеся под наблюдением страховой медицинской организации в возрасте 50 -74 лет получившие набор для гваяковой пробы, инструкции и напоминания по почте; и по телефону	48

пробу (мазок) и отослать материал своему врачу для клинического анализа. Пациенты, которые не обращаются сами к врачу, менее склонны к сотрудничеству. Наименьшая готовность к участию в скрининге отмечается

у пожилых людей, при том что риск развития рака толстой кишки в этой возрастной группе самый высокий. За счет дополнительных усилий можно привлечь большее число людей, хотя вряд ли это позволит охватить и половину популяции. Приемлемость теста для врачей - критерий, на который, как правило, обращают внимание только те, кто осуществляет обследование. После одного большого и успешно проведенного исследования целесообразности скрининга врачи отказались от сигмоскопии, поскольку гастроэнтерологи, проводившие процедуру, нашли, что она слишком сложна, занимает много времени и не оправдывает полученных результатов [8]. При этом только 38% пациентов откликнулись на предложение пройти тест.

Эффект ярлыка

Эффект ярлыка (labeling) - это психологическое воздействие результатов теста или диагноза на пациента. Исследования показывают, насколько важна иногда бывает при тестировании роль психологического фактора.

Эффект ярлыка может либо помочь, либо повредить пациенту. Если пациент узнает, что результаты теста у него нормальные, то эффект положительный. Большинству врачей приходилось слышать реакцию: "Отлично, значит, я смогу поработать еще год". Получение "carte blanche" по поводу состояния здоровья способствовало тому, что человек с охотой выполняет свои обычные обязанности.

С другой стороны, если человеку сказать, что результат теста сомнительный, это может оказать отрицательное психологическое воздействие. Исследование группы женщин с ложноположительными результатами маммографии (женщины с сомнительным результатом маммографии, у которых при последующем обследовании рак не был обнаружен) показало, что спустя несколько месяцев 47% пациенток испытывали тревогу в связи с результатами маммографии и 41% боялись заболеть раком молочной железы, причем 17% сообщили, что это состояние мешало им выполнять ежедневные обязанности [9].

Роль эффекта ярлыка вызывает особую озабоченность в связи с прогрессом в области генетического скрининга. Идентификация гена хорей Гентингтона позволяет родственникам больного пройти тестирование на носительство этого гена. Такой тест может помочь людям, которые хотели бы знать, могут ли они вступать в брак и иметь детей. Куда сложнее оказываются ситуации (более частые), когда наличие гена обуславливает риск, но не обязательно развитие заболевания. Например, известно несколько генов, связанных с развитием рака толстой кишки и молочной железы. Далеко не у всех носителей данных генов возникнет рак, а многие из тех, кто не имеет их, все-таки заболеют. Поскольку эти события ожидаются только в будущем, лицам, которые узнали о наличии у них одного из упомянутых генов, предстоит долго жить в ожидании страшной болезни.

Этический аспект эффекта ярлыка вызывает особую тревогу, когда это касается лиц с ложноположительными результатами тестов. В подобных ситуациях проведение скрининга может вызвать у пациента ощущение уязвимости, т.е. причинит больше вреда, чем пользы.

Риск ложноположительного результата

Предыдущие рассуждения относятся в отдельности к каждому тесту, который может выполнять врач при периодическом обследовании больных. Однако большинство врачей используют при этом не один и не два теста. Одно из исследований показало, что практикующие врачи были убеждены, что при периодическом обследовании следует применять 57 различных тестов [10]. Современные технологии и, вероятно, опасение судебного преследования побуждают врачей к тому, чтобы "учесть любые варианты". Автоматизированные системы анализа крови позволяют назначать до нескольких десятков легко выполнимых тестов.

Таблица 8.3

Соотношение между числом назначаемых тестов и долей здоровых людей хотя бы с одним выходящим за пределы нормы результатом теста*

Число тестов	Число пиц хотя бы с одним выходящим за пределы нормы результатом. %
1	5
5	23
20	64
100	99,4

Если результат скринингового теста выражен количественно (а чаще всего это именно так) и если за нормальный результат принимаются все значения показателя, укладывающиеся в 95% доверительный интервал (как это и бывает обычно), то чем больше тестов назначит врач, тем выше риск ложноположительного результата. Как видно из данных **табл. 8.3**, при достаточно большом количестве тестов "отклонения от нормы" будут обнаружены практически у всех здоровых людей.

Характеристики данных

Независимо от того, к какому из перечисленных типов относится данные, они могут быть охарактеризованы различными способами, описанными ниже.

Достоверность измерений (validity)

Как говорилось достоверность показывает, в какой степени полученные данные соответствуют истинным значениям, т.е. действительно отражают то явление, оценка которого производится. Иногда достоверность называют точностью оценки (accuracy).

Для клинических параметров, поддающихся непосредственной оценке, достоверность оценивается относительно просто. Наблюдаемый результат измерения сравнивается с некоторыми принятым стандартом. Например, прибор для определения уровня натрия в сыворотке постоянно калибруют с помощью раствора натрия известной концентрации. Достоверность лабораторных измерений обычно подвергается строгим повторным проверкам. Так, в США действует национальный стандарт оценки концентрации глюкозы в крови, согласно которому лаборант производит контроль точности измерения в сравнении с высоким и низким стандартом в начале каждого рабочего дня, а также после любого изменения процедуры измерений (например, перехода к новому флакону с реактивом или замены батарейки в приборе). Аналогичным образом, достоверность результатов физикального исследования оценивается по результатам хирургического вмешательства или вскрытия.

Другие клинические симптомы, такие как боль, тошнота, одышка, депрессия или страх невозможно проверить физическими методами. Информацию о такого рода явлениях получают путем сбора анамнеза заболевания. В клинических исследованиях используют более формальные и стандартизированные подходы в виде вопросников и анкет.

Существуют три способа обеспечения достоверности данных:

- метод измерения должен охватывать все аспекты изучаемого явления и ничего кроме них (например, опросник по оценке боли должен включать в себя такие характеристики, как тупая, пульсирующая, жгучая, жалиющая боль, но не вопросы относительно кровяного давления, зуда, тошноты, звона в ушах и т.п.);
- метод измерения должен отражать, в какой мере результат отдельного теста согласуется с другими оценками того же явления (например, интенсивность боли, определенная по опроснику, должна соответствовать другим проявлениям этой боли, таким как испарина, стоны, судороги, просьба дать обезболивающие лекарства);

- метод измерения должен показывать, насколько предсказуемы были данные, полученные в ходе измерений (например, проверить, соответствуют ли ответы на опросник по оценке боли явлениям, вызывающим боль известной интенсивности: слабая боль от минимальной царапины, умеренная боль при обычной головной боли или пептической язве, сильная при почечной колике).

О достоверности нельзя сказать, что она есть или что ее нет, как это часто думают. Напротив, с помощью описанных подходов можно выдвигать аргументы за или против достоверности той или иной шкалы измерений в зависимости от условий ее применений, чтобы убедить собеседника в том что это шкала более или менее достоверно.

В силу особенности профессионального отбора и полученного образования врачи прочитают использовать точные методы измерений, предлагаемые естественными – в том числе биологическими – науками, избегая или игнорируя другие подходы, особенно в исследовательской работе. Между тем ослабление выраженности симптомов, повышение удовлетворенности и ощущение благополучия один из важнейших результатов медицинской помощи с точки зрения как пациента, так и врача. В клинических исследованиях должны изучаться именно эти исходы, помогающие выработать правильное клиническое решение.

По этому поводу Файнштейн писал следующее:

«понятие «строгие» обычно относится к данным которые имеют точное количественное выражение (т.е. лабораторные данные демографические показатели, финансовые затраты); в тоже время клинические проявления, ощущение комфорта, ожидание, обстановка в семье – это «неопределенные», субъективные данные. Они зависят от личных впечатлений наблюдателя и наблюдаемого и обычно выражаются не цифрами, а словами.

Для того чтобы избежать использование таких неопределенных данных, результаты лечения представляются в виде лабораторных показателей,

которые могут быть объектами, количественными, надежными однако при всем этом они лишены «человеческого лица». Когда нам говорят, что уровень холестерина сыворотке 230 мг/дл, что рентгенологическое исследование выявляет кардиомегалию или что на электрокардиограмме имеются зубцы Q мы не знаем, какому объекту это относится - человеку или, допустим, собаке. Если же нам сказано, что восстановилась работоспособность, что схема лечения легко выполнимы и лекарство приятна на вкус, что семья довольна результатами, мы сразу понимаем: речь идет о человеке».

Воспроизводимость (reliability)

Под воспроизводимостью понимается вероятность того, что при повторных измерениях некоего устойчивого явления, сделанных разными людьми, на разных приборах, в разное время и в разных местах, будет получат один и тот же результат.

Воспроизводимость лабораторных показателей устанавливается путем повторных измерений, например, на одном и том же образце сыворотки или ткани, производимых разными специалистами или на разных приборах. Воспроизводимость находок подтверждается, если их одинаково описывают разные наблюдатели при различных обстоятельствах.

Диапазон измеряемых значений

Инструмент может не позволять регистрировать очень низкие или очень высокие значения измеряемого параметра, ограничивая получаемую исследователем информацию. Так, поначалу метод измерения в сыворотке уровня тиреотропного гормона (ТТГ) не был пригоден для диагностики гипертиреоза и титрования дозы тироксина, поскольку не давал возможности определять низкие уровни ТТГ. Аналогично опросник «шкала повседневной жизненной активности» (с помощью которой оценивают способность пациента принимать пищу, и регулировать отправление естественных

потребностей: передвигаться, пользоваться туалетом, одеваться и умываться) не учитывает способности читать, писать или играть на фортепьяно – виды деятельности которые могут быть очень важны для некоторых пациентов.

Способность реагировать на изменения измеряемого параметра (responsiveness)

Способность улавливать измерения измеряемого параметра – важная характеристика инструмента. Например, шкала сердечной деятельности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, имеющие классы тяжести от I до IV (отсутствие симптомов, симптомы при слабой и умеренной нагрузке, симптомы в покое), не позволяет выявить не значительные изменения степени сердечной недостаточности, которые ощущать сами больные, тогда как измерение фракции выброса дает возможность определить даже незначительные изменения, не замечаемые больными.

Интерпретируемость (interpretability)

Недостаток оценочных шкал, используемых в опросниках, заключается в том, что получаемые оценки, в отличие от результатов физикального исследования, не всегда понятны врачам и пациентам. Например, хорошо или плохо иметь 72 балл по шкале депрессии Занга? Для того чтобы преодолеть этот недостаток, исследователи «привязывают» значения шкалы к знакомым явлениям: указывают, что балл ниже 50 рассматривается как норма, а от 70 и выше как состояние тяжелой или крайне тяжелой депрессии, требующее немедленной медицинской помощи.

Вариации (variation)

Результаты клинических измерений одного и того же явления могут быть распределены в некотором диапазоне значений, в зависимости от условий проведения этих измерений. Для того чтобы избежать ошибочных выводов из таких результатов, врач должен учитывать возможные причины

их вариации в конкретной ситуации и знать вклад из этих причин в общую вариацию.

Общая вариация – это сумма вариаций, связанных с процессом измерения, биологическим изменениями, происходящими в организме в течении времени, и биологическими различиями между разными индивидуумами (таблица №3).

Таблица №3

Источник	Определение
Метод измерения Инструмент Наблюдатель	Средства измерения Лица, производящие измерения
Биологические причины В пределах одного индивидуума Между индивидуумами	Измерения в организме в зависимости от времени и внешних условий Биологические различия между индивидуумами

Вариации измерений

Любые наблюдения подвержены вариациями, обусловленным работой приборов и действиями людей, производящих измерения. Условия измерения могут привести к смещенному результату (низкая достоверность) или к случайной ошибке (низкая воспроизводимость). Эти источники вариаций можно свести к минимуму, производя измерения тщательно и следуя стандартному протоколу.

Пример. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у плода часто оценивается с помощью аускультации, которая подвержена ошибке. Электронный прибор показывает истинную ЧСС. Необычно высокая или низкая ЧСС указывает на гипоксию плода и, возможно, на необходимость более раннего родоразрешения.

Day B. et al. Сравнили ЧСС плода, оцененную с помощью аускультации и при электронном мониторинге. Когда истинная частота сокращений находилась в пределах нормы, ее значения при аускультации равномерно распределялись около истинного значения, т.е. присутствовала только случайная ошибка. Однако при патологически высокой или низкой истинной ЧСС ее значения при аускультации оказывались ближе к норме. При низкой ЧСС имелась тенденция к завершению, а при высокой – к занижению истинного значения ЧСС.

Это исследование иллюстрирует как случайную, так и систематическую ошибку в клинических наблюдениях. В данном случае смещение в сторону нормальных значений могло возникнуть из-за склонности медицинского персонала надеяться на то, что с плодом все в порядке и незачем предпринимать активное вмешательство, основываясь только на данных слишком низкой или высокой ЧСС.

Вариации обусловлены измерением, возникают также потому, что измерения проводятся на выборке, которая может быть неадекватна общей популяции. Часто включенная в выборку доля общей популяции очень велика. Например, образец ткани, полученный при биопсии печени, соответствует только 1/100 000 части всей печени. При исследовании такой малой части целого вероятность отличия одной (выборки) от другой весьма существенна.

Биологическая вариация

Вариация возникает также вследствие биологических изменений в организме, которые происходят с течением времени. Большинство биологических параметров изменяются во времени. Измерение, проведенное в определенный момент времени, представляет собой выборку из всех возможных измерений в течение данного периода и может давать результат, не соответствующий обычному значению показателя.

Вариация возникает также из-за имеющихся индивидуальных различий между людьми. Биологические различия играют существенную роль во многих ситуациях. Например, в нескольких исследованиях показано, что регистрируемый при однократном случайном измерении высокий уровень артериального давления, хотя и может быть результатом вариации, однако все же связан с последующим развитием сердечно-сосудистого заболевания.

Патология – необычное состояние

Норму принято рассматривать как наиболее часто встречающееся, или обычное состояние. Все, что случается часто, считается нормальным и наоборот, редкие события рассматриваются как патологические. Это статистическое определение, основанное на частоте изучаемого признака в определенной популяции. Как правило, контрольная популяция состоит из лиц без заболевания, но это необязательно. Например, мы можем сказать, что вполне естественно ощущать боль после операции или зуд при экземе.

Заманчиво было бы дать определение необычного в математических терминах. Стандартный прием, используемый для разграничения норма и патологии, состоит в том, чтобы договориться (в некотором смысле произвольно), что все значения признака, выходящие за два стандартных отклонения от средней величины, считаются патологическими. Если предположить, что рассматриваемое распределение приближается к нормальному (гауссову), то по 2,5 % наблюдений, расположенных на каждом из концов кривой распределения, следует рассматривать как патологические. Конечно, как уже указывалось, большинство биологических процессов описывается распределениями, отличными от нормального. Поэтому лучше представить необычные величины как часть (или перцентиль) фактического распределения. Подробный подход позволяет непосредственно оценить, насколько редко встречается тот или иной признак, не вдаваясь в предположения о форме его распределения.

Определение статистическими методами того, что есть норма является общепринятым, однако, по ряду причин, такое определение может давать нечеткие или ошибочные результаты.

Во – первых, если все значения, находящиеся за произвольным статистическим пределом (допустим, за 95-м процентиле), рассматривались как патологические, то распространенность всех болезней и составлять 5 %. Это несовместимо с нашими обычными представлениями о частоте заболеваний.

Во-вторых, не существует соответствия между степенью статистической «необычности» и болезнью вообще. Такое соответствие может быть специфичным только для каждого конкретного заболевания. Для некоторых показателей отклонение от обычного уровня, если их значения находятся в самых крайних участках кривой распределения – после 95-го или даже после 99-го процентиля.

Пример. По мнению экспертов ВОЗ, у взрослых небеременных женщин уровень гемоглобина (Hb) ниже 12 г/дл означает анемию. В Британском обследовании у 11% из 920 небеременных женщин в возрасте 20-64 лет уровень Hb был ниже 12 г/дл. Это в два раза чаще ожидаемой распространенности, рассчитанной из того, что ненормальной является величины, которая выходит за пределы двух стандартных отклонений. Но были ли эти женщины с уровнем Hb ниже 12 г/дл «больны» из-за относительного низкого уровня? Возможны два варианта: низкий уровень Hb может либо вызывать симптомы анемии, либо быть проявлением какого-то скрытого серьезного заболевания.

Такие симптомы анемии, как усталость, головокружение и раздражительность, не были связаны с уровнем Hb, по крайней мере, когда он был выше 8,0 г/дл. Более того, у женщин с уровнем Hb от 8,0 до 12 г/дл назначение внутрь препаратов железа привело к повышению уровня гемоглобина в среднем на 2,30 г/дл, но не ослабило выраженность симптомов по сравнению с их выраженностью у женщин, принимавших плацебо. Что

касается скрытого серьезного заболевания, но низкий уровень Hb может быть проявлением злокачественного новообразования, хронической инфекции или ревматического процесса. Но эти состояния наблюдаются лишь у очень небольшой доли женщин с низким уровнем Hb.

Таким образом, при уровне Hb менее 8,0 г/дл, который был обнаружен менее чем у 1% женщин в обследованной популяции, анемия быть проявлением серьезной патологии.

В-третьих, риск заболевания коррелирует с показателями многих лабораторных тестов по всему диапазону их возможных значений, снизу доверху.

Для «высоких нормальных» и «низких нормальных» значений уровня холестерина сыворотки, риск заболевания различается примерно в три раза.

В-четвертых, некоторые крайние, явно необычные значения, на самом деле предпочтительнее обычных. Это в первую очередь относится величинам, находящимся вблизи нижней границы некоторых распределений. Вероятно, многие сочтут за благо иметь уровень креатинина сыворотки 0,4 мг/дл или систолическое артериальное давление 105 мм рт.ст. оба значения необычно низкие, но они свидетельствуют лишь о том, что состояние здоровья у обследуемого выше, а риск заболеть – ниже среднего.

И наконец, иногда пациенты могут быть явно больны, не смотря на отсутствие отклонений результатов лабораторных диагностических тестов от обычных значений. Примерами служат гидроцефалия с низким внутричерепным давлением, глаукомы без повышения внутриглазного давления, гиперпаратериоз при нормокальциемии.

Патология – это болезнь

Более строгий подход к разграничению нормы и патологии состоит в том, что называть патологическими те признаки, которые обычно приводят к болезни, инвалидности или смерти, т.е. проявляются клинически значимыми отклонениями от здорового состояния.

Патология – значит поддающееся лечению

При некоторых состояниях, особенно таких, которые не сопровождаются жалобами (т.е. протекают бессимптомно), тот или иной признак следует считать патологическим только в случае, если лечение по поводу состояния, связанного с наличием этого признака, улучшает исход. Не любое состояние, связанное с повышенным риском негативного исхода, успешно поддается лечению: ликвидация некоего состояния может не приводить к снижению этого риска, либо в силу того, что само по себе данное состояние является не причиной болезни, а лишь связанным с ней фактором, либо из-за необратимости уже происшедших изменений. Следует также учитывать, что сообщение пациенту о наличии у него болезни, может дать неблагоприятный психологический эффект, неоправданный в том случае, если лечение не может улучшить ситуацию.

Золотой стандарт

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

По отношению к заболеваниям к заболеваниям, признаки которых становятся явными иногда лишь спустя несколько лет после появления первых симптомов, в качестве «золотого стандарта» могут использоваться

результатами длительного наблюдения. В эту категорию попадает большинство видов злокачественных новообразований, хронических и дегенеративных заболеваний. Такие болезни диагностируются, несмотря на невозможность сравнения применяемых косвенных методов диагностики с «золотым стандартом», т.е. с результатами прямых тестов, ввиду небезопасности, сложности и высокой стоимости последних. Необходимо правильно рассчитать продолжительность наблюдения, учитывая, что этот период должен быть достаточно долгим, чтобы обнаружить болезнь у тех пациентов, у которых она была, но не проявилась, однако все же не таким длинным, чтобы болезнь возникла у тех, у кого ее не было при первичном тестировании.

Поскольку точные способы установления диагноза почти всегда сопряжены с достаточно высоким риском и затратами средств, врача и пациенты предпочитают «золотому стандарту» более простые тесты, по крайней мере на первых этапах.

Отсутствие информации об отрицательных результатах диагностических тестов

Целью всех клинических исследований, посвященных оценке диагностических тестов, является получение данных, достаточных для заполнения всех четырех полей таблицы (Таблица №4). Без этих данных невозможно оценить риск ошибочной диагностики, что является важнейшей характеристикой каждого теста. Однако заполнить все четыре поля таблицы бывает очень трудно, ведь объективные и надежные способы установления диагноза, даже если они теоретически существуют, иногда недоступны по этическим или практическим причинам.

Таблица №4

		Болезнь	
		Присутствует	Отсутствует
ТЕСТ	Положительный	истинно положительный a	ложно- положительный b
	Отрицательный	c ложно- отрицательный	d истинно- отрицательный

Соотношение между результатами диагностического теста и наличие с заболевания. Существует два варианта правильного результата теста (истинно положительный и истинно отрицательный результат) и два ошибочного результата (ложноположительный и ложно отрицательный).

Отсутствие информации о результатах тестирования у лиц, не имеющих заболевания.

Врачи по вполне объяснимым причинам, избегают проведения сложных тестов без убедительных к тому показаний. Между тем оценка диагностических характеристик теста можно оказаться ошибочной, если применять его только у пациентов с изучаемым заболеванием.

Пример. Магнитно-резонансная томография (МРТ) поясничного отдела позвоночника при обследовании пациентов с болями в спине во многих случаях выявляет грыжи межпозвоночных дисков. Это позволяет объяснить причину болей и назначить лечение.

Но вот МРТ 98 добровольцам, у которых симптомы заболевания отсутствовали. Результаты анализировались рентгенологами, не имевшими информации о наличии или отсутствии симптомов у этих лиц. Выпячивание дисков было обнаружено почти у 2/3 обследованных, а это не на много реже, чем у пациентов с болями в спине. Авторы сделали вывод, что сочетание боли с грыжей межпозвоночного диска часто может быть случайным.

Отсутствие объективных критериев диагностики заболеваний

Для некоторых заболеваний строгие критерии диагностики вообще отсутствуют. Ярким примером такого заболевания служит стенокардия. Ее клинические проявления описаны почти сто лет назад, однако до сих пор не найдено лучшего способа диагностики, чем тщательное изучение анамнеза. Разумеется, этот клинический синдром обусловлен множеством причин, поддающихся объективной оценке, например, стенозом коронарных артерий, выявляемым при ангиографии, при сцинтиграфии с таллием во время нагрузочной пробы и по характерным изменениям не ЭКГ в покое и при физической нагрузке. Все эти объективные признаки наблюдаются у пациентов с подозрением на стенокардию, однако ни один из указанных симптомов не является патогномоничным, т.е. таким, по которым можно однозначно судить о наличии или отсутствии стенокардии.

Иногда стремление к «строгой истине» заводит врача в порочный круг. О достоверности лабораторного теста судят путем сравнения его результатов с клиническим диагнозом, основанным на тщательном изучении анамнеза и данных физикального исследования. Затем этот тест используется для подтверждения клинического диагноза, установленного по анамнезу и данным физикального исследования! Пример такого подхода: использования манометрии для «подтверждения» диагноза синдрома раздраженной кишки. Дело в том, что в свое время определенная форма манометрической кривой сокращений кишечника была описана как характерная для синдрома раздраженной кишки именно вследствие того, что она выявлялась у тех больных, которым этот диагноз был поставлен по клинической картине.

Последствия применения несовершенных стандартов

Из-за перечисленных трудностей врачи иногда не могут найти информацию о том, насколько используемые ими на практике диагностические тесты соответствуют абсолютно надежному стандарту. В качестве такого стандарта они вынуждены выбирать какой-либо тест,

который, безусловно, далек от совершенства, но считается лучшим из существующих. В итоге сравниваются два сомнительных теста, один из которых принят в качестве стандарта либо потому, что он дольше применяется, либо, исходя из согласованного мнения экспертов. Пример, если новый тест чувствительнее, чем стандартный, то дополнительно выявленные с его помощью случаи будут считаться ложноположительными по отношению к старому тесту.

Чувствительность и специфичность

Взаимоотношения между результатами диагностического теста и реальным наличием или отсутствием заболевания продемонстрированы на таблице №5. Это такая же четырехпольная таблица как №4, но с добавлением некоторых понятий. В остальном эта глава посвящена детальному рассмотрению указанных взаимоотношений, что показывается конкретным клиническим примером на таблице № 6. здесь решается вопрос о том, с какой точностью врач на основании клинических данных может определить, вызвана ангина гемолитическим стрептококком группы А или нет. В качестве «золотого стандарта» использован метод посева мазки из зева.

Таблица № 5

		Болезнь		
		Присутствует	Отсутствует	
ТЕСТ	Положительный	a	b	
	Отрицательный	c	d	
		a+b	b+d	a+b+c+d

$$+PV = \frac{a}{a+b}$$

$$-PV = \frac{c}{c+d}$$

$$Se = \frac{a}{a+c}$$

$$Sp = \frac{d}{b+d}$$

$$P = \frac{a+c}{a+b+c+d}$$

$$LR+ = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}$$

$$LR- = \frac{\frac{c}{a+c}}{\frac{d}{b+d}}$$

Характеристики диагностического теста и их определения. **Se (sensitivity)** – чувствительность; **Sp (specificity)** – специфичность; – **P (prevalence)** – распространенность заболевания; – **PV (negative predictive value)** – прогностическая ценность отрицательного результата теста; **+PV (positive predictive value)** - прогностическая ценность положительного результата теста; **LR+ (positive likelihood ratio)** – отношение правдоподобия положительного результата теста; **RL – (negative likelihood ratio)** - отношение правдоподобия отрицательного результата теста;

Определения

Как показано на таблице № 5 **Чувствительность** определяется как доля лиц с положительным результатом теста в популяции с изучаемым заболеванием. Чувствительный тест редко пропускает пациентов, у которых имеется болезнь. **Специфичность** – это доля лиц с отрицательным результатом теста в популяции без изучаемой болезни. Специфичный тест, как правило, не относит здоровых к категории больных.

Таблица № 6

		Бета - гемолитический стрептококк в посеве мазка из зева	
		Присутствует	Отсутствует
Клинический диагноз стрептококковой ангины	да	27	35
	нет	10	77
		a+b=37	b+d=112
			149

$$62 \text{ +PV} = \frac{27}{62}$$

$$87 \text{ - PV} = \frac{77}{87}$$

$$Se = \frac{27}{27+10} = 73\% \quad Sp = \frac{77}{35+77} = 69\% \quad P = \frac{27+10}{27+35+10+77} = \frac{37}{149} = 25\%$$

$$LR+ = \frac{\frac{27}{27+10}}{\frac{35}{35+77}} = 2,3$$

$$LR- = \frac{\frac{10}{10+27}}{\frac{77}{77+35}} = 0,39$$

Точность диагноза стрептококковой ангины, установленного на основе клинических наблюдений, по сравнению с результатами посева мазка из зева (Fletcher S.W., Hamann C.J Comm Health 1976; 1: 196 – 204)

Применив эти определения к случаю с диагностикой ангиной, мы увидим, что результат посева мазка был положительным у 37 из 149 пациентов, а врач общей практики правильно диагностировал 27 случаев, т.е. чувствительность клинического метода составила 73%. С другой стороны, у лиц 112 пациентов результат посева был отрицательным, и в 77 случаях врач общей практики справедливо отказался от применения антибиотиков, следовательно, специфичность клинического метода равна 69%.

Использование чувствительных тестов

При выборе диагностического теста врач должен применять во внимание его чувствительность и специфичность. Чувствительный тест (т.е. такой, который при наличии болезни обычно дает положительный результат) следует выбрать, если есть риск пропустить опасную, но излечимую болезнь – туберкулез, сифилис, лимфогранулематоз. Чувствительные тесты рекомендуются также на ранних стадиях диагностического поиска для сужения его рамок, когда возможных вариантов много и диагностические тесты позволят исключить некоторые из них, т.е. сделать вывод, что эти заболевания маловероятны. Например, при инфильтратах в легких, сочетающихся с похуданием, в качестве раннего диагностического теста целесообразен тест на антитела к ВИЧ для исключения оппортунистических инфекций, связанных со СПИДом. Подводя итог, подчеркнем, что для врача чувствительный тест особенно информативен в том случае, когда он дает отрицательный результат.

Использование специфичности тестов

Специфичные тесты для подтверждения (установления) диагноза, предложенного на основании других данных. В самом деле, высокоспецифичный тест не должен дать положительный результат в

отсутствии заболевания (т.е. редко бывает ложноположительным). Высокоспецифичные тесты особенно необходимы, если ложноположительный результат может нанести пациенту вред – физический, эмоциональный или финансовый. Например, прежде чем назначать больному со злокачественным новообразованием химиотерапию, сопряженную с риском осложнения, эмоциональной травмой и затратой средств, требуется морфологическое подтверждение диагноза, так как результаты менее специфичных тестов недостаточно. Итак, специфичный тест диагностики наиболее эффективен, когда дает положительный результат.

Компромисс между чувствительностью и специфичностью

Желательно, чтобы диагностический тест одновременно был и высокочувствительным, и высокоспецифичным. К сожалению, этого, как правило, достичь не удастся, но возможен компромисс между этими двумя показателями, по крайней мере в тех случаях, когда клинические данные принимают значения в некотором интервале. В подобных ситуациях положение точки разделения (cutoff point) на непрерывном переходе (континиуме) между нормой и патологией устанавливается произвольно. Следовательно, для любого конкретного результата, выраженного количественно непрерывной величиной, одна характеристика (допустим, чувствительность) может быть усилена не иначе как за счет другой (специфичности). Данные таблицы №7 иллюстрируют эти взаимоотношения на примере диагностики сахарного диабета. Если принять за диагностический критерий болезни уровни глюкозы крови более 9,9 ммоль/л (180 мг/дл), через 2 ч после нагрузочной пробы с глюкозой, то поставленный диагноз, несомненно, будут во всех случаях верен, однако из-за слишком высокого его значения многие больные окажутся не выявленными. Тест будет очень специфичным в ущерб чувствительности. С другой стороны, если считать больными сахарным диабетом всех, у кого уровень глюкозы крови более 3,85 ммоль/л (70 мг/дл), то вряд ли кто-то из больных будет

пропущен, но в то же время будет много случаев гипердиагностики. Значит, при этих условиях тест чувствителен, но не специфичен. Пользуясь лишь одним показателем – уровнем глюкозы крови при обычных условиях, невозможно улучшить одновременно как чувствительность, так и специфичность теста.

Таблица № 7

Компромисс между чувствительностью и специфичностью при диагностике сахарного диабета*

Глюкоза крови через 2 ч после нагрузки, ммоль/л (дл/дл)	Чувствительность, %	Специфичность, %
3,85 (70)	98,6	8,8
4,4 (80)	97,1	25,5
4,95 (90)	94,3	47,6
5,5 (100)	88,6	69,8
6,05 (110)	85,7	84,1
6,6 (120)	71,4	92,5
7,15 (130)	64,3	96,9
7,7 (140)	57,1	99,4
8,25 (150)	50,0	99,6
8,8 (160)	47,1	99,8
9,35 (170)	42,9	100,0
9,9 (180)	38,6	100,0
10,45 (190)	34,3	100,0
11,0 (200)	27,1	100,0

* (Public Health Service Diabetes program quite Publication no 506 Washington DC US Government Printing Office. 1960)

Прогностическая ценность теста

Как уже отмечалось, чувствительность и специфичность теста - это характеристика теста, которое необходимо учитывать при решении вопроса о том, что следует ли использовать данный тест. Но как только тест применен и получены результаты (положительные или отрицательные), понятия чувствительности и специфичности теряют смысл, поскольку теперь диагноз известен. Но ведь если бы диагноз был известен заранее, незачем было назначать тест! Задача, стоящая перед врачом, заключается в том, чтобы, зная результат теста, сделать вывод, болен человек или нет.

Определения

Вероятность наличия заболевания при условии известного результата теста называется **прогностической ценностью** (predictive value) теста.

Прогностическая ценность положительного результата – это вероятность заболевания при положительном результате теста. **Прогностическая ценность отрицательного результата** – это вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста. Знание прогностической ценности теста позволяет врачу ответить на вопрос: «Каковы шансы, что данный пациент страдает (не страдает) определенным заболеванием, если у него результат теста положителен (отрицателен)»? Прогностическую ценность иногда называют **апостериорной** (или посттестовой) **вероятностью**, т.е. вероятностью выявления болезни после того, как стали известны результаты теста (таблица № 6). Среди пациентов, которым врачи общей практики поставили по клинической картине диагноз стрептококковой ангины, менее половины (44%) действительно имели это заболевание в соответствии с результатом посева мазка (прогностическая ценность положительного результата 44%). Прогностическая ценность отрицательного заключения врача общей практики оказалось выше: из 87 пациентов, которым диагноз стрептококковой ангины не был поставлен, у 77 (88%) диагноз также был исключен по результатам посева мазка.

Ранее были объяснены показатели, используемые для оценки эффективности диагностического теста в целом. Один из таких показателей – **точность** – соответствует доле правильных результатов теста, в общем количестве результатов как положительных, так и отрицательных (для таблицы № 6 примера с диагностической ангины точность диагноза, поставленного ВОП по клинической картине равнялась 70%) другой обобщенный показатель при известных результатах применения теста – это **площадь под характеристической кривой**. Однако такие суммарные показатели слишком грубы и не могут быть полезны, поскольку специфическая информация об их составляющих – чувствительности, специфичности и прогностической ценности для конкретных точек разделения, теряется при их объединении.

Факторы, определяющие прогностическую ценность теста

Прогностическая ценность – это характеристика не только самого теста. Она зависит как от чувствительности и специфичности теста, так и от распространенности заболевания в исследуемой популяции в данный момент времени. Распространенность называется также априорной (претестовой) вероятностью, т.е. это вероятность выявления болезни до того, как стали известны результаты теста.

Математическая формула, связывающая чувствительность, специфичность теста и распространенность заболевания с предсказательной ценностью положительного результата, выводится из теоремы Байеса для условных вероятностей:

Прогностическая
ценность
положительного =
результата

$$\frac{(\text{чувствительность}) * (\text{распространенность}) * (1 - \text{распространенность})}{(\text{чувствительность} * \text{распространенность}) - (1 - \text{чувствительность})}$$

Чем чувствительнее тест, тем выше прогностическая ценность его отрицательного результата (т.е. возрастает уверенность врача в том, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше прогностическая ценность его положительного результата (т.е. врач с большой уверенностью считать, что положительные результаты теста подтверждают наличие заболевания). Поскольку распространенность заболевания влияет на прогностическую ценность теста, последняя неизбежно зависит и от условий его применения. Если положительные результаты даже высокоспецифичного теста получены в популяции с низкой вероятностью заболевания, то они окажутся преимущественно ложноположительными. Аналогично, отрицательные результаты высокочувствительного теста, полученные в популяции с высокими шансами наличия заболевания, скорее всего будут ложноотрицательными. Таким образом, интерпретация прогностической ценности положительного или отрицательного результата диагностического теста меняется в зависимости от распространенности заболевания.

Казалось бы, какое отношение имеет распространенность заболевания к отдельному пациенту? Для тех, кто настроен скептически, продемонстрируем, как будет работать тест при крайних значениях распространенности заболевания. Вспомним, что независимо от того, насколько чувствителен и специфичен тест (всегда далекий от совершенства), небольшая доля пациентов неминуемо классифицируется ошибочно. Представим себе популяцию, в которой ни у кого нет

рассматриваемого заболевания. В такой группе все положительные результаты, даже при очень специфичном тесте, будут ложноположительными. Следовательно, когда распространенность заболевания стремится к нулю, прогностическая ценность положительного результата теста тоже стремится к нулю. Наоборот, если данная болезнь есть у каждого в исследуемой популяции, все отрицательные результаты даже высокочувствительного теста окажутся ложноотрицательными. Когда распространенность стремится к 100%, прогностическая ценность отрицательного результата теста стремится к нулю. Убедить скептика в существовании перечисленных связей поможет также анализ на Таблице № 6 : фиксируя чувствительность и специфичность на постоянном уровне и изменяя распространенность, попробуйте вычислить прогностическую ценность теста.

Пример. Прогностическая ценность теста с ПСА для диагностики рака предстательной железы исследовалась при разных значениях распространенности заболевания. Среди пожилых мужчин, у которых отсутствовали какие-либо симптомы, а распространенность рака предстательной железы оценивалась в 6-12 %, лишь приблизительно у 15% с уровнем ПСА 4 мг/дл и более действительно был рак предстательной железы. В группе более высокого риска (с симптомами или вызывающим подозрение результатами пальцевого ректального исследования), где распространенность составляла 26%, рак был обнаружен у 40% мужчин с положительным результатом теста. Иными словами, если бы тест использовался для скрининга в группе мужчин без симптомов заболевания, то на один случай истинного выявления рака пришлось бы 5-6 случаев ошибочного выявления заболевания, причем этих пациентов пришлось бы подвергнуть дополнительным исследованиям, часто включая биопсию. В тоже время в группе с выраженной симптоматикой рака предстательной железы, заболевание подтверждается почти у 50% больных, имеющих положительный результат теста при скрининге по уровню ПСА.

Эффективность лечения

К вмешательствам по первичной профилактике относятся вакцинация (например, введение противостолбнячной сыворотки для профилактики столбняка), назначение лекарственных препаратов (например, аспирина для предупреждения инфаркта миокарда), консультирование по коррекции образа жизни (например, помощь в отказе от курения или рекомендации по употреблению пищи с низким содержанием холестерина). Каково бы ни было воздействие, оно должно быть эффективным как в идеальной, так и в реальной ситуации. Эффективность обычно лучше документируется в отношении лекарственных средств, нежели для советов по коррекции образа жизни. Федеральные законы США требуют наличия строгих научных данных об эффективности препаратов, разрешенных к использованию. Это не предусмотрено для методов психологической помощи по коррекции образа жизни, но клиницисты должны располагать строгими научными данными, прежде чем включать эти методы в качестве обычных профилактических мер. Образ жизни - один из наиболее важных факторов здоровья в современном обществе. Эффективное консультирование способствует сохранению здоровья, неэффективное - всего лишь трата времени и средств, к тому же оно может повредить.

Пример. В рамках программы борьбы с курением оценивались две стратегии психологической помощи - групповые занятия продолжительностью 1 ч, индивидуальные беседы по 10 - 20 мин, то и другое еженедельно в течение 8 нед; обе формы консультирования сочетались с заместительной никотиновой терапией [11,12]. По сравнению со случайным образом отобранной контрольной группой, психологическая помощь была эффективна: пациентов прекратили курить за 6 мес наблюдения. Однако среди пациентов, консультировавшихся индивидуально, от курения отказались менее 20%. Кроме того, авторы обнаружили, что для тех, кто время от времени продолжал курить в течение первых 2 нед программы, высока вероятность неудачи лечения через 6 мес. Эти наблюдения по-

казывают, что консультирование лучше проводить "перед лицом товарищей по несчастью". Такого рода исследования, тщательно оценивающие результаты психологической помощи, выявляют, какой подход наиболее эффективен.

Меры вторичной профилактики обычно те же, что и при лечении. Аналогично мерам первичной профилактики они должны быть эффективны. Если не существует эффективного раннего лечения, то скрининг в отношении такого заболевания не оправдан, независимо от того, насколько легко оно обнаруживается. В этом случае раннее выявление не помогает пациенту, а всего лишь увеличивает время, в течение которого он знает о своей болезни.

Другой критерий, важный для оценки мер вторичной профилактики, определяет, улучшится ли исход, если болезнь обнаружена при скрининге на бессимптомной стадии, а не позднее, когда появились симптомы и пациент сам обратился к врачу. Если в обеих ситуациях исход одинаков, то скрининг не нужен.

Пример. Исследовалось влияние скрининга на исходы рака легкого [13]. Каждые 4 мес проводился скрининг у курящих мужчин, включая рентгеноскопию грудной клетки и цитологическое исследование мокроты. Выявленные и соответственно сразу получившие лечение больные не отличались по исходам от больных в группе, где скрининг не проводился: смертность от рака легкого составила (на 1000 человеко-лет наблюдения) 3,2 в группе, прошедшей скрининг против 3,0 в группе, где скрининг не проводился. Таким образом, раннее обнаружение и лечение помогли больным раком легкого не больше, чем лечение, начатое при появлении симптомов.

Пример. Для того чтобы установить, снижается ли благодаря периодическому скринингу летальность при раке толстой кишки, локального и пределах досягаемости сигмоскопии, J.V. Selby et al. [15]

сопоставили частоту скринингов с колоскопии за предыдущие 10 лет у пациентом, умерших от рака толстой кишки, и среди выживших, подобранных с учетом возраста и пола. Чтобы устранить систематические ошибки, обусловленные задержкой диагностики и скоростью развития заболевания, исследовали влияние скрининга только у тех пациентов, о которых было достоверно известно, умерли они от рака толстой кишки (экспериментальная группа) или нет (контрольная группа). Для устранения систематической ошибки, обусловленной степенью готовности к сотрудничеству, авторы стандартизовали результаты по числу периодических обследований, в которых участвовал каждый пациент. Результаты стандартизовались также с учетом других факторов, которые могли бы способствовать как более частому скринингу, так и повышению вероятности развития рака толстой кишки. Оказалось, что пациенты, которые умерли от рака с локализацией в прямой кишке или дистальном отделе ободочной кишки, реже подвергались обследованию с помощью сигмоскопии за предыдущие 10 лет (8,8%), чем пациенты контрольной группы (24,2%): раннее лечение, начатое вслед за сигмоскопией, предотвратило почти 60% случаев смерти от рака дистального отдела толстой кишки. Поскольку при локализации опухоли выше уровня досягаемости сигмоскопии летальность в группе больных, прошедших скрининг, была такой же, как в контроле, авторы сочли это еще одним доказательством эффективности скрининга.

Часто для оценки эффективности скрининговых программ применяется метод изучения серий случаев, когда группа участников скрининга прослеживается во времени. Однако этот метод в данном случае непригоден, поскольку получаемые результаты подвержены всем видам систематических ошибок, обсуждавшихся ранее (подробнее о методе изучения серий случаев см. в главе 10).

Вред и польза профилактики

Пропаганда здорового образа жизни и профилактика заболеваний приобретают все большую популярность. Разумеется, максимальное сохранение здоровья людей - достойная цель, но, как показано в этой главе, за ней стоят сложные теоретические построения. Следует учитывать, что мероприятия по поддержанию здоровья способны нанести вред, хотя и непреднамеренный. Профилактические меры стоят денег, отнимают у пациента время и причиняют неудобства. В худшем варианте у некоторых пациентов могут возникнуть серьезные осложнения, связанные либо с самим скрининговым тестом, либо с побочными эффектами последующих тестов и лечения - особенно у пациентов с ложноположительным результатом. Кроме того, ложноположительные результаты могут оказать отрицательное психологическое воздействие. Таким образом, врачи должны располагать надежными данными о пользе и вреде профилактических мероприятий. Одних добрых намерений здесь недостаточно.

Прежде чем проводить профилактическое мероприятие, особенно если оценка его специалистами неоднозначна, врач должен обсудить с пациентом все доводы "за" (вероятность известных и предполагаемых благоприятных эффектов для здоровья) и "против" (вероятность отрицательных последствий).

Пример. Хотя скрининг с использованием физикального исследования и маммографии по поводу рака молочной железы повсеместно рекомендован для женщин старшего возраста, существуют разногласия относительно его применения у женщин в возрасте 40 -49 лет. Рандомизированные контролируемые испытания показали, что скрининг в этой возрастной группе малоэффективен, хотя профилактический эффект, равный примерно 15%, сохраняется в течение многих лет. Мнения разных групп экспертов неоднозначны. При обсуждении этой проблемы с пациенткой следует объяснить как пользу, так и вред скрининга (рис. 8.8). Такой подход не только наиболее честен по отношению к больной, но и помогает ей понять

ситуацию, принять осознанное решение. Анализ эффективности затрат позволяет формализовать подход к внедрению профилактических программ администраторами системы здравоохранения.

ГЛАВА 12. ОСНОВЫ БИОСТАТИСТИКИ

В статистике при изучении причинно-следственных закономерностей здоровья различают факториальный (причина) и результативный (следствие) признаков:

y - результативный признак,

x - факториальный признак.

$y = f(x)$ или, $y = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ т.е. результативный признак является функцией (зависит) от факториального признака x или от группы факторов x_1, x_2, x_n .

Факторы – это любое влияние, воздействие или состояние, разнообразия результативного признака.

В зависимости от признака, который положен в основу группировку, в биомедицинских исследованиях можно использовать различные классификации факторов. Так, например, можно выделить факторы, связанные с индивидуумом (возраст, пол, образование и т.п.), и факторы, связанные с социальной средой (семья, работа, медицинское обслуживание и т.п.), природно-климатической ситуацией. Можно также факторы распределить на социально-биологические, социально-демографические, социально-экономические и т.п.

Биомедицинские исследования могут быть статистическими (единовременными, т.е. проводится на определенный момент времени) и периодическими, т.е. повторяемыми через некоторое время, а также динамическими.

В зависимости от практической направленности биомедицинские исследования можно распределить в виде следующей пирамиды:

Изучение явления

Изучение явления + разработка рекомендаций

Изучение явления + разработка рекомендаций + внедрение

Изучение явления + разработка рекомендаций + внедрение + оценка эффективности

Медицинские исследования проводится в несколько этапов:

- Формулирование цели исследования,
- Организационный этап,
- Сбор информации,
- Обработка информации,
- Анализ результатов,
- Внедрение в практику и оценка эффективности.

Прежде всего, устанавливается объект и единица наблюдения.

Под *объектом наблюдения*, - указывают А.М.Мерков и Л.Е.Поляков, - понимают статистическую совокупность, состоящую из отдельных предметов или явлений-единиц наблюдения.

Единица наблюдения (счетная единица)— составная часть статистической совокупности, подлежащая отдельной регистрации».

Важнейшее место на этапе организации исследования принадлежит выбору метода формирования статистической совокупности.

В зависимости от степени охвата объекта исследования принято различать сплошное и несплошное статистическое исследование.

Сплошным называют такое статистическое наблюдение, при котором изучается все единицы наблюдения объекта исследования, *несплошное* изучение лишь части объекта исследования.

Несплошное наблюдение бывает нескольких видов:

- Монографическое,
- Метод основного массива,
- Выборочное исследование.

Монографическое исследование - тщательное, глубокое изучение одной какой-либо единицы. Это может быть здоровье одного человека, одного учреждения, одного города, села и т.п. Этот вид наблюдения широко используется при изучении передового опыта или, наоборот, отстающего учреждения.

Метод основного массива охватывает большую часть единиц изучаемого объекта наблюдения. Этот метод иногда называют несовершенным сплошным. Например, при изучении заболеваемости рабочих текстильных предприятий для анализа следует отобрать только крупнейшие комбинаты, исключив мелкие объекты. С организационных позиций значительно легче провести исследование на нескольких крупных объектах, чем на сотне мелких.

Из всех методов несплошного наблюдения только выборочный позволяет распространить результаты, полученные на части единиц наблюдения, на всю совокупность (объект наблюдения). Для этого выборка должна быть репрезентативной.

Репрезентативность – это соответствие данных выборочной и всей (генеральной) совокупности. Мерой репрезентативности является разность между средними (или относительными) величинами в выборочной и генеральной совокупности.

Ошибка репрезентативности свойственна только выборочному исследованию. Она бывает двух типов - систематической и случайной.

Систематические ошибки или смещения (bias)

Систематическая ошибка – это ошибка, тенденциозно искажающая величину изучаемого признака в выборке в сторону уменьшения или увеличения.

К систематическим ошибкам ведут любые смещения в сборе, анализе, интерпретация, публикации или обзоре эпидемиологических данных, которые систематически отличаются от истины. Все этапы научного исследования могут служить источниками систематических ошибок.

Случайные ошибки исследований (errors)

Случайная ошибка- ошибка, имеющая одинаковую величину вероятности в сторону увеличения или уменьшения изучаемой обобщающей величины.

Случайные ошибки и статистика

Случайные ошибки не связаны, с каким либо предпочтением, неправильностями в формировании выборки, неодинаковым наблюдением за различными группами обследуемых и т.п., а представляют собой случайные вариации изучаемой переменной, величина случайной ошибки зависит от размера выборки, распространенности изучаемого явления в популяции и разнообразия изучаемого признака.

Аналитическая статистика, а точнее оценка статистической достоверности полученных результатов позволяет учесть влияния случайной вариации переменных.

Размер выборки (sample size)

Исследователю выгодно, чтобы выборка имел небольшой размер. это позволяет, сохранить и более рационально использовать силы и средства . однако при малом количества объектов наблюдения влияния случайных вариации может существенном образом исказить результата исследования или вообще лишит смысла вывода, сделанные по результатом такой работы . таким образом , определения минимально допустимого размера выборки имеют очень большое значения . Эту величину можно определить по специальным формулам или использовать компьютерного программу (например, PEPI) . расчет размера выборки несколько различается, для разных типов исследования, но в общем можно сказать, что: он зависит от величины планируемых α и β ошибок, распространенности состояния в популяции и вариабельности признака

Величина систематических ошибок зависит от плотности регистрации, добросовестности, соблюдения правил отбора единиц наблюдения и т.п. установление случайной ошибки позволяет судить о точности выборки, о достаточности числа наблюдений, о возможности распространения полученных выборочных характеристик на генеральную совокупность и т.п.

Различают два вида случайных ошибок – предельная (максимальная) ошибка – Δ и средняя ошибка m .

Для практического определения ошибок выборки используются специальные формулы расчета, которые основываются на теории вероятностей и носят вероятностный характер.

Основные формулы для средней величины:

$$m = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \Delta = \pm tm.$$

для относительных величин:

$$m = \pm \sqrt{\frac{pq}{n}}, \Delta = \pm tm,$$

Где:

σ - среднее квадратическое отклонение, характеризующее вариабельность единиц наблюдения и разброс их вокруг средней величины изучаемого количественного признака;

n - число наблюдений выборочной совокупности;

p – изучаемый относительный показатель (заболеваемости, смертности и т.п.);

q – альтернативный (противоположный), т.е. $1 = p + q$ или $q = 1 - p$.

Если показатель рассчитывается на 100, то формула преобразуется:
 $100\% = p\% + q\%$

Если на 1000, то $1000\%_0 = p\% + q\%$

t – коэффициент достоверности, указывает на точность, надежность полученных результатов.

В ряде случаев коэффициент t называют коэффициентом доверия. С помощью этого коэффициента можно определить, с какой вероятностью рассчитывается предельная ошибка.

Существует специальная таблица соответствия t и p доверительный коэффициент t указывает, что расхождение генеральной и средней величин не превысит p . В биомедицинских исследованиях принято ориентироваться

на $t=2$ и $p=0,954$. в ряде других исследований (по фармакологии, токсикологии и др.) требования к точности повышается и используется показатели $t=3$, $p=0,997$.

Значения для оценки достоверности (при $n < 30$).

t	p
0,5	0,383
1,0	0,683
1,5	0,865
2,0	0,954
2,5	0,988
3,0	0,987
3,5	0,999

Для определения численности выборочной совокупности, необходимой для получения достоверных и репрезентативных результатов.

Обычно используется следующие формулы расчета необходимой численности выборки:

А) для количественных признаков
$$n = \frac{\sigma^2 t^2}{\Delta^2},$$

если неизвестна численность генеральной совокупности (N), из которой формируется выборка, и

$$n = \frac{\sigma^2 t^2 N}{N\Delta^2 + \sigma^2 t^2},$$

Если известна численность генеральной совокупности;

Б) для качественных признаков (номинальных и порядковых):

$$n = \frac{pqt^2}{\Delta^2}; \quad n = \frac{pqt^2}{N\Delta^2}.$$

При определении численности выборочной совокупности основные трудности возникают с получением данных о σ и Δ .

Для расчета этих коэффициентов можно использовать несколько подходов.

Во-первых, можно провести предварительное пробное исследование и получить ориентировочные данные по каждому признаку.

Во-вторых, использовать литературные источники, которые позволят примерно оценить размеры средних величин, относительных показателей, их средних ошибок.

В-третьих, при невозможности получить σ из литературных источников или данных пробного исследования берется максимальное ее значение:

$$\sigma^2 = pq = 0,25 \text{ (в долях)}, \quad p = 0,5 \quad q = 0,5 \text{ или } p = 50\% \quad q = 50\%$$

Таким образом, при расчете численности выборочной совокупности исследователь заранее устанавливает σ и Δ и использует их в формулах.

Так, например, предположим: в городе численностью 100.000 человек были зарегистрированы случаи пораженности болезнью в размерах 20%0 . для углубленного изучения причинно-следственных закономерностей планируется провести выборочное исследование. Необходимо определить:

$$p = 20\%0 \quad q = 100\%0 - 20\%0 = 80\%0 /$$

Предположим, нас устраивает точность полученных результатов в пределах $20\% \pm 2\%$, т.е. $\Delta = 2\%$

В этом случае

$$n = \frac{4 \cdot 20 \cdot 80 \cdot 100000}{4 \cdot 20 \cdot 80 + 4 \cdot 100000} = 17000.$$

Если повысить точность исследования, т.е. уменьшить предельную ошибку, то размер выборки увеличится.

Сплошные и выборочные исследования

В статистике различают сплошные и выборочные исследования.

Под сплошными исследованиями в широком смысле подразумевают изучение самой генеральной совокупности (человечества). В более узком смысле – это исследование всех интересующих нас случаев на определенной территории . качество данных, полученных в таких работах, очень высокое, и изученные

показатели очень точно характеризуют исследованную популяцию. Однако такие исследования крайне дороги, сложны и, как правило, под силу только государству с его мощной законодательной базой, исполнимым аппаратом, налоговой системой и большим размером государственного бюджета. Выборочные исследования (стат. иссл., иссл. статистической совокупности в отечественных учебниках социальной гигиены) представляют собой обследование части популяции-выборки. Данные, полученные на такой выборке, мы можем с большим или меньшим основанием распространить на всю популяцию.

Репрезентативная и не репрезентативная выборки

Репрезентативность (представительность) - свойство выборки представляет популяцию. Следует помнить, что абсолютно репрезентативных выборок не бывает, в такую идеальную выборку должны входить все люди, составляющие генеральную совокупность, по отношению к которой данные будут обобщены (например, все жители города, страны и др.) нерепрезентативная выборка не соответствует популяции по интересующим нас параметрам.

Способы повышения репрезентативности выборки

Многоцентрковой дизайн

Рак желудка для жителя Японии более успешно курабелен, чем для европейца или американца. Результаты Фремингемского исследования сердца неплохо представляют популяцию «средних» белых американцев, проживающих на восточном побережье США, но неспособны предсказать риск развития болезни сердца жителей Средиземноморского бассейна (Испания, Португалия). Для того чтобы нивелировать влияния таких различий, исследования приходится проводить одновременно (или почти одновременно) в разных местах. и чем больше таких мест, тем лучше.

Такой многоцентрковой дизайн исследования помогает сделать выборку более репрезентативной за счет включения в нее новых выборок, составленных из лиц, проживающих на других территориях. По результатом

многоцентрового исследования можно вычислить риски, как для всей выборки, так и для «территориальных подвыборок» ее составляющих.

Рандомизация и способ формирования выборки

Все выборки можно разделить на вероятностные и те, дизайн которых не основан на вероятностях.

Вероятностные выборки(*probability[random] sample*) называют еще *рандомизированными или случайными*.

Рандомизация (*randomization*) представляет собой процедуру формирования представительной выборки, когда шансы каждого индивидуума попасть или не попасть в выборку равны. С этой цели мы можем, например, пронумеровать амбулаторные карты в поликлинике от 00001 до 99999, сложит одинаковые бумажки с соответствующими номерами в барабан лототрона и затем случайным образом вытащить 100 бумажек. В идеальном случае, процедура рандомизации должен проводить посторонний человек, вот почему во всех лотереях в отборе карточек (шаров, бочонков и т.д.) участвует представители тиражной комиссии, который не является представителем организатора лотереи. Такой дизайн выборки называется простым (*simple random sample*).

Зонная выборка(*area sample*) или **гнездный** - метод формирования выборки, который может быть использован в том случае, когда размер популяции неизвестен. Вся зона, используемая для формирования выборки, делится на «под-зоны», подобно тому, как сетка накладывается на карту. Этим «под-зонам» присваивают номера, после чего некоторые из них отбираются случайным образом. Населения выбранных зон может также быть пронумеровано, и отобрано на заключительном этапе.

При **кластерной или серийной выборке** (*cluster sample*) случайным образом отбираются не сами лица, а группы лиц (городской квартал, класс школы, семья и т.п.).

Захватывающая выборка (**выборка удобства**)[*grab sample, sample of convenience*] - удобный для проведения, но неоснованный на вероятностях

метод выборки, примером может служить обследование людей на улице или измерение артериального давления всем желающим в фойе кинотеатра, метод значительно подвержен влиянию систематических ошибок.

Стратифицированная случайная или типологическая выборка (*stratified random sample*) подразумевает деления всей популяции на подгруппы в соответствии с какой-то важной характеристикой (возраст, национальность, религия или социо - экономический статус) и производится случайная выборка внутри каждой страты. Если, например, процент лиц в возрасте 54-54 года в области 20%, то таким же он будет и в выборке.

Систематическая или механическая выборка (*systematic sample*) – это процедура, подчиняющийся простому систематическому правилу: все лица в картотеке на определенную букву, рожденные в определенный день недели, каждый третий в картотеке, и т.п. Систематическая выборка подвержена влиянию систематических ошибок, что ограничивает возможности экстраполяции результатов, полученных на этой выборке на всю популяцию.

Многоуровневая (комбинированная) выборка (*multilevel [multistage] sample*) - представляют собой комбинацию тех или иных способов формирования выборки. Так, например, процесс формирования выборки можно разделить на ряд этапов. На первом этапе, случайным образом осуществляется кластерная выборка из регионов страны, на втором - случайная кластерная из административных районов отобранных регионов, на третьем - стратифицированная по национальному признаку случайная выборка.

Для использования приведенной таблицы необходимо знать тип выборки и тип анализируемых показателей.

Возможные типы выборки:

- **одна выборка** - (в биомедицинских исследованиях одна выборка может быть использована, например, для определения острой токсичности

химических веществ или характеристики условий жизни изучаемой группы людей)

- **две и более независимых выборки** - (группы, не связанные между собой, например, опыт и контроль)
- **связанные выборки** - (одна и та же группа, наблюдаемая в динамике)

Типы показателей:

- качественные (дихотомические, бинарные). Например, болезнь есть - нет, изменение показателей есть – нет.
- номинативные признаки, не соотносимые по величине. Например, форма заболеваний, характер жилища
- порядковые (ординальные) признаки, которые можно ранжировать. Например, стадии болезней, условные баллы жилищно-бытовых условий, шкала трудности уроков
- количественные (интервальные) признаки - признаки, имеющие количественную характеристику.

Статистический анализ результатов исследований

Относительные величины

В целом относительные величины, характеризующие распределение признаков и применяемые в медицине, представлены следующими показателями:

- экстенсивные показатели
- интенсивные показатели
- показатели соотношения
- показатели наглядности

Для удобства сопоставления, обычно перечисленные показатели вычисляют на 100, 1000, 10 000, 100 000, для чего умножают на круглое число (100, 1000, 10 000, 100 000 и т. д.), называемое основанием. В результате полученные коэффициенты приобретают форму "процентов"

(%), "промилле" (‰), "продецимилле" (‱) и т. д. Чем реже встречается изучаемое явление, тем больше числовое основание следует выбрать, чтобы не было коэффициентов меньше единицы, которыми неудобно пользоваться. Принято, например, структуру какого-то явления выражать в процентах, а демографические показатели (рождаемость, смертность) — в промилле; распространенность заболеваний — на 1000 населения.

Экстенсивные показатели (коэффициенты) характеризуют распределение явления на его составные части, определяют его внутреннюю структуру, удельный вес части в целом, долю признака в статистической совокупности. При вычислении экстенсивных показателей используют только одну статистическую совокупность и ее состав. Большинство экстенсивных показателей определяют в процентах (%), реже в промилле (‰) и долях единицы. Вычисление осуществляют по формуле:

$$\text{Экстенсивный показатель} = \frac{\text{Часть явления}}{\text{Всего явления}} \times 100(\%)$$

Например, в прошедшем году среди учащихся 1-го класса было зарегистрировано 387 случаев заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе 224 случая заболеваний гастритом. Удельный вес лиц, страдающих гастритом, составил 57,9 % (224.100%).

В качестве примеров экстенсивных показателей, используемых в здравоохранении, можно назвать структуру заболеваемости, смертности, инвалидности и т. д. Следует помнить, что экстенсивными показателями следует пользоваться в тех случаях, когда необходимо охарактеризовать статистическую совокупность в данном месте и в данное время. Для сравнения показателей в динамике коэффициенты экстенсивности непригодны. Для этой цели нужно знать численность среды, в которой происходит явление, и пользоваться интенсивными показателями.

Интенсивные показатели (коэффициенты) характеризуют частоту (интенсивность, уровень, распространенность) явления за определенный промежуток времени (чаще за год) в среде, в которой это явление происходит и с которой оно непосредственно связано. При вычислении интенсивных показателей необходимо знание двух статистических совокупностей, одна из которых представляет среду, другая — явление. В демографической и санитарной статистике в качестве среды чаще всего рассматривают население и в расчете на него вычисляют то или иное явление, например число рождений, число заболеваний, общее число смертей за год на определенную численность населения. Показатель интенсивности рассчитывают обычно на 1000 (реже на 100, 10 000 или 100 000) по формуле:

$$\text{Интенсивный показатель} = \frac{\text{Явления}}{\text{Среда}} \times 1000(\%)$$

Типичными интенсивными показателями являются демографические показатели и коэффициенты заболеваемости, вычисляемые для населения в целом или для отдельных определенных групп людей, например, в одном из регионов страны за год родились живыми 3000 детей, в течение 1-го года умерли 52 ребенка. Показатель младенческой смертности составила 17,3%.

Показатели соотношения (коэффициенты) характеризуют частоту встречаемости признака в статистической совокупности, его распространенность и применяются при сравнении двух, не связанных между собой статистических совокупностей, но сопоставимых логически и по содержанию. К ним относят такие показатели, как число врачей, число больничных коек на 1000 населения, количество различных исследований, переливаний крови на 100 (или 1000) больных. По методике вычисления показатели соотношения схожи с показателями интенсивности, но различны по содержанию.

Показатель наглядности. Показатели наглядности указывают, на сколько процентов или во сколько раз произошло

увеличение или уменьшение сравниваемых величин. Показатели наглядности получают при отношении ряда сравниваемых величин к одной из них, принятой за 100 (табл. 1).

Таблица 1. Динамика обеспеченности населения области К. больничными койками (в показателях соотношения и наглядности)

Годы	Число больничных коек на 10 000 населения	Показатели наглядности в % к 1960 г. = 100
1960	40	100
1970	60	150
1980	80	200
1990	98	245
2000	130	325

Принцип расчета показателя наглядности следующий. Одну из сравниваемых величин принимают за 100, все остальные величины с помощью обычной пропорции пересчитываются по отношению к этой исходной величине. Как правило, за такую исходную величину берут начальные или конечные числа ряда, чтобы показатели наглядности иллюстрировали тенденцию повышения или снижения.

В области К. в 1940г. на 10000 населения приходилось 40 коек. Если принять 40,0 за 100%, то для 1950 г. показатель наглядности составит 150%.

$$\frac{40.0 - 100}{60.0 - x} \quad x = \frac{60.0 \cdot 100}{40.0} = 150\%,$$

т. е. в 1970г. увеличение коек произошло на 50% или в 1,5 раза, в 1980г. — в 2 раза, в 1990г. — почти в $2\frac{1}{2}$ раза, а в 2000г. — более чем в 3 раза по сравнению с исходным 1960г., данные которого приняты за 100%.

В показателях наглядности можно представить абсолютные величины, интенсивные показатели, показатели соотношения, а также средние величины (о средних величинах см. ниже).

В результате ознакомления с сущностью интенсивных и экстенсивных показателей, а также показателей наглядности и соотношения можно сделать вывод, что различные виды относительных величин находят широкое применение в медицине и здравоохранении. Однако при анализе любого явления необходимо отдавать должное и абсолютным величинам.

Таким образом, при анализе материалов исследования необходимо использовать как абсолютные, так и относительные величины, а также соответствующие графические их изображения.

Вычисление средних величин

В медицине и здравоохранении при анализе, кроме распределения, довольно часто используют средние величины, характеризующие физическое развитие пациентов (рост, масса тела, окружность груди и т. д.), данные их обследования (частота дыхания и пульса, артериальное, внутриглазное и внутричерепное давление и т. д.), результаты анализов (содержание гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ) и др. В каждой совокупности и в данных конкретных условиях один и тот же признак отличается от величины этого же признака в другой совокупности, при наличии других условий. Так, величина пульса, артериального давления, температуры тела, длительность временной нетрудоспособности и другие критерии отличаются (варьируют) даже у больных с одним диагнозом. Иными словами, признаки могут принимать различные числовые значения у разных единиц совокупности, при этом нередко могут повторяться у нескольких единиц наблюдения.

Полученные при исследовании одного и того же признака у единиц наблюдения статистической совокупности абсолютные величины сначала

записывают в том порядке, как их получает исследователь, т. е. хаотично. Каждое числовое значение изучаемого признака называется *вариантой* (V), а числа, показывающие, как часто повторяются одни и те же варианты, называют *частотой* (P). Ряд вариантов одного и того же признака, расположенных в определенном порядке (по степени возрастания или убывания), с соответствующими им частотами, образуют *вариационный ряд*. Вариационные ряды бывают простые или несгруппированные, которые составляют, как правило, при малом числе наблюдений (до 30 единиц наблюдения), и сгруппированные, которые составляют при большом числе наблюдений (более 30 единиц наблюдения).

Обобщенной характеристикой вариационного ряда являются *средние величины*, положительные качества которых заключаются в том, что они характеризуют большую совокупность однородных явлений.

Различают несколько видов средних величин:

- мода,
- медиана,
- средняя арифметическая,
- средняя геометрическая,
- средняя гармоническая и т. д.

Модой (Mo) называется варианта, встречающаяся с наибольшей частотой, *медианой* (Me) — варианта, которая делит вариационный ряд пополам и расположена в середине вариационного ряда, если ряд нечетный, и если ряд четный, то определяется как полусумма двух средних вариантов.

Наиболее часто в характеристике вариационного ряда используют *среднюю арифметическую*. Средняя арифметическая, которая рассчитана в вариационном ряду, где каждая варианта встречается только 1 раз, называется *средней арифметической простой*.

Ее определяют по формуле:

$$M = \frac{\sum V}{n},$$

где M — средняя арифметическая,

V — варианта изучаемого признака,

n — число наблюдений.

Если в исследуемом ряду одна или несколько вариантов повторяются несколько раз, то вычисляют *среднюю арифметическую взвешенную*, когда учитывается вес каждой варианты в зависимости от частоты ее встречаемости. Расчет такой средней проводят по формуле:

$$M = \frac{\sum V \cdot p}{n}$$

где M — средняя арифметическая взвешенная,

V — варианты (числовые значения изучаемого признака),

p — частота, с которой встречается одна и та же варианта признака, т. е. сумма вариантов с данным значением признака;

n — число наблюдений, т. е. сумма всех частот или общее число всех вариантов ($\sum p$).

Например, при определении среднего пульса у студентов перед экзаменом (табл. 1) следует сначала вычислить, $\sum V \cdot p$, а затем среднюю величину, которая составила $M = 76,9$ уд/мин ($2000/26$).

Таблица 1. Определение среднего пульса у студентов мужчин 20-22 лет перед экзаменом

Пульс у студентов - мужчин(V)	Число студентов(p)	$V \cdot p$
68	1	68
69	1	69
72	4	288
76	5	380
77	4	308
79	7	553
80	1	80
84	2	168

$$86 \quad \Sigma p = n = 26$$

1

$$86 \quad \Sigma V \cdot p = 2000$$

Нередко при большом числе наблюдений для вычисления средней арифметической взвешенной используют сгруппированный вариационный (или разбитый на равные интервалы) ряд. Такой вариационный ряд должен быть непрерывным, варианты, расположенные в определенном порядке (возрастания или убывания), следуют друг за другом (табл. 2). При группировке вариационного ряда следует учитывать, что интервал выбирает исследователь, величина интервала зависит от цели и задач исследования.

Таблица 2. **Определения среднего роста студентов-мужчин 20-22 лет**

Рост студентов мужчин(V), см	Центральная варианта группы (V ₁), см	Число студентов (p)	V ₁ · p
160-164	162	4	648
165-169	167	21	3507
170-174	172	47	8084
175-179	177	68	12039
180-184	182	54	9828
185-189	187	18	3366
		$\Sigma p = n = 212$	$\Sigma V_1 \cdot p = 37469$

Число групп в сгруппированном вариационном ряду определяют в зависимости от числа наблюдений. При числе наблюдений от 31 до 100 рекомендуется иметь 5—6 групп, от 101 до 300 — от 6 до 8 групп, от 301 до 1000 наблюдений можно использовать от 10 до 15 групп. Расчет интервала (i) производится по формуле (округление в сторону увеличения):

$$i = \frac{V_{\max} - V_{\min}}{\text{Число групп}}$$

где i — величина интервала,

V_{max} — максимальное значение варианты,

V_{min} — минимальное значение варианты.

Расчет средней взвешенной в сгруппированном (или интервальном) ряду требует определения середины интервала, которую вычисляют как

полусумму крайних значений группы. Пример составления сгруппированного вариационного ряда представлен в табл. 3.10, а расчет средней величины производят по формуле: $M = \frac{\sum V_1 \cdot p}{n} = \frac{37469}{212} = 176,7 \text{ см.}$

Однако при большом числе наблюдений, достаточно протяженном вариационном ряду рекомендуется среднюю взвешенную вычислять по способу моментов (табл. 3). Этот способ основан на том, что средняя равна любой произвольно (условно) взятой средней (M_1) за которую чаще всего принимается мода (M_0), плюс среднее отклонение всех вариантов от условно средней (первый момент средней):

$$M = A_1 + i \frac{\sum a \cdot p}{n},$$

где M — средняя арифметическая (взвешенная),

A_1 — условно взятая средняя величина (чаще всего M_0)

i — величина интервала,

a — отклонение между центральными вариантами групп и условной средней величиной, выраженное в интервалах

$$\left(\frac{V_1 - A_i}{i} \right),$$

p — частота (число раз, с которым встречается одна и та же варианта признака),

n — число наблюдений, т. е. сумма всех частот или общее число всех вариантов ($\sum p$);

Таблица.3. Определение среднего роста студентов-мужчин 20—22 лет

Рост студентов-мужчин (V), см	Центральная варианта группы (V_1), см	Число студентов (p)	$a = \frac{V_1 - A}{i}$	$a \cdot p$
160-164	162	4	-3	-12
165-169	167	21	-2	-42
170-174	172	47	-1	-47
175-179	177	68	0	0

180-184	182	54	+1	+54
185-189	187	18	+2	+36
		$\sum p = n = 212$		$\sum a \cdot p = -11$

$$M = 177 + A— = 177 + (-0,26) = 176,74 \text{ см.}$$

Таким образом, средняя взвешенная, вычисленная по способу моментов, составила 176,74 см, что практически совпало с расчетами средней обычным методом — 176,7 см. Однако при вычислении средней по способу моментов используют простые цифры, вычисления менее громоздки, что значительно облегчает и ускоряет расчеты.

Средняя арифметическая (средняя взвешенная) имеет ряд свойств, которые используют в некоторых случаях для упрощения расчета средней и получения ориентировочной величины.

1. Средняя арифметическая занимает срединное положение в строго симметричном вариационном ряду ($M = M_o = M_e$).
2. Средняя арифметическая имеет абстрактный характер и является обобщающей величиной, выявляющей закономерность.
3. Алгебраическая сумма отклонений всех вариантов от средней равна нулю. На этом свойстве основан расчет средней по способу моментов.
4. Если к каждой варианте вариационного ряда прибавить или отнять одно и то же число, то на столько же увеличится или уменьшится средняя арифметическая величина.
5. Если каждую варианту разделить или умножить на одно и то же число, то во столько же раз уменьшится или увеличится средняя арифметическая.

Два последних свойства используют в тех случаях, когда варианты представлены очень малыми или наоборот большими числами.

В медицине и здравоохранении средними величинами оценивают отдельные показатели (параметры физического развития), сравнивая данные лабораторных и других исследований с нормой. Следует

учитывать, что средние рассчитывают на большой однородной группе, поскольку нарушение этого принципа приводит к искажению реальных процессов.

Графическое изображение вариационного ряда может быть представлено в виде графиков симметричного и асимметричного распределения (см. табл. 3.2) в зависимости от числа наблюдений и изучаемого признака.

Разнообразия признака

Разнообразие признака характеризует третье свойство статистической совокупности, которое проявляется в том, что в однородных статистических совокупностях величины количественных признаков различны. Например, при измерении окружности головы 2-летних детей в трех группах были получены данные, представленные в табл.4.

Таблица 4. Окружность голову у детей 2 летнего возраста в трех группах

Показатель	1-я группа (n=42)			2-я группа (n=42)													3-я группа (n= 42)												
	46	44	45	46	47	48	42	43	44	45	46	47	48	49	50	42	43	44	45	46	47	48	49	50					
Окружность головы (V), см	46	44	45	46	47	48	42	43	44	45	46	47	48	49	50	42	43	44	45	46	47	48	49	50					
Число детей (P)	42	1	8	25	6	2	1	2	4	6	14	10	3											2					

В каждой из сравниваемых групп было одно и то же число наблюдений, равное 42, одна и та же средняя взвешенная (окружность головы), составившая 46 см, но группы были различны по составляющим их вариантам. Если в 1-й группе все дети имели окружность головы 46 см, то во 2-ю группу вошли дети с окружностью головы от 44 до 48 см, а в 3-ю — от 42 до 50 см. В этом проявляется разнообразие, колеблемость признака изучаемой совокупности. Наибольшее разнообразие признака (окружность головы) представлено в 3-й группе, в которую вошли дети с наименьшими и наибольшими размерами окружности головы.

Статистическими критериями, характеризующими разнообразие признака, являются:

- лимит (\lim);
- амплитуда (Am);
- среднее квадратическое отклонение (a);
- коэффициент вариации (C_v).

Лимит (\lim) определяется крайними значениями вариантов в вариационном ряду ($V_{\max} - V_{\min}$) и составляет для 2-й группы $\lim_2 = 44—48$ см, для 3-й группы $\lim_3 = 42—50$ см.

Амплитуда (Am) равна разности между крайними вариантами ($V_{\max} — V_{\min}$). Для 2-й группы амплитуда составила $Am_2 = 4$ см, для 3-й — $Am_3 = 8$ см.

И лимит, и амплитуда свидетельствуют о большем разнообразии признака в 3-й группе (с учетом лишь крайних значений вариантов вариационного ряда).

Наиболее полную характеристику разнообразию вариационного ряда дает *среднее квадратическое отклонение* (a), которое учитывает разнообразие всех вариантов вариационного ряда. Существует два способа расчета этого показателя. Один из них простой и называется среднеарифметическим, для чего используют формулу:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}},$$

где a — среднее квадратическое отклонение;

d — разница между вариантом и средней арифметической ($V — M$);

n — число наблюдений.

Этот способ вычисления среднего квадратического отклонения применяют, если число наблюдений не превышает 30 ($n < 30$), каждая варианта встречается 1 раз ($P = 1$), то среднюю величину вычисляют как простую среднюю арифметическую. В том случае, если варианты имеют различную частоту больше 1, то вычисляют среднее взвешенное квадратическое отклонение и применяют формулу:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2 p}{n-1}},$$

Где σ — среднее квадратическое отклонение;

d — разница между вариантой и средней арифметической ($V - M$);

n — число наблюдений;

p — частота, с которой встречается каждая варианта.

В качестве примера вычисления средней и среднего квадратического отклонения при числе наблюдений $n < 30$ приведем определение пульса у студентов перед сдачей экзамена (табл. 5).

Таблица 5. Определение среднего квадратического отклонения и среднего пульса у студентов- мужчин 20-22 лет перед сдачей экзамена

Пульс у студентов - мужчин (V), уд/мин	Число студентов (p)	$V \cdot p$	$d = (V - M)$	d^2	$d^2 \cdot p$
68	1	68	-8,9	79,21	76,21
69	1	69	-7,9	62,41	62,41
72	4	288	-4,9	24,01	96,04
76	5	380	0,9	0,81	0,81
77	4	308	0	0	0
79	7	553	+2,1	4,41	30,87
80	1	80	+3,1	9,61	9,61
84	2	168	+7,1	50,41	100,82
86	1	86	+9,1	82,81	82,81
	$\sum p = n = 26$	$\sum V \cdot p = 2000$			$\sum d^2 \cdot p = 462,58$

Для вычисления среднего квадратического отклонения необходимо рассчитать отклонение каждой варианты от средней, возвести в квадрат, умножить на частоту встречаемости данной варианты, суммировать произведение и подставить в формулу:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2 p}{n-1}} = \sqrt{\frac{462,58}{26-1}} = \sqrt{18,50} = 4,3.$$

Таким образом, среднее квадратическое отклонение (σ) при обследовании $n = 26$ студентов и средней величине пульса (M) 76,9 уд/мин составило 4,3.

В том случае, если число наблюдений превышает 30 и среднюю величину рассчитывают по способу моментов, то и среднее квадратическое отклонение вычисляют по способу моментов по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum a^2 \cdot pi^2}{n} - \left(\frac{\sum a \cdot pi}{n}\right)^2}, \quad \sqrt{\frac{\sum a \cdot pi}{n}}$$

- первый момент средней,

$$\sqrt{\frac{\sum a^2 \cdot pi^2}{n}} \quad \text{-второй момент средней,}$$

Где: a -разница между вариантой и условно средней,
 p -частота, с которой встречается каждая варианта,
 i - величина интервала,
 n - число наблюдений.

Для вычисления среднего квадратического отклонения в таблицу вычисления средней по способу моментов необходимо включить еще одну графу (табл.6).

Т а б л и ц а 3.14. Определение среднего квадратического отклонения и среднего роста студентов-мужчин 20—22 лет

Рост студентов мужчин (V)	Центральная варианта группы (V_1)	Число студентов (p)	$a = (V_1 - M_1)/i$	$a \cdot p$	$a^2 \cdot p$
160-164	162	4	-3	-12	36
165-169	167	21	-2	-42	84
170-174	172	47	-1	-47	47
175-179	177	68	0	0	0

180-184	182	54	+1	+54	54
185-189	187	18	+2	+36	72
		$\sum p = n = 212$		$\sum a \cdot p = -11$	$\sum a^2 \cdot p = 293$

Среднее квадратическое отклонение при обследовании (n) 212 студентов и $M = 176,74$ см составило:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum a^2 \cdot p^2}{n} - \left(\frac{\sum a p i}{n}\right)^2} = \sqrt{\frac{293 \cdot 5^2}{212} - \left(\frac{-11 \cdot 5}{212}\right)^2} = \sqrt{34,55 + (0,26)^2} = \sqrt{36,62} = 5,88.$$

По величине среднего квадратического отклонения можно судить о разнообразии вариационного ряда: чем больше величина ст. тем больше разнообразие, чем меньше значение σ , тем меньше разнообразие вариант и тем более однороден вариационный ряд.

Среднее квадратическое отклонение связано со структурой распределения.

При нормальном распределении в пределах $M \pm \sigma$ находится 68,3 %, $M \pm 2\sigma$ — 95,5 %, $M \pm 3\sigma$ - 99,7 % всех вариант (рис.3.2). Иными словами, если 95 % всех вариант вариационного ряда находится в пределах $M + 2\sigma$, то средняя величина характерна для данного ряда и можно говорить о ее представительности для статистической совокупности и не требуется увеличивать число наблюдений. Практическое значение среднего квадратического значения состоит в том, что по его величине можно:

- определить структуру вариационного ряда;
- охарактеризовать степень однородности вариационного ряда в зависимости от величины σ ;
- судить о типичности средней арифметической в зависимости от распределения вариант в вариационном ряду;
- оценить отдельные признаки у каждого индивидуума по стандартному отклонению от средней арифметической по формуле:

$$t = \frac{V - M}{\sigma}$$

где

t — доверительный коэффициент,

M — средняя величина;

- определить коэффициент вариации при сравнении степени разнообразия разных признаков в одной совокупности или однородных признаков в разных совокупностях;
- определить достоверность (репрезентативность) результатов исследования.

Коэффициент вариации (C_v) является относительной мерой разнообразия, так как вычисляется по отношению среднего квадратического отклонения (σ) к средней арифметической величине (M), выраженному в процентах (100 %):

$$C_v = \frac{\sigma}{M} \cdot 100\%.$$

Коэффициент вариации применяют в том случае, когда необходимо сравнить разнообразие разных признаков в одной совокупности (разные показатели крови) или одного признака в разных совокупностях (масса тела у младенцев и подростков). Для ориентировочной оценки степени разнообразия признака пользуются следующими градациями коэффициента вариации. При величине коэффициента вариации (C_v) больше 20 % отмечают сильное разнообразие, если C_v от 20 до 10 %, то разнообразие среднее, а если C_v меньше 10 %, то разнообразие слабое.

Оценка достоверности результатов исследования

При изучении генеральной (сплошной) совокупности для ее количественной характеристики достаточно рассчитать M и σ . Однако на

практике, как правило, исследование проводят на **выборочной** совокупности, которая должна быть репрезентативна (достоверна) или представительна для генеральной **совокупности**. *Репрезентативность* выборочной совокупности оценивают специальными методами отбора, она означает представительность в ней всех учитываемых признаков генеральной совокупности.

Оценка *достоверности* результатов исследования базируется на теоретических основах репрезентативности и дает возможность, достаточно обоснованно охарактеризовать выявленные и закономерности. При определении достоверности результатов.

Под достоверностью статистических показателей следует понимать степень их соответствия отображаемой ими действительности. Достоверными результатами считаются те, которые не искажают и правильно отражают объективную реальность.

Оценить достоверность результатов исследования означает определить, с какой вероятностью возможно перенести результаты, полученные на выборочной совокупности, на всю генеральную совокупность.

В большинстве медицинских исследований врачу приходится, как правило, иметь дело с частью изучаемого явления, а выводы по результатам такого исследования переносить на все явление в целом — на генеральную совокупность.

Таким образом, оценка достоверности необходима для того, чтобы по части явления должно было бы судить о явлении в целом, о его закономерностях.

Оценка достоверности результатов исследования предусматривает определение:

- 1) ошибок репрезентативности (средних ошибок средних арифметических и относительных величин) — m ;
- 2) доверительных границ средних (или относительных) величин;

- 3) достоверности разности средних (или относительных) величин (по критерию t);
- 4) достоверности различия сравниваемых групп по критерию χ^2 .

1. Определение средней ошибки средней (или относительной) величины (ошибки репрезентативности) — m .

Ошибка репрезентативности (t) является важнейшей статистической величиной, необходимой для оценки достоверности результатов исследования. Эта ошибка возникает в тех случаях, когда требуется по части охарактеризовать явление в целом. Эти ошибки неизбежны. Они проистекают из сущности выборочного исследования; генеральная совокупность может быть охарактеризована по выборочной совокупности только с некоторой погрешностью, измеряемой ошибкой репрезентативности.

Ошибки репрезентативности нельзя смешивать с обычным представлением об ошибках: методических, точности измерения, арифметических и др.

По величине ошибки репрезентативности определяют, насколько результаты, полученные при выборочном наблюдении, отличаются от результатов, которые могли бы быть получены при проведении сплошного исследования всех без исключения элементов генеральной совокупности.

Этот единственный вид ошибок, учитываемых статистическими методами, которые не могут быть устранены, если не осуществлен переход на сплошное изучение. Ошибки репрезентативности можно свести к достаточно малой величине, т. е. к величине допустимой погрешности. Делается это путем привлечения в выборку достаточного количества наблюдений (n).

Каждая средняя величина — M (средняя длительность лечения, средний рост, средняя масса тела, средний уровень белка крови и др.), а также каждая относительная величина — P (уровень летальности, заболеваемости и др.) должны быть представлены со своей средней ошибкой — t . Так, средняя арифметическая величина выборочной совокупности (M) имеет ошибку репрезентативности, которая называется средней ошибкой средней арифметической (t_M) и определяется по формуле:

$$m_M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}.$$

Как видно из этой формулы, величина средней ошибки средней арифметической прямо пропорциональна степени разнообразия признака и обратно пропорциональна корню квадратному из числа наблюдений. Следовательно, уменьшение величины этой ошибки при определении степени разнообразия (a) возможно путем увеличения числа наблюдений.

На этом принципе основан метод определения достаточного числа наблюдений для выборочного исследования.

Относительные величины (P), полученные при выборочном исследовании, также имеют свою ошибку репрезентативности, которая называется средней ошибкой относительной величины и обозначается m_P .

Для определения средней ошибки относительной величины используется следующая формула:

$$m_P = \sqrt{\frac{P \cdot q}{n}}$$

где P — относительная величина. Если показатель выражен в процентах, то $q = 100 - P$, если P — в промиллях, то $q = 1000 - P$, если P —

в процентилях, то $\# = 10\ 000$ — P и т.д.; n — число наблюдений. При числе наблюдений менее 30 в знаменатель следует взять $n - 1$.

Таблица 3 Примеры определения средних ошибок средних и относительных величин

$$m_M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$m_P = \sqrt{\frac{P \cdot q}{n}}$$

У 49 больных гипертиреозом исследован уровень пепсина

Исследовано 110 больных с абсцессом легкого, из них у 44 обнаружены дистрофические изменения пародонта

$$n = 49$$

$$n = 110$$

$$M = 1.02\%$$

$$P = \frac{44 \cdot 100}{110} = 40\% \text{ лиц с дистрофическими изменениями пародонта}$$

пародонта

$$\sigma = \pm 0,352\%$$

$$q = 100 - 40 = 60\% \text{ лиц без дистрофическими изменений пародонта}$$

$$m_P = ?$$

$$m_M = ?$$

$$m_M = \frac{0.35}{\sqrt{49}} = \pm 0.052\%$$

$$m_P = \sqrt{\frac{40 \cdot 60}{110}} = \pm 4.7\%$$

Каждая средняя арифметическая или относительная величина, полученная на выборочной совокупности, должна быть представлена со своей средней ошибкой. Это дает возможность' рассчитать доверительные границы средних и относительных величин, а также определить достоверность разности сравниваемых показателей (результатов исследования).

2. Определение доверительных границ M и P .

Определяя для средней арифметической (или относительной) величины два крайних значения: минимально возможное и максимально возможное, находят пределы, в которых может быть искомая величина генерального параметра. Эти пределы называют доверительными границами.

Доверительные границы — границы средних (или относительных) величин, выход за пределы которых

вследствие случайных колебаний имеет незначительную вероятность.

Доверительные границы средней арифметической в генеральной совокупности определяют по формуле:

$$M_{ген} = M_{выб} \pm tm_M,$$

Доверительные границы относительной величины в генеральной совокупности определяют по следующей формуле:

$$P_{ген} = P_{выб} \pm tm,$$

где $M_{ген}$ и $P_{ген}$ — значения средней и относительной величин, полученных для генеральной совокупности; $M_{выб}$ и $P_{выб}$ — значения средней и относительной величин, полученных для выборочной совокупности; m_M и m_P — ошибки репрезентативности выборочных величин; t — доверительный критерий {критерий точности, который устанавливают при планировании исследования; t_m — доверительный интервал; $t_m = \Delta$, где Δ предельная ошибка показателя, полученного при выборочном исследовании.

Размеры предельной ошибки (Δ) зависят от коэффициента t , который избирает сам исследователь, исходя из необходимости получить результат с определенной степенью точности.

Величина критерия t связана определенными отношениями с вероятностью безошибочного прогноза — p и численностью наблюдений в выборочной совокупности (табл.4).

Таблица 4. Зависимость доверительного критерия t от степени вероятности безошибочного прогноза p (при $n > 30$)

Степень вероятности безошибочного прогноза - P , %	Доверительный критерий — t
---	------------------------------

95,0	2
99,0	3

Для большинства медико-биологических и социальных исследований достоверными считаются доверительные границы, установленные с вероятностью безошибочного прогноза $p=95\%$ и более. Чтобы найти критерий t при числе наблюдений $n \leq 30$, необходимо воспользоваться специальной табл.5, в которой слева показано число наблюдений без единицы ($n - 1$), а сверху (p) — степень вероятности безошибочного прогноза.

Таблица 5 Значение критерия t для трех степеней вероятности (по Н. А. Плохинскому)

$n=n-1$ \ P	95%	99%	99,9%	n \ P	95%	99%	99,9%
1	12,7	63,7	37,0	10	2,2	3,2	4,6
2	4,3	9,9	31,6	11	2,2	3,1	4,4
3	3,2	5,8	12,9	12	2,2	3,1	4,3
4	2,8	4,6	8,6	13	2,2	3,0	4,1
5	2,6	4,0	6,9	14-15	2,1	3,0	4,1
6	2,4	3,7	6,0	16-17	2,1	2,9	4,0
7	2,4	3,5	5,3	18-20	2,1	2,9	3,9
8	2,3	3,4	5,0	21-24	2,1	2,8	3,8
9	2,3	3,3	4,8	25-29	2,0	2,8	3,7

При определении доверительных границ сначала надо решить вопрос о том, с какой степенью вероятности безошибочного прогноза необходимо представить доверительные границы средней или относительной величины. Избрав определенную степень вероятности, соответственно этому находят величину доверительного критерия t при данном числе наблюдений. Таким образом, доверительный критерий t устанавливается заранее, при планировании исследования.

Любой параметр (средняя величина или относительная величина) может оцениваться с учетом доверительных границ, полученных при расчете.

Для ознакомления с методикой определения доверительных границ $M_{выб}$ и $P_{выб}$ рекомендуется записать исходные данные и провести расчеты в определенной логической последовательности:

Пример 1. Определить доверительные границы среднего уровня пепсина у больных гипертиреозом с 95% вероятностью безошибочного прогноза ($p = 95\%$).

1. Условие задачи: $n = 49$

$$M_{выб} = 1\%$$

$$m_m = \pm 0,05 \text{ г\% (см табл. 3)}$$

$$p = 95\% \text{ (следовательно при } n = 49 \text{ } t = 2 \text{)}.$$

2. Определить: доверительные границы средней величины в генеральной совокупности.

3. Формула $M_{ген} = M_{выб} \pm tm_m$

4. Решение: $M_{ген} = 1\% \pm 2 \times 0,05 \text{ г\%}$

$$\text{не более } 1\% + 0,1\% = 1,1\%,$$

$$M_{ген} \angle \text{ не менее } 1\% - 0,1\% = 0,9\%.$$

5. Вывод: Установлено с вероятностью безошибочного прогноза ($p=95\%$), что средний уровень пепсина в генеральной совокупности у больных с гипертиреозом не превышает 1,1 г% и не ниже 0,9 г%.

Пример 2. Определить доверительные границы показателя частоты дистрофии пародонта у больных с абсцессом легкого с вероятностью безошибочного прогноза $p=95\%$ (см. табл. 3).

1. Условие задачи: $n = 110$

$$P_{выб} = 40\%$$

$$m_p = \pm 4,7\%$$

$p = 95\%$ (следовательно, при $n=110$ $t = 2$).

2. Определить: доверительные границы относительного показателя в генеральной совокупности.

3. Формула: $P_{ген} = P_{выб} \pm t m_p$

4. Решение: $P_{ген} = 49\% \pm 2 \cdot 4,7\%$

не более $40\% + 9,4 = 49,4\%$

$P_{ген} <$ не менее $40\% - 9,4 = 30,6\%$

5. Вывод: Установлено с 95% вероятностью безошибочного прогноза ($p=95\%$), что дистрофические изменения пародонта в генеральной совокупности наблюдаются у больных с абсцессом легкого не чаще, чем в 49,4%, и не реже, чем в 30,6% случаев.

Как видно, доверительные границы зависят от размера доверительного интервала ($t_m = \Delta$).

Анализ доверительных интервалов указывает, что при заданных степенях вероятности (p) и $n \geq 30$ t имеет неизменную величину и при этом доверительный интервал зависит от величины ошибки репрезентативности (m_m или m_p).

С уменьшением, величины ошибки суживаются доверительные границы средних и относительных величин, полученных на выборочной совокупности, т. е. уточняются результаты исследования, которые приближаются к соответствующим величинам генеральной совокупности.

Если ошибка большая, то получают для выборочной величины большие доверительные границы, которые могут противоречить логической оценке искомой величины в генеральной совокупности.

Например, при определенном режиме питания и тренировок спортсменов средняя годовая прибавка массы-тела у 80 спортсменов составила $M_{выб} = 1$

кг; $m_m = \pm 0,8$ кг. При степени вероятности $p = 95,0\%$ и $t = 2$ $M_{ген} = 1$ кг $\pm 2 \times 0,8$ кг. Следовательно:

Не более + 2,6кг

$$M_{ген} <$$

Не менее – 0,6кг

Эти противоречивые данные означают, что при указанном режиме спортсмены могут дать большую среднюю прибавку массы тела (до +2,6 кг), но могут и убавить массу тела в среднем на 600 г. Таким образом, остается по-прежнему невыясненным вопрос о степени влияния данного режима спортсменов на массу их тела.

В подобном случае надо искать резервы сокращения размаха доверительных границ в размере величины ошибки репрезентативности. Прежде всего, надо проанализировать уровень разнообразия признака по среднему квадратическому отклонению (σ) с позиций однородности группы. Необходимо также иметь в виду, что большое влияние на величину средней ошибки, а следовательно, и на доверительные границы оказывает численность наблюдений.

Доверительные границы $M_{выб}$ и $P_{выб}$ зависят не только от средних ошибок этих величин (m_m или m_p), но и от избранной исследователем степени вероятности безошибочного прогноза (p). При большой степени вероятности размах доверительных границ увеличивается.

3. Определение достоверности разности средних (или относительных) величин (по критерию t). В медицине и здравоохранении по разности параметров оценивают средние и относительные величины, полученные для разных групп населения по полу, возрасту, а также групп больных и здоровых и т. д. Во всех случаях при сопоставлении двух сравниваемых величин возникает необходимость не только определить их разность, но и оценить ее достоверность.

Достоверность разности величин, полученных при выборочных исследованиях, означает, что вывод об их различии может быть перенесен на соответствующие генеральные совокупности.

Достоверность выборочной разности измеряется доверительным критерием (критерием точности t), который рассчитывается по специальным формулам для средних и относительных величин.

Формула оценки достоверности разности сравниваемых средних величин такова:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

и для относительных величин:

где M_1, M_2, P_1, P_2 — параметры, полученные при выборочных исследованиях; m_1 и m_2 — их средние ошибки; t — критерий точности. Разность достоверна при $t \leq 2$, что соответствует вероятности безошибочного прогноза, равной 95% и более ($p \geq 95,0\%$).

Для большинства исследований, проводимых в медицине и здравоохранении, такая степень вероятности является вполне достаточной.

При величине критерия достоверности $p < 2$ степень вероятности безошибочного прогноза составляет $p < 95\%$. При такой степени вероятности мы не можем утверждать, что полученная разность показателей достоверна с достаточной степенью вероятности. В этом случае необходимо получить дополнительные данные, увеличив число наблюдений.

Может случиться, что при увеличении численности выборки разность продолжает оставаться недостоверной. Если при таких повторных исследованиях разность остается недостоверной, можно считать доказанным, что между сравниваемыми совокупностями не обнаружено различий по изучаемому признаку.

Например, требуется определить, достоверны ли различия в уровне пепсина в желудочном соке больных гипертиреозом и здоровых лиц. Обследуются на пепсин две группы: 49 больных гипертиреозом и 50 здоровых людей (контроль). Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 26 Сравнение среднего уровня пепсина в желудочном соке больных гипертиреозом и здоровых лиц (контроль)

Сравниваемые группы	<i>n</i>	<i>M</i> , %	<i>m</i> , %	<i>t</i>	Степень вероятности безошибочного
Больные гипертиреозом	49	1,0	± 0.3	10,0	>99,0
Здоровые (контроль)	50	4,0	± 0.1		

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} = \frac{4 - 1}{\sqrt{0.3^2 + 0.1^2}} = 10.0$$

Можно сделать вывод о том, что при гипертиреозе наблюдается снижение уровня пепсина, что подтверждается с большой степенью вероятности безошибочного прогноза ($p > 99\%$). Следовательно, снижение уровня пепсина может быть использовано в качестве одного из симптомов для подтверждения диагностики гипертиреоза.

Подобным же образом оценивают достоверность разности сравниваемых относительных величин (табл.7).

Вывод: разность показателей ($40,0 - 6,8 = 33,2\%$) существенна и достоверна с вероятностью более 99%. Следовательно, можно с большой вероятностью утверждать, что дистрофия пародонта как сопутствующее заболевание характерна для больных с абсцессом легкого.

Таблица 7 Сравнение частоты случаев дистрофического поражения пародонта у больных с абсцессом легкого и здоровых лиц (контроль)

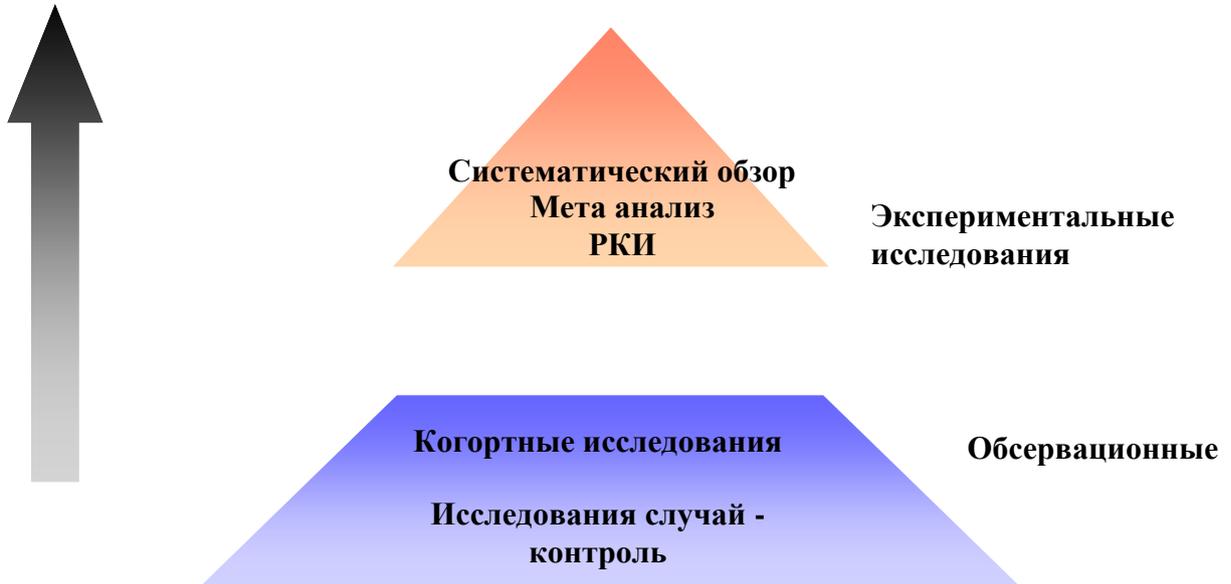
Сравниваемые группы	<i>n</i>	Из них с дистрофией пародонта			<i>t</i>	<i>p</i>
		абс.	<i>P</i>	<i>m_p</i>		
С абсцессом легкого	110	44	40,0	±4,7	6,2	>99,0
Здоровые (контроль)	80	5	6,8	±2,7		

Такое сочетание закономерно и должно быть объяснено глубокими патофизиологическими сдвигами в организме этих больных.

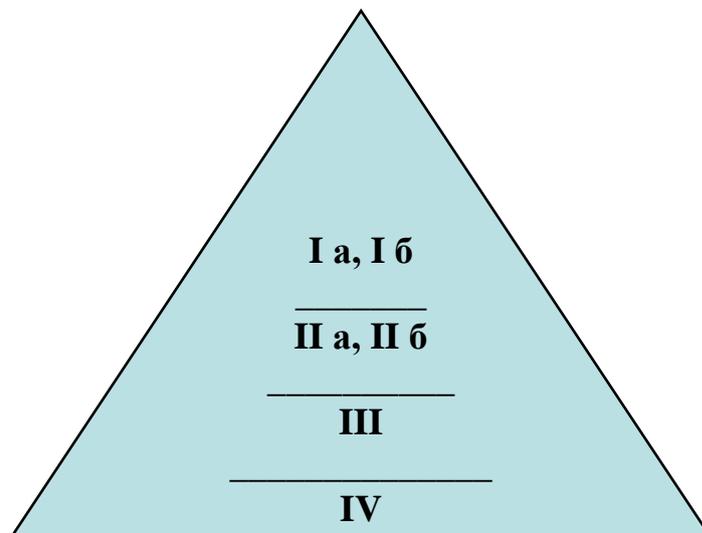
Этот пример показывает, что в большинстве случаев врачу-исследователю приходится решать вопрос о том, существенно ли и достоверно ли различие, которое он наблюдает между параметрами двух выборочных совокупностей. Будет ли отражать закономерность полученная им разность и с какой вероятностью безошибочного прогноза можно это утверждать.

Указанная методика оценки достоверности и разности результатов исследования позволяет проводить только попарное сравнение, групп при обязательном наличии обобщающих параметров — средних арифметических (M_1 и M_2) или относительных величин (P_1 и P_2) и их средних ошибок (m).

ГЛАВА 13. УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ



Пирамида доказательности



(US Health Care Policy and Research)

Уровень доказательности I а

- Доказательства, основанные на данных мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований

Уровень доказательности I б

- Доказательства, основанные на результатах, по крайней мере, одного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ)

Уровень доказательности II а

- Доказательства, основанные на результатах, по крайней мере, одного правильно построенного контролируемого исследования без рандомизации

Уровень доказательности II б

- Доказательства, основанные на результатах, по крайней мере, одного правильно построенного экспериментального исследования

Уровень доказательности III

- Доказательства, основанные на результатах правильно построенных не экспериментальных исследований, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания случаев

Уровень доказательности IV

- Доказательства, основанные на сообщениях экспертного комитета и мнении и/или клиническом опыте заслуженных авторитетов

Градации рекомендаций

С учётом уровня доказательности строится градация рекомендаций

Градация А – Требуется по крайней мере одно рандомизированное контролируемое исследование хорошего качества по конкретной рекомендации (степени Ia, Ib)

Градация В – Требуется наличие правильно проведенного клинического испытания, но не РКИ (степени доказательности IIa, IIb, III)

Градация С – Требуется доказательство, основанное на сообщениях экспертного комитета и мнения и /или клиническом опыте заслуженных авторитетов (степень доказательности IV). Указывает на отсутствие клинических испытаний по данному вопросу

Шкала уровней доказательности и градации рекомендаций (*SIGN, ОСДМ*)

А	<ul style="list-style-type: none">• Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
В	<ul style="list-style-type: none">• Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или• Высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или• РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
С	<ul style="list-style-type: none">• Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию или• РКИ с очень низким или невысоким риском систематической

	ошибки (++) или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	<ul style="list-style-type: none"> • Описания серии случаев или • Неконтролируемое исследование или • Мнение экспертов

Пример. Клинический вопрос

Способствует ли измерение АД дома самими пациентами с АГ (старше 18 лет) или их родственниками лучшему контролю уровня АД и/или достижению «целевых» значений АД по сравнению с мониторингом АД в клинических условиях (в первичном звене здравоохранения)?

Найденные доказательства:

- Francesco P Cappuccio, Sally M Kerry, Lindsay Forbes, Anna Donald. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 1-6
- George Stergiou, Thomas Mengden, Paul L Padfield, Gianfranco Parati, Eoin O'Brien working group on blood pressure monitoring of the European Society of Hypertension. Self monitoring of blood pressure at home. *BMJ* 2004;329:870-871

Оценка качества найденных доказательств (мета-анализ)

<i>Francesco P Cappuccio, Sally M Kerry, Lindsay Forbes, Anna Donald. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2004; 1-6</i>	
Заполнил: Арипов Т.Ю.	
1. Достоверность исследования	
Критерий оценки	Полнота соответствия критерию
1.1. Посвящён ли обзор поиску ответа на	Удовлетворительная

актуальный и чётко сформулированный клинический вопрос?	
1.2. Имеется ли в тексте обзора описание использовавшихся методов?	Высокая
1.3. Был ли поиск литературы достаточным для выявления всех данных по соответствующей теме?	Высокая
1.4. Проводилась ли оценка методологического качества найденных исследований, и учитывалась ли она в ходе обзора?	Высокая
1.5. Имеются ли данные обо всех возможных преимуществах и недостатках вмешательства?	Удовлетворительная
1.6. Оправдано ли было объединение результатов исследований?	Удовлетворительная
1.7. Основаны ли выводы автора на полученных в ходе обзора данных?	Удовлетворительная

2. Общая оценка исследования	
2.1. Сведена ли к минимуму вероятность возникновения систематической ошибки? Обозначения: ++, + или -	++
2.2. При оценке предыдущего пункта «+» или «-», каким образом наличие систематической ошибки могло повлиять на полученный результат?	
2.3. Применимы ли полученные результаты	Удовлетворительная

напрямую к группе больных, для лечения которых предназначено КР?	
3. Описание исследования	
3.1. Какие исследования включены в исследование?	РКИ (18)
3.2. Какие вмешательства послужили объектом изучения?	Измерение АД самими пациентами с первичной артериальной гипертонией или их родственниками на дому (1359 участников)
3.3. Какие критерии оценки использовались?	Уровень САД (13), ДАД (16), к-во пациентов достигших «целевого» АД (6) и среднее артериальное давление (3) в группе вмешательства и контроля
3.4. Учтено ли влияние возможных вмешивающихся факторов?	Удовлетворительно
3.5. Каковы характеристики популяции, послужившей для отбора популяции?	Мужчины и женщины в возрасте от 16 до 85 лет в 10 исследованиях, в 8 исследованиях возраст не указан
3.6. В каких условиях проводилось исследование?	Исследования проводились среди пациентов ВОП, поликлиник стационаров, на рабочем месте, в общине

Сводная таблица доказательств

<i>Клинический вопрос: Способствует ли измерение АД дома самими пациентами с АГ (старше 18 лет) или их родственниками лучшему контролю уровня АД и/или достижению «целевых» значений АД по сравнению с мониторингом АД в клинических условиях (в первичном звене здравоохранения)?</i>							
Ссылка	Тип исследования	Качество	Число участников	Клинический исход	Размер эффекта	Доверительный интервал/ Величина <i>P</i>	Комментарии

Franc esco P Capp uccio, et al., 2004	Мета - анал из 18 РКИ	Вы сок ое	2714 (1359- вмеша тельст во, 1355- контр оль)	Уровень САД (13), ДАД (16), к-во пациентов достигших «целевого » АД (6) и mean blood pressure (3) в группе вмешатель ства и контроля	САД на 2,2мм.рт.ст. ДАД на 1,9мм.рт.ст. Среднее артериально е давление на 4,4мм.рт.ст. ниже в группе вмешательс тва	95% ДИ САД (-0,9 до 5,3) ДАД (0,6 до 3,2) Mean blood pressure (2,0 до 6,8) мм.рт.ст .	Разные критерии «целевых» значений АД в исследован иях не позволяют определить влияние изучаемого вмешательс тва на этот показатель
---	-----------------------------------	-----------------	--	---	---	---	--

Взвешенное решение (1)

Клинический вопрос: *Способствует ли измерение АД дома самими пациентами с АГ (старше 18 лет) или их родственниками лучшему контролю уровня АД и/или достижению «целевых» значений АД по сравнению с мониторингом АД в клинических условиях (в первичном звене здравоохранения)?*

1. Объём доказательств

Дайте характеристику существующих доказательств, имеющих отношение к вопросу и их методологическую оценку

В рассмотренных одиннадцати руководствах по ведению первичной артериальной гипертонии отсутствовали рекомендации по измерению АД самими пациентами с АГ или их родственниками дома. Существующие рекомендации имели отношение к врачебному контролю уровня АД. Других доказательств по данному вопросу не найдено, хотя данный мета-анализ предполагает наличие достаточного количества исследований (РКИ)

2. Применимость

Опишите, насколько данное доказательство применимо к местной системе здравоохранения

Исследования, включённые в мета-анализ проводились среди пациентов первичного звена здравоохранения (ВОП), что позволяет допустить высокую степень применимости к условиям Узбекистана. Для воспроизведения условий исследования необходимо простейшее оборудование (тонометр, стетоскоп), однако для максимальной достоверности измерения АД от пациентов или родственников требуются определённые навыки, которым они должны быть обучены.

Взвешенное решение (2)

3. Обобщаемость¹

Опишите, в какой мере результаты данного исследования можно применить к целевой группе руководства

- а. Пациент: Исследования проводились на пациентах в возрасте 16-85 лет (10 исследований), в 8 исследованиях указания на возраст отсутствовали. Хотя разница в этнической принадлежности исследуемой популяции (не указана) и населения Узбекистана очевидна, результаты исследования позволяют использовать его в качестве доказательства рекомендации.

в. Система здравоохранения: Со стороны системы здравоохранения (врачей, медсестёр) необходима консультативная помощь (обучение пациентов и родственников) в проведении домашнего мониторинга. «Культуральный» фактор: Никаких «культуральных» факторов, которые могли бы препятствовать использованию данного исследования в качестве доказательства, не найдено

4. Последовательность

Опишите, насколько последовательны выводы и заключения, сделанные в исследовании. Нет ли противоречия в основных результатах?

Анализ методологии и основных результатов данного исследования позволяет говорить о высокой достоверности результатов исследования. Противоречий в выводах и результатах исследования не выявлено

Взвешенное решение (3)

5. Клинический эффект

Опишите возможный эффект, который может иметь вмешательство при использовании на целевой группе – размер популяции; величину эффекта; преимущества по сравнению с другими методами; необходимые ресурсы для внедрения; баланс между пользой и вредом

Артериальная гипертония является хроническим заболеванием, при котором необходим постоянный контроль уровня АД пациента, поскольку даже незначительное повышение может привести к летальному исходу. Однако, к сожалению, в настоящее время система здравоохранения не может обеспечить такой контроль всем пациентам с АГ, поэтому домашний мониторинг уровня АД самими пациентами или их родственниками может помочь в решении этой задачи. Многие пациенты отдают предпочтение домашнему мониторингу из-за различных причин, среди которых, более комфортные условия дома, экономия времени на визит к врачу. Необходимо помнить, что данный метод не заменяет

<p>врачебный контроль уровня АД, а представляет собой дополнительный способ контроля АД. При внедрении данного метода врач должен обучить пациента технике измерения АД, а тонометр, которым будет проводиться измерение, должен быть откалиброван, так как завышенные или заниженные результаты измерения могут оказать отрицательный эффект на дальнейшее ведение пациента. При превышении АД уровня, установленного врачом, пациент должен немедленно связаться с врачом (ВОП, скорой помощи) и получить от него указания по дальнейшему поведению. Необходимо иметь в виду, что уровень АД, измеренный при домашнем мониторинге, не может являться критерием для постановки диагноза АГ</p>
<p>6. Другие факторы</p> <p><i>Опишите другие факторы, которые вы учитывали при оценке данного доказательства</i></p>
<p>Также учитывался экономический фактор- способность пациентов приобретать тонометр для измерения АД.</p>

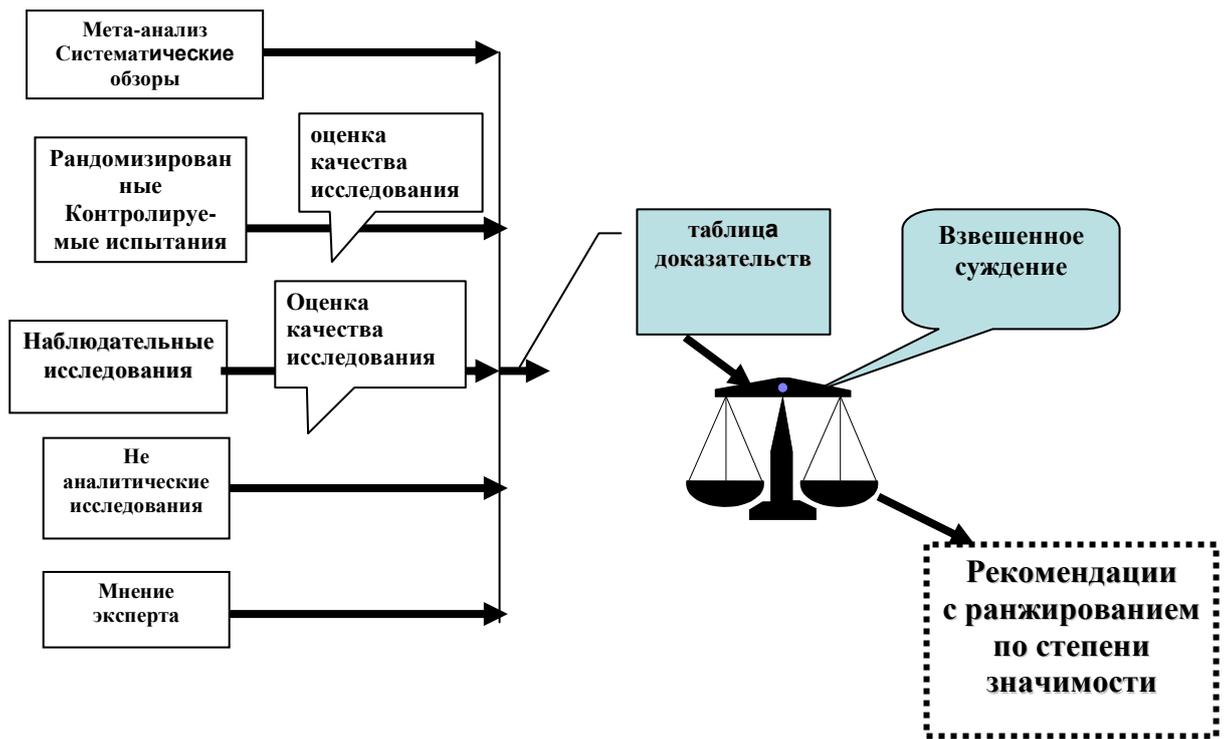
Взвешенное решение (4)

<p>1. Заключение</p> <p><i>Каково заключительное мнение группы по поводу доказательства, имеющего отношение к данному клиническому вопросу? Принимая во внимание все замечания, оцените уровень доказательности</i></p>	<p>Уровень доказательности</p>
<p>Принимая во внимание все указанные факторы, считаю возможным использование данного исследования в качестве доказательства рекомендации</p>	<p>1++</p>
<p>1. Рекомендация</p> <p><i>Какую рекомендацию рабочая группа может</i></p>	<p>Градация рекомендации</p>

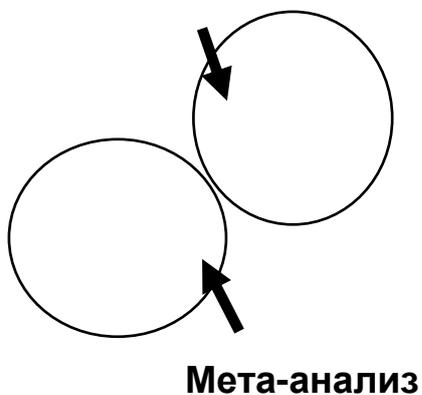
<p><i>дать согласно этому доказательству?</i></p> <p><i>Определите градацию рекомендации и опишите разногласия, которые существуют у группы по данному вопросу</i></p>	
<p>Измерение и мониторинг АД на дому самими пациентами с АГ или их родственниками способствует достижению более низких значений АД и лучшему контролю уровня АД по сравнению с мониторингом в клинических условиях</p> <p>В настоящее время всё более популярным среди пациентов с АГ становится измерение АД на дому самими пациентами либо их родственниками. При этом тонометры (ртутные или anerоидные) должны быть откалиброваны, а пациенты и их родственники должны быть обучены технике измерения АД. В исследовании была обнаружена эффективность такого подхода по сравнению с традиционным измерением АД в клинических условиях, хотя эффект был незначительным с клинической точки зрения (разница АД в группе вмешательства и контроля составила 2,2/1,9мм.рт.ст.). Необходимо отметить, что данные измерения АД самими пациентами не являются критерием для постановки диагноза АГ.</p>	А

Поэтапная оценка качества найденных доказательств





Систематические обзоры



Описательные обзоры

- ◆ Не имеют четкого плана
- ◆ Покрывают много вопросов
- ◆ Подвержены смещениям

Систематические обзоры

- ◆ Обзор первичных исследований
- ◆ Сфокусированы
- ◆ Отвечают на один вопрос
- ◆ Используют точную и воспроизводимую методологию
- ◆ Минимизируют смещения

Что такое систематический обзор?

Систематический обзор — это, научные исследования с заранее спланированными методами, где объектом изучения служат результаты ряда оригинальных исследований. Они синтезируют результаты этих исследований, используя подходы, уменьшающие возможность систематических и случайных ошибок.

Если результаты оригинальных исследований рассмотрены, но статистически не объединены, обзор можно назвать **качественным систематическим обзором**.

Мета-анализ - это систематический обзор, использующий статистические методы (количественный систематический обзор) и объединяющий результаты двух или более исследований.

Планирование исследования:

Систематические обзоры и мета-анализы, как методы научного исследования требуют четкого планирования. При этом необходимо:

- сформулировать цель (например, доказать преимущество нового антибиотика перед другим).
- определить критерии отбора научных исследований, методы статистического анализа, методологию поиска информации и т.д.

Очень большое значение имеют критерии отбора научных исследований, так как от их качества зависит качество самого мета-анализа, т.е. информативность полученных результатов. **В мета-анализ обычно включают данные только РКИ**

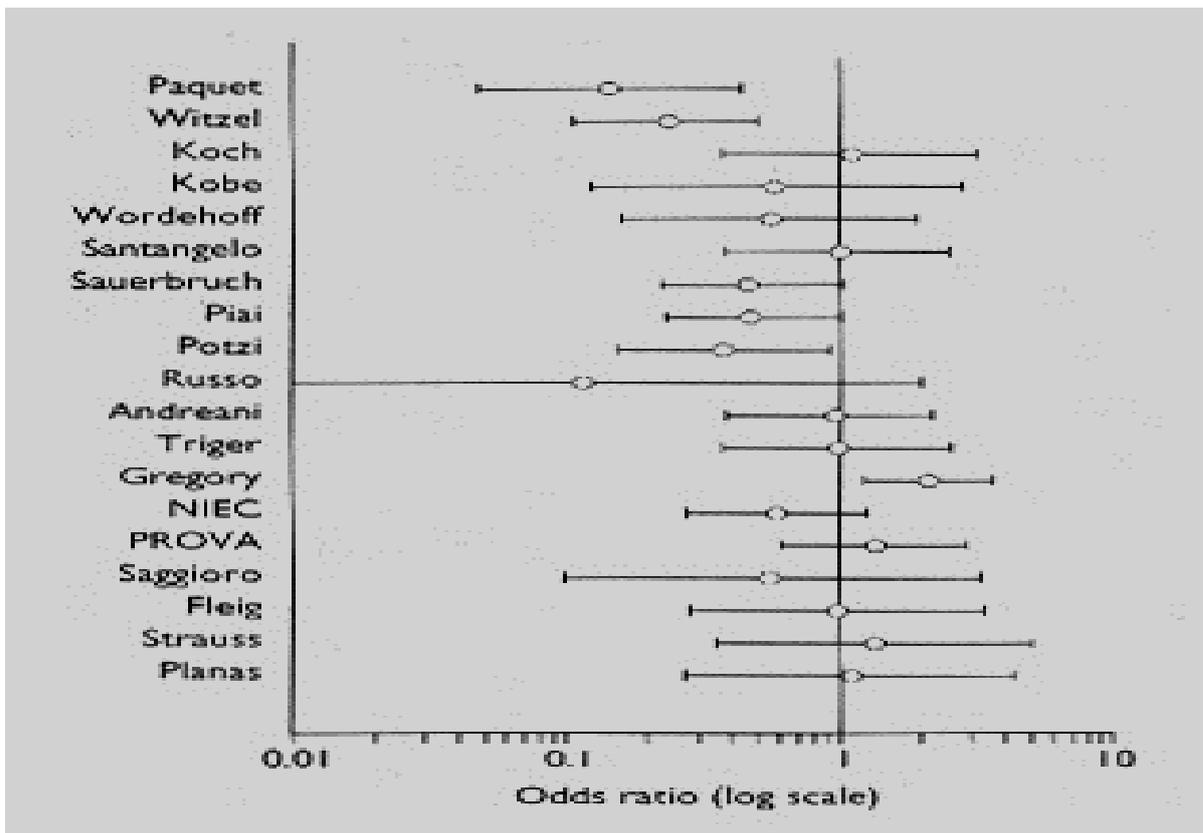
Поиск информации

Систематический обзор будет иметь практическое значение только в том случае, если авторы включили в него **все адекватные исследования**, посвященные изучаемой проблеме (по крайней мере приложили все усилия, чтобы добиться этого).

Отбор данных, как правило, производится двумя исследователями независимо друг от друга.

Исследователи не имеют информации об авторе публикации, журнале, источнике финансирования исследования.

Основной проблемой, с которой сталкиваются исследователи на этом этапе, является **неоднородность** исследований.



Систематические обзоры проводят, чтобы найти ответы на определенные, часто довольно узкие клинические вопросы. В точной формулировке этих вопросов должны быть отражены 4 параметра:

- ◆ определенная популяция и клиническая база (например, пожилые амбулаторные больные);
- ◆ изучаемое заболевание (например, артериальная гипертония);
- ◆ используемый метод исследования или лечения (например, определенная лекарственная терапия);
- ◆ один или более определенных клинический исход (например, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная заболеваемость и смертность).

Основные особенности систематических обзоров:

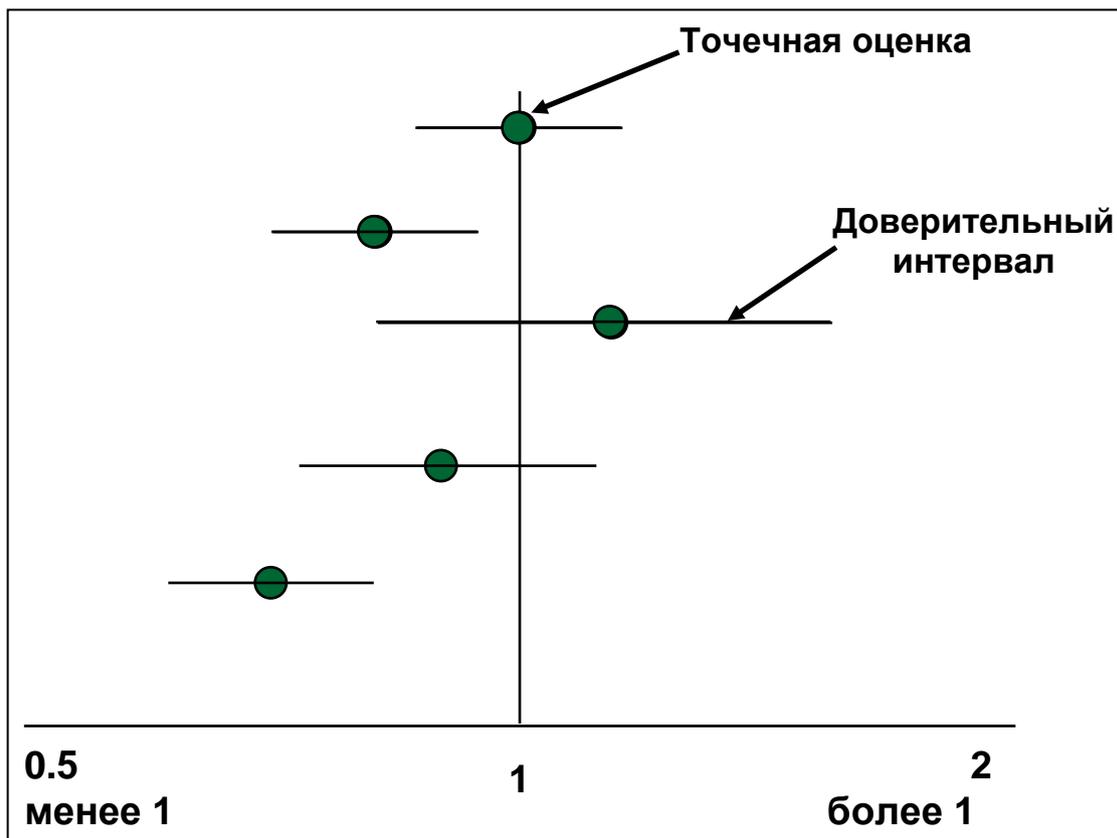
- ❖ В систематических обзорах собираются, критически оцениваются и обобщаются результаты первичных исследований по определенной теме или проблеме.
- ❖ При подготовке систематических обзоров используются подходы, уменьшающие возможность систематических и случайных ошибок

Мета-анализ

В мета-анализе определяют взвешенную среднюю, на величину которой, большее влияние оказывает более крупные исследования. С помощью мета-анализа обычно изучают отдаленные эффекты лечения, например, динамику выживаемости, риска осложнений. Если критерием эффективности является бинарный показатель (жив или умер, выздоровел или нет и т.п.), то рассчитывают отношение шансов (odds ratio) и относительный риск (relative risk).

Для облегчения интерпретации результатов исследований могут быть использованы еще три показателя - снижение относительного риска (relative risk reduction). Снижение абсолютного риска (absolut risk reduction) и ЧБНЛ (NNT).

Отношение шансов



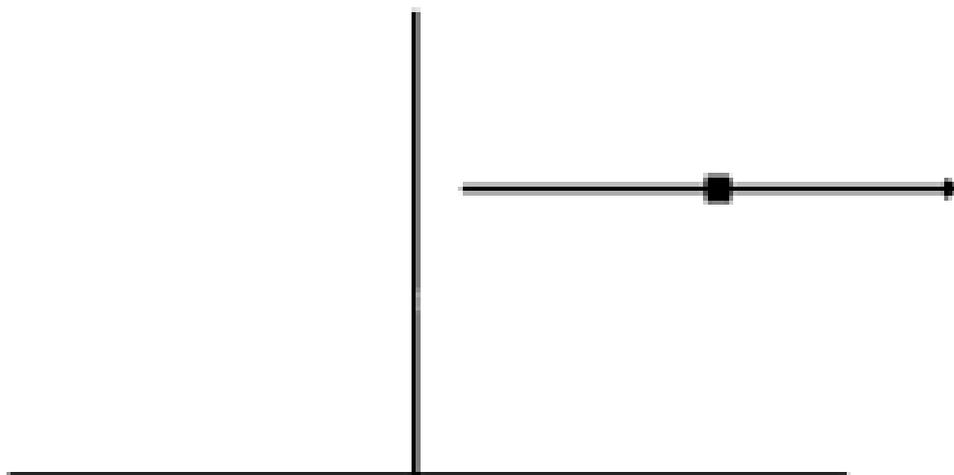
Доверительный интервал (ДИ)

- фактор неопределенности, насколько мы уверены в результатах?
- чем короче доверительный интервал, тем более мы уверены в результате
- если ДИ пересекает линию отсутствия эффекта – 1, вмешательство может не приносить пользы и наоборот приносить вред

“Не все то, что измеряемо является ценным, и не все ценное может быть измерено” (Bradley and Field 1995 Evidence Based Medicine, Lancet 346:8338-839)

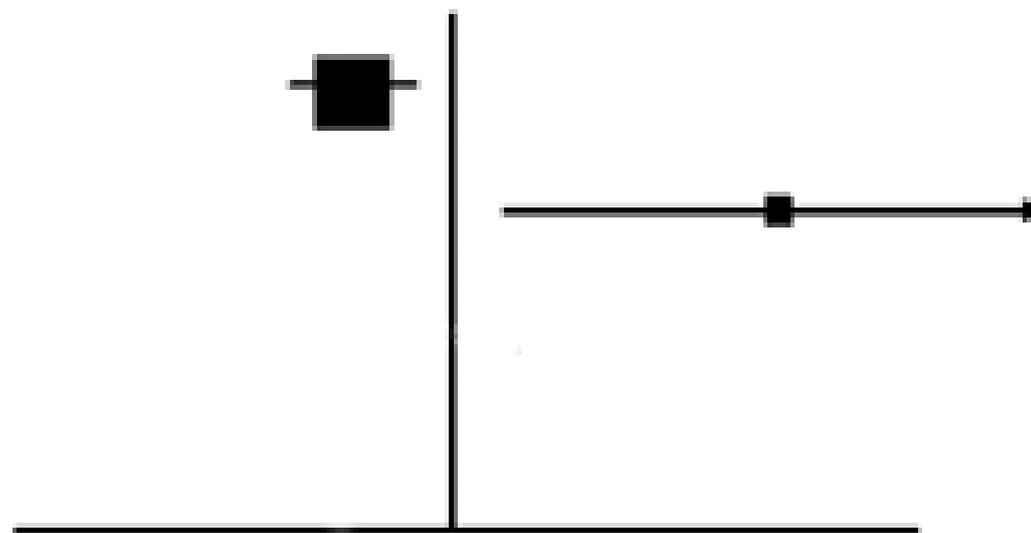
Живые примеры Пример Кокрановского обзора: Скрининг на рак молочной железы

Результаты мета-анализа, как их понять?



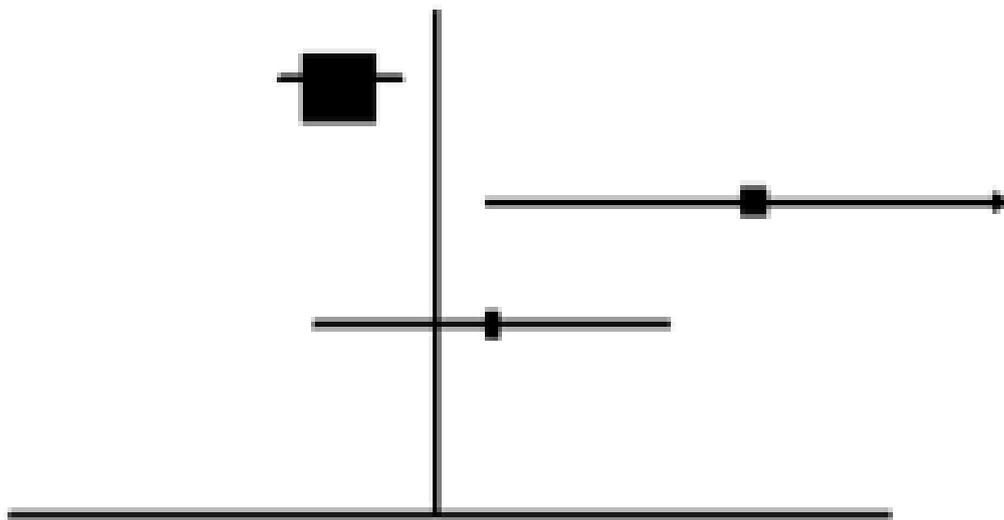
0,5 1 2

Новое лечение лучше Контроль лучше



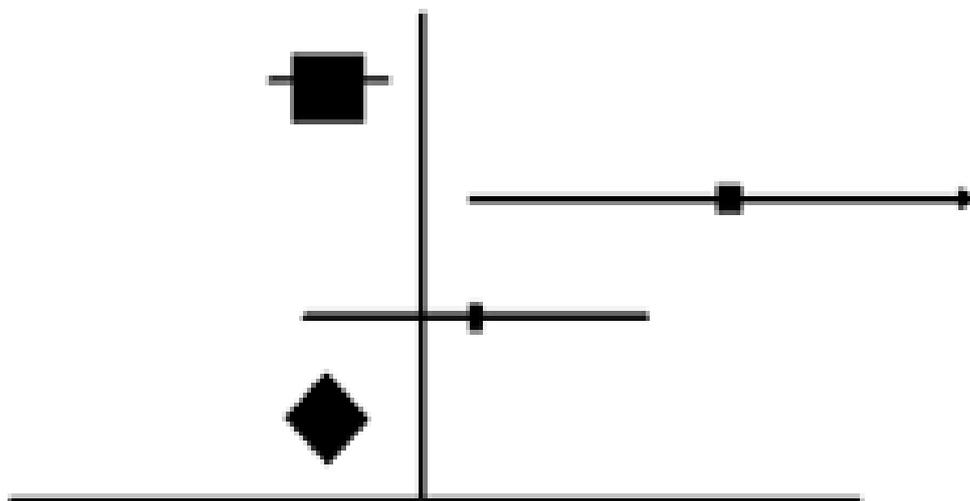
0,5 1 2

Новое лечение лучше Контроль лучше



0,5 1 2

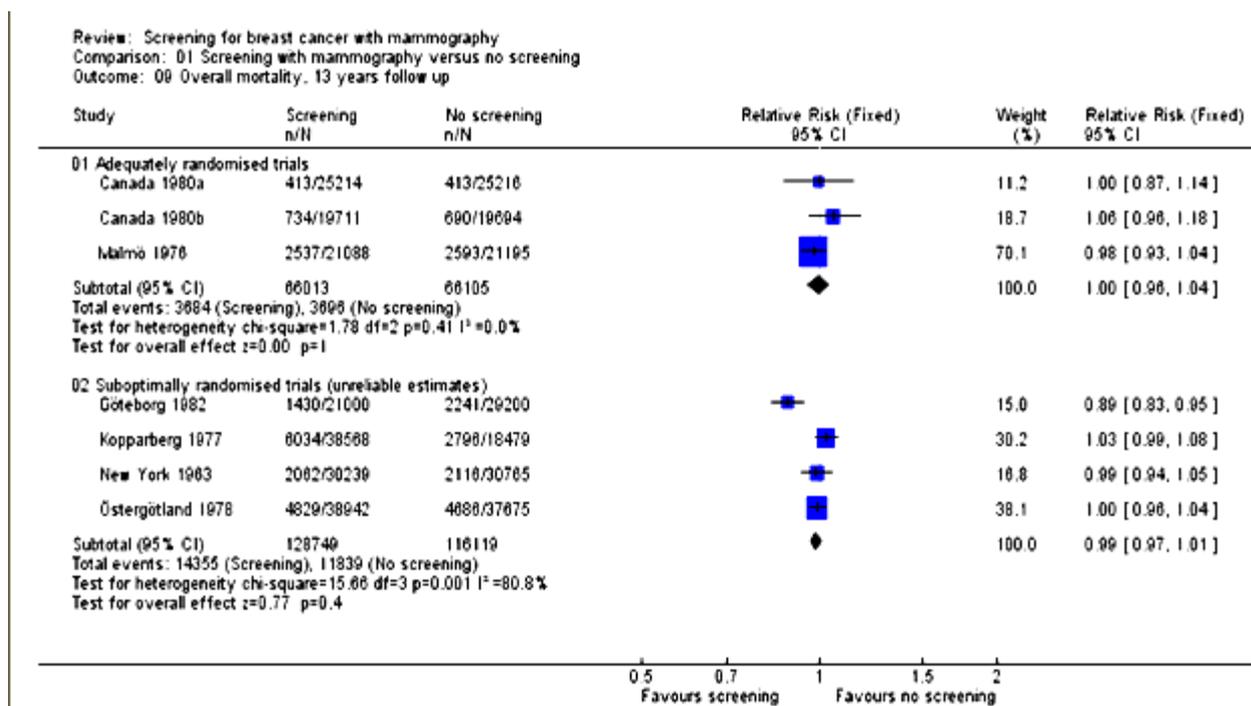
Новое лечение лучше Контроль лучше



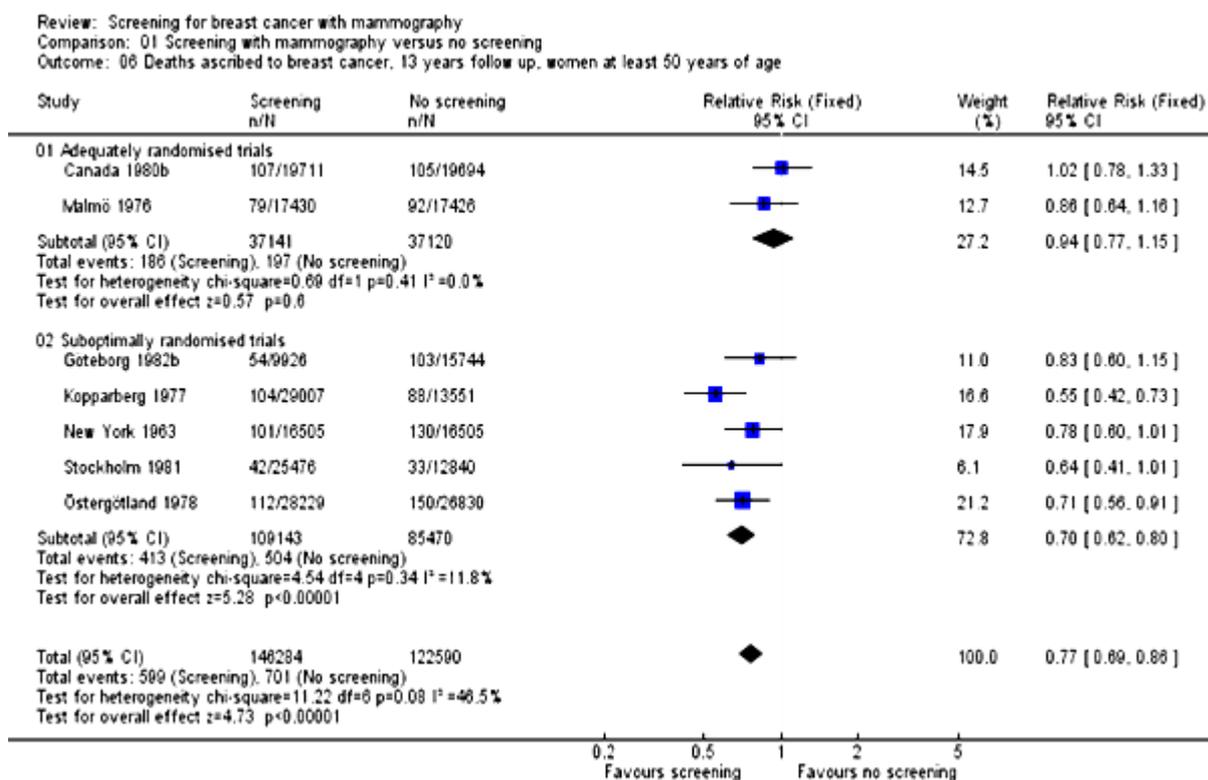
0,5 1 2

Новое лечение лучше Контроль лучше

Скрининг на рак молочной железы (смертность за 13 лет) Кокрановский систематический обзор, PC Gøtzsche, M Nielsen , 2006

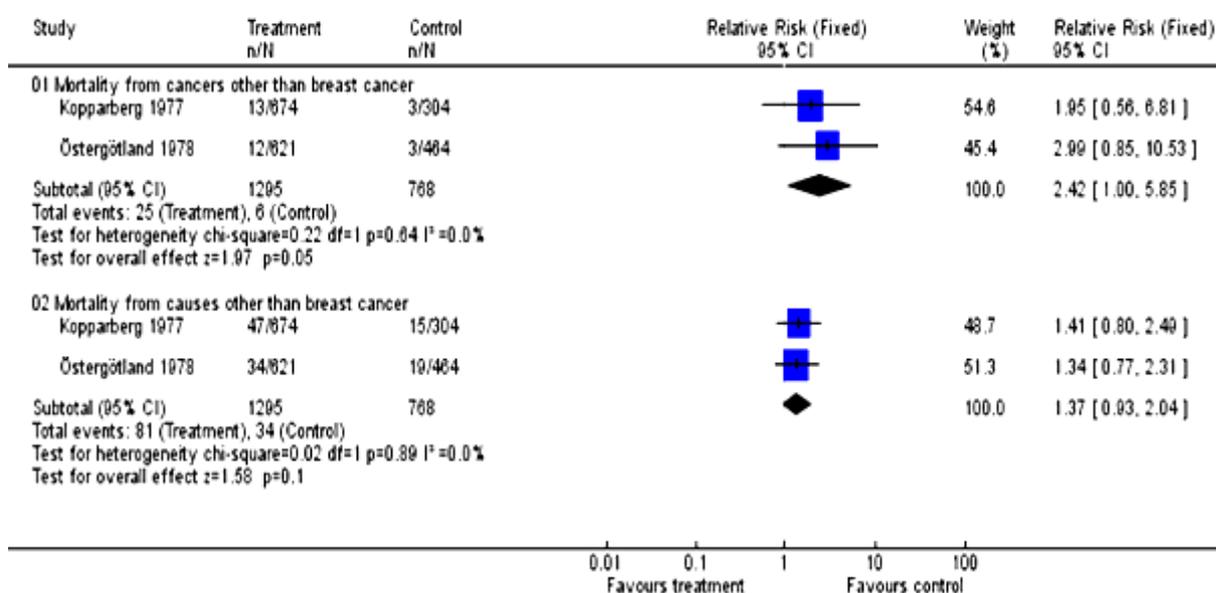


Скрининг на рак молочной железы (смертность, приписываемая РМЖ за 13 лет)



Скрининг на рак молочной железы (смертность у пациентов с РМЖ за 7 лет)

Review: Screening for breast cancer with mammography
 Comparison: 01 Screening with mammography versus no screening
 Outcome: 10 Mortality among breast cancer patients in the Two-County study, 7 years follow up



Систематический обзор открыл глаза на неполноту знаний и нерациональность исследовательской деятельности

1992 г. после 12-го испытания аprotинина (Гордокс, Трасилол, Контрикал) в лечении послеоперационных кровотечений его эффект надежно установлен. Испытания продолжались. На 2002 год было проведено 64! 52 - неэтичны и не нужны. Потрачены ресурсы. Преступники – не только исследователи, но и больницы, где проводили эти испытания и финансирующие организации и этические комитеты, что одобрили испытания, и журналы, что публиковали эти результаты.

(Fergusson D, Glass K, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clin Trials* 2005; 2: 218–32.

Chalmers I. The scandalous failure of science to cumulate evidence scientifically. *Clin Trials* 2005; 2: 229–31.)

Анализ данных и смещения:

В 2006 г. FDA рассматривала вопрос о повышении риска осложнений, но приглашенный на заседание представитель Bayer (производитель Трасилола) скрыл информацию об исследовании побочных эффектов препарата

Систематический обзор

Дж. Глэнвилл и К. Лефебр

Глава Систематические обзоры¹

Врачи клиницисты в своей ежедневной практике сталкиваются с различными клиническими вопросами: «Насколько эффективно применение антибиотиков при фарингите?», «Каков риск рака молочной железы после 40 лет у женщины? С подобными вопросами практикующие врачи сталкиваются каждый день; ответ на них следует искать прежде всего в систематических обзорах. Использование строгих методов поиска, оценки и обобщения данных, полученных в ходе клинических исследований, позволяет читателю ознакомиться с квинтэссенцией современных знаний по тому или иному вопросу без долгого штудирования первоисточников. Число систематических обзоров постоянно увеличивается, одновременно разрабатываются программы их выявления, отбора и представления в виде баз данных с поисковыми системами. В настоящей статье представлен алгоритм поиска систематических обзоров, посвященных оценке эффективности различных медицинских вмешательств, в лучших базах данных.

¹ Translated, with permission of the ACP—ASIM, from: Glanville J. and Lefebvre C. Identifying systematic reviews: key resources. ACP Club 2000;131:A11.

Кокрановская библиотека

На первом этапе новые систематические обзоры, посвященные оценке эффективности медицинских вмешательств, следует искать в базе данных Кокрановской библиотеки (Cochrane Library); часто этого бывает вполне достаточно [1]. Входящая в эту библиотеку Кокрановская база данных систематических обзоров (Cochrane database of Systematic Reviews — CDSR) содержит уникальное по своей полноте собрание полных вариантов систематических обзоров, которые отличаются не только высокими методологическими стандартами, но и постоянным обновлением материала при появлении новой доказательной информации и в ответ на конструктивную критику. Если в CDSR отсутствуют обзоры по нужной тематике, то рефераты других обзоров, также соответствующих стандартам качества Кокрановской библиотеки, можно найти в Реферативной базе данных обзоров по эффективности медицинских (в том числе диагностических) вмешательств (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness — DARE) и в Базе данных обзоров по оценке медицинских технологий (Health Technology Assessment — HTA). Начиная поиск систематических обзоров с материалов Кокрановской библиотеки, можно сэкономить время и силы, которые пришлось бы затратить на работу с другими источниками информации. В отсутствие подписки на полную версию Кокрановской библиотеки можно бесплатно просматривать рефераты Кокрановских обзоров, а также обзоры из баз данных DARE и HTA на сайте NHS Centre for Reviews and Dissemination [2].

Чтобы не пропустить нужные публикации, при поиске в Кокрановской библиотеке лучше всего использовать ключевые слова текста и Медицинских предметных рубрик (MeSH); это необходимо в связи с тем, что многие обзоры и рефераты не были индексированы по системе MeSH. Структура Кокрановской библиотеки позволяет просмотреть словарь MeSH и построить поиск по следующему плану: больной, вмешательство, сравнение, исход [3].

Учитывая размеры полных вариантов обзоров, представленных в Кокрановской библиотеке, желательно помещать между словами маркеры расстояния "near" (в пределах одного предложения) или "next" (рядом), в противном случае поисковая система может отобрать статьи по другой тематике. Поиск обзоров, посвященных оценке эффективности применения антибиотиков при фарингите, можно осуществить следующим образом¹ :

#1 antibiotics

#2 antibiotics*:me

#3 (sore next throat*)

#4 pharyngitis:me

#5 (#1 or #2) и (#3 or # 4).

При такой тактике поиска в мартовском выпуске Кокрановской библиотеки за 2000 г. можно найти систематический обзор 22 испытаний, из которого следует, что абсолютная польза от применения антибиотиков при фарингите невелика [4]. На этом примере видно, как можно оптимизировать поиск с помощью символов: * — символ сокращения (выявляются все слова, начинающиеся с "throat") и *:me — символ для выявления всех синонимов термина, которые содержатся в MeSH (выявляется не только слово "antibiotics", но и слово "bacteriocins", которое обозначает вещества бактериального происхождения, токсичные для других штаммов бактерий).

Журналы ACP Journal Club, Evidence-Based Medicine и база данных Best Evidence

Если в базах данных Кокрановской библиотеки статьи по нужной тематике отсутствуют, то следующим этапом должен быть поиск в источниках информации, которые также содержат высококачественные (хотя и не

обновляемые) обзоры и комментарии к ним. К таким источникам прежде всего относятся журналы ACP Journal Club и Evidence-Based Medicine, которые объединены в базу данных Best Evidence со встроенной поисковой системой ¹ [5]. При поиске по ключевым словам "sore throat" в 3-м выпуске Best Evidence можно найти реферат уже упоминавшегося Кокрановского обзора, комментарий к нему и список других исследований, посвященных лечению фарингита. Для облегчения ручного поиска печатные версии названных журналов имеют предметный указатель.

¹Материалы Кокрановской библиотеки доступны только на английском языке, поэтому в данном и последующих примерах термины приводятся без перевода (*Примеч. ред.*)

Адрес для корреспонденции: Julie Glanville, MSc, NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, York, England, UK. Carol Lefebvre, MSc. U.K. Cochrane Centre, NHS Research and Development Programme, Oxford, England, UK.

Clinical Evidence

Ответ на вопросы, возникающие при оказании медицинской помощи, можно найти в новом периодическом издании Clinical Evidence², где собраны воедино выводы обзоров и результаты других доказательных публикаций с высоким методологическим уровнем [6]. Книга построена по нозологическому принципу и также имеет предметный указатель. При поиске по ключевым словам "sore throat" во 2-м выпуске Clinical Evidence можно найти выводы упомянутого обзора, опубликованного в предыдущем номере Кокрановской библиотеки и с тех пор уже обновленного. Хотя подход к лечению фарингита за несколько месяцев не успел измениться, этот пример доказывает целесообразность первоначального поиска именно в Кокрановской библиотеке.

Обзоры, подготовленные медицинскими информационными агентствами США

На сайте Health Services/Technology Assessment Text (HSTAT) можно найти прекрасную подборку полных вариантов отчетов об испытаниях эффективности медицинских вмешательств и медицинских технологий, а также разработанных на их основе клинических рекомендаций; все эти материалы представлены медицинскими информационными агентствами США [7]. Интерфейс поисковой системы оформлен в виде вопросника, что позволяет сузить круг поиска.

Системы поиска систематических обзоров в Интернете

Систематические обзоры, содержащие самую ценную доказательную информацию, рассеяны по сотням печатных и электронных изданий. Нужные статьи бывает очень трудно найти, поскольку единого указателя всех медицинских статей и книг, публикуемых в мире, не существует. И даже если бы такой указатель существовал, от появления материала в первоисточнике до того момента, когда он будет процитирован, пройдет немало времени. Решить эту проблему помогают специальные системы поиска систематических обзоров в Интернете.

Одна из таких систем Turning Research into Practice (TRIP) осуществляет поиск во многих базах данных, где содержатся обзоры и клинические рекомендации, опубликованные в США и Великобритании [8]. Интерфейс системы довольно примитивен и не позволяет оптимизировать поиск, к тому же сканируются только заголовки статей; однако по техническим характеристикам TRIP можно охарактеризовать как мощное и надежное современное средство поиска. В качестве ключевых слов желательно использовать как можно больше синонимов (в нашем случае и "sore throat", и "pharyngitis").

Вторая поисковая система ScHARR-Lock's Guide to the Evidence была создана в дополнение к TRIP и служит для извлечения библиографических списков выявленных обзоров и рекомендаций [9]. В качестве ключевых слов выбирают соответствующие термины MeSH ("pharyngitis" и "antibiotics"), после чего изучают найденные статьи, которые располагаются в алфавитном порядке.

Библиографические базы данных

Если базы данных с полными вариантами обзоров и подробными рефератами (например, Кокрановская библиотека или Best Evidence) недоступны или не содержат необходимой информации, следует обратиться к более простым по своей сути библиографическим базам данных. В крупных базах данных MEDLINE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) и EMBASE/Excerpta Medica можно найти большое количество ссылок и коротких рефератов, после этого придется получить доступ к полным вариантам выявленных статей и ознакомиться с ними. База данных OVID Evidence-Based Medicine Reviews выгодно отличается от других библиографических баз данных тем, что в ней Кокрановские обзоры связаны перекрестными ссылками с материалами MEDLINE и Best Evidence [10].

В базах данных MEDLINE и CINAHL используются специальные фильтры, в которые для сужения круга поиска достаточно ввести несколько конкретных терминов MeSH. В идеале при разработке таких фильтров должна использоваться группа терминологически выдержанных заголовков статей по одной тематике ("золотой стандарт"), а при проверке точности поиска с помощью этих фильтров — другая группа статей по той же тематике. Именно таким образом был разработан фильтр для базы данных MEDLINE (версия OVID); его чувствительность в среднем равна 55%, а

специфичность 71% [11]. Ниже приводится последовательность поиска с помощью этого фильтра:

#1- systematic adj review\$.tw. #9 editorial.pt.

#2 data adj synthesis.tw. #10 animal/

#3 published adj studies.ab. #11 human/

#4 data adj extraction.ab. #12 10 not (10 and 11)

#5 meta-analysis/ #13 (your subject terms)

#6 meta-analysis.ti. #14 13 not (7 or 8 or 9 or 12)

#7 comment.pt. #15 or/1-6

#8 letter.pt. #16 14 and 15

Существуют фильтры с разной чувствительностью и специфичностью; их выбор определяется объемом запрашиваемых пользователем материалов [12]. Следует помнить, что фильтры ориентированы на тематику (диагностика) или характеристики статей (обзор), но не могут оценить их методологическое качество. Такую оценку придется провести самому исследователю.

¹ На русском языке аналог базы данных Best Evidence представлен полнотекстовым архивом всех публикаций МЖМП на компакт-дисках. Подробнее см. <http://www.mediasphera.ru>

² Издательство "Медиа Сфера" планирует уже в 2001 г. начать выпуск этих материалов на русском языке (*Примеч. ред.*).

Незаконченные обзоры

Если ответ на тот или иной вопрос нужно получить немедленно, к этому источнику информации обращаться не стоит. В остальных случаях имеет смысл изучить протоколы готовящихся обзоров, которые будут посвящены оценке эффективности медицинских вмешательств или технологий; такие протоколы имеются в Кокрановской библиотеке, Британском национальном реестре научных исследований [13] и на соответствующих американских сайтах [14].

Информационные службы

И наконец, если читателю не удастся быстро найти свежий систематический обзор по интересующей тематике, он может обратиться в информационную службу или к библиотекарю, который имеет опыт поиска публикаций. В этих случаях читателю помогут разработать стратегию поиска или сообщат о других источниках информации. В некоторых странах созданы специальные службы, обеспечивающие всем желающим доступ к информации о систематических обзорах; примером здесь может служить информационный центр, созданный службой здравоохранения Великобритании (NHS Centre for Reviews and Dissemination).

Перспективы

Количество публикуемых систематических обзоров постоянно возрастает, увеличивается и число врачей, стремящихся применять в своей работе методы доказательной медицины; поэтому крайне необходима единая информационная база. Она может появиться в ближайшие годы, после того как в Великобритании будет завершено создание Национальной электронной медицинской библиотеки (National Electronic Library for Health — NeLH) [15] со специальным информационным каналом, который обеспечит доступ к

систематическим обзорам высокого методологического качества и их рефератам.

ГЛАВА 15. ИНСТРУКЦИЯ ПО ПОИСКУ В PUB MED (ПАБ МЕД)

1. ВВЕДЕНИЕ

Настоящая инструкция составлена в помощь русскоязычной аудитории, желающей научиться поиску медицинской литературы в системе PubMed. Инструкция включает краткое описание PubMed и ее основных элементов, а также характеристику важнейших методов поиска в системе.

Инструкция может быть использована как медицинскими специалистами, так и широкой публикой, желающей получить доступ к медицинской информации — научным статьям, либо популярной литературе на медицинские темы. Важно помнить, что поскольку поиск в PubMed может вестись только на английском языке, пользователь должен обладать хотя бы минимальным знанием английского. В помощь тем, кто не владеет медицинской терминологией, на вебсайте MedInfoRus приведен список медицинских словарей и справочников. В тексте инструкции при первом упоминании нового термина приводится его название на английском языке. Это сделано с целью знакомства читателя с основной поисковой терминологией и облегчения дальнейшего чтения литературы по PubMed.

Инструкция предназначена для поиска в PubMed через оригинальный интерфейс Национальной Медицинской Библиотеки США (National Library of Medicine - NLM). Данный интерфейс позволяет использовать различные методы поиска, многочисленные вспомогательные средства и дополнительные ресурсы, связанные с PubMed. Инструкция представляет собой вспомогательное пособие и не преследует цели заменить подробное руководство по поиску в PubMed, подготовленный NLM. Руководство дает детальное описание системы и должно использоваться во всех случаях, требующих дополнительных разъяснений. Доступ к нему можно получить с главного поискового экрана PubMed. Кроме того, ссылки на различные

инструкции, учебники и прочие справочные материалы по PubMed находятся на вебсайте <http://nlm.gov/nlm/online/pubmed>.

2. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ PubMed

Адрес: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

PubMed — это электронно-поисковая система, разработанная NLM. PubMed включает:

- MEDLINE (Медлайн)
- PreMEDLINE
- издательские описания.

MEDLINE — база данных медицинской информации, включающая библиографические описания (citations) из более чем 4000 медицинских периодических изданий со всего мира, начиная с 1966 г. В настоящее время MEDLINE доступна бесплатно для поиска через Интернет как для специалистов, так и для широкой публики.

MEDLINE включает описания статей из медицинских журналов и других периодических изданий на 30 языках, включая русский (заглавия статей переводятся на английский язык). Примерно 76% описаний включают рефераты (abstracts). Около 9 000 описаний вводятся в MEDLINE еженедельно — свыше 450 000 в год*. По тематике MEDLINE включает широкий спектр областей, относящихся к биологии и медицине: научные исследования и их методология, клиническая практика, медсестринское дело, стоматология, фармакология, ветеринария, а также смежные дисциплины, в частности, медицинские аспекты биологии, зоологии, ботаники и охраны окружающей среды.

PreMEDLINE — файл библиографических описаний, введенных в базу данных сравнительно недавно и еще не прошедших процедуры

индексирования. В процессе индексирования к каждому описанию добавляется список предметных рубрик, отражающих смысловое содержание документа, из специального поискового словаря — тезауруса, который называется MeSH List (**M**edical **S**ubject **H**eadings **L**ist) — подробнее смотрите в разделе 3.1.1. В дальнейшем поиск в PubMed может вестись по предметным рубрикам, что повышает полноту и точность поиска.

Библиографические описания, принадлежащие PreMEDLINE, имеют специальную пометку [PubMed - in process]. После прохождения индексирования документы из PreMEDLINE перемещаются в MEDLINE.

Файл издательских описаний включает записи, полученные NLM от издательств электронным методом. Они обозначены пометкой [PubMed — as supplied by publishers]. Издательские описания не имеют при себе предметных рубрик.

Помните!

Библиографические описания, не прошедшие процедуры индексирования, не будут найдены в результате поиска по предметным рубрикам. Эти описания следует искать другими способами — по тексту, заглавию или выходным данным. Основные методы поиска в PubMed будут рассмотрены ниже.

* Данные на 2001 г.

2.1. Главный поисковый экран PubMed

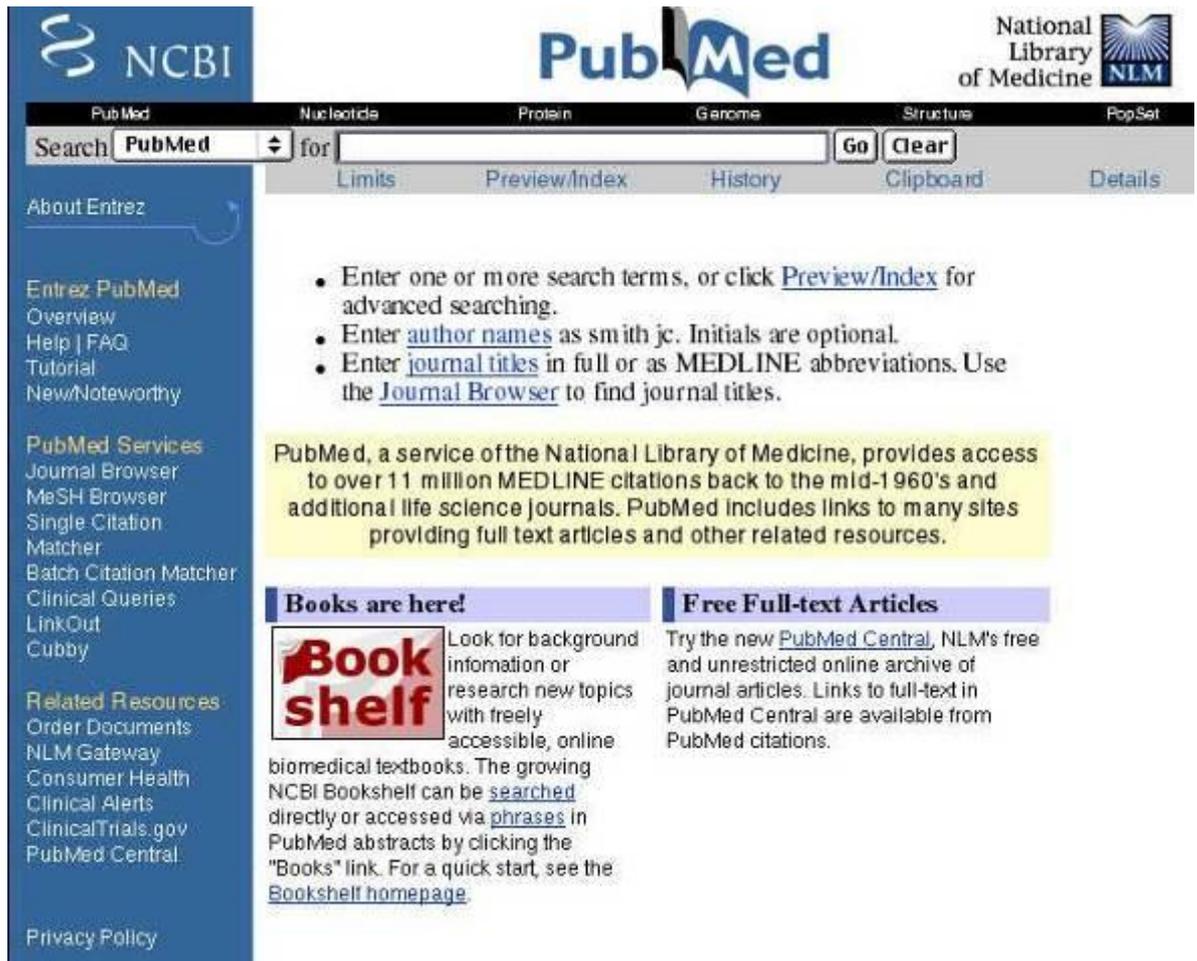


Рис. 1

Главный поисковый экран PubMed показан на рисунке 1. Слева на голубом вертикальном поле (sidebar) находятся ссылки на различную информацию, вспомогательные средства и ресурсы PubMed:

About Entrez — информация о системе Entrez, частью которой является PubMed.

Entrez PubMed — под этим заголовком помещены важные ссылки на источники различной справочной информации по PubMed:

- **Overview** — общее описание PubMed;

- **Help / FAQ (Frequently Asked Questions)** — помощь по PubMed и часто задаваемые вопросы: подробное описание всех элементов и средств поиска;
- **Tutorial** — интерактивное руководство по пользованию PubMed (доступ к нему можно также получить, “кликнув“ мышкой на ссылке Tutorial внизу экрана);
- **New/Noteworthy** — сведения о дополнениях и изменениях, произведенных в PubMed за последнее время.

PubMed Services — поисковые средства PubMed, включающие:

- **Journal Browser**
- **MeSH Browser**
- **Single Citation Matcher**
- **Batch Citation Matcher**
- **Clinical Queries**
- **Link Out**
- **Cubby**

(см. разделы 3 & 5)

Related Resources — прочие ресурсы, связанные с PubMed (см. раздел 6).

Наверху экрана расположено поисковое окошко, в котором нужно напечатать по-английски информационный запрос, например, медицинский термин, фамилию автора или заглавие журнала.

Под поисковым окошком находится серая полоса (bar), на которой расположены клавиши с названиями команд. Правила использования данных команд изложены в разделах 3.4 & 3.9.

В центре экрана помещаются указания по проведению поиска, краткая характеристика PubMed, а также различные сообщения для пользователей PubMed.

3. ПОИСК В PubMed

3.1. Поиск по ключевым словам (терминам)

PubMed позволяет производить поиск различной степени сложности. Простейшим является поиск по ключевым словам, т.е. терминам, выражающим основное смысловое содержание информационного запроса. Для того, чтобы осуществить такой простейший поиск, достаточно напечатать желаемый термин в поисковом окошке, **например**: *gallstones* (желчные камни), и кликнуть мышкой на **Go** или нажать **Enter** на клавиатуре компьютера. Чтобы стереть термин в поисковом окошке, кликните на **Clear** (стереть).

Как происходит поиск?

После того, как термин был введен в запрос, PubMed автоматически проверяет его наличие в базе данных с помощью специальных указателей. Если термину найдено соответствие в одном или нескольких указателях, выбираются все документы, включающие данный термин.

Указатели проверяются в следующем порядке:

- указатель медицинских предметных рубрик (MeSH Translation Table);
- указатель журналов (Journals Table);
- указатель фраз (Phrase List);
- авторский указатель (Author Index);

3.1.1. Указатель медицинских предметных рубрик (MeSH Translation Table)

Данный указатель проверяется в первую очередь с целью нахождения предметной рубрики (MeSH Term), эквивалентной заданному поисковому термину. Если такая рубрика находится, PubMed отбирает все документы,

включающие эту предметную рубрику, а также документы, включающие данный термин в качестве текстового слова (text word).

Например, при поиске по термину *gallstones*, PubMed отберет статьи, в заглавии и/или реферате которых встречается это слово, а также статьи, включающие предметную рубрику *cholelithiasis* (желчно-каменная болезнь) - MeSH термин, эквивалентный слову *gallstones*.

Более подробную информацию о медицинских рубриках вы найдете в разделе 3.8.1.

3.1.2. Указатель журналов (Journals Table)

Поисковые термины, которым не найдено соответствия в указателе предметных рубрик, проверяются по указателю журналов. Указатель включает полные заглавия журналов и аббревиатуры, принятые в MEDLINE, а также международные стандартные серийные номера (ISSN).

Например: *New England Journal of Medicine* или *N Engl J Med* или 0028-4793.

Более подробную информацию о методах поиска журналов вы можете найти в разделе 3.7.1.

3.1.3. Указатель фраз (Phrase List)

Если поисковый термин не был найден в двух предыдущих указателях, PubMed производит поиск в указателе фраз, состоящем из сотен тысяч записей, отобранных из следующих источников:

- указателя медицинских предметных рубрик (MeSH);
- унифицированной медицинской языковой системы (United Medical Language System - UMLS);
- перечня названий химических соединений (Substances);

Например, фраза *cold compresses* (холодные компрессы), будет рассмотрена как единое понятие, и наличие ее будет проверяться во всех поисковых полях документа — в списке предметных рубрик, в поле текста, в поле названия

журнала, и т.д. В случае, если фраза не будет найдена, она будет разбита на отдельные слова и поиск будет вестись по каждому слову отдельно (см. раздел 3.5).

Помните!

- Порядок, в котором проверяется наличие поискового термина в различных указателях, имеет значение для результатов поиска.
- Если заглавие журнала, статьи из которого вы ищете, совпадает с названием предметной рубрики, **например**, "science", то PubMed в первую очередь проверит данный термин в указателе предметных рубрик и отберет все статьи, включающие данный термин как предметную рубрику (MeSH) или как текстовое слово (text word). Если слово "science" будет найдено в этом указателе, оно не будет рассматриваться как заглавие журнала, т.е. ваш поиск не даст желаемого результата.
- Аналогичным образом обстоит дело и с поиском фраз. Поисковый термин, представляющий собой фразу, будет проверен в указателе предметных рубрик, затем в указателе журналов, и только после этого, в указателе фраз. **Например**, вы хотите найти статьи на тему здравоохранения в Канаде и напечатаете фразу "health care in Canada" как поисковый термин. Вместо статей на данную тему вы получите статьи из журнала "Health Care in Canada", поскольку данное словосочетание будет найдено в указателе журналов.
- Чтобы избежать подобных результатов, нужно указать, в каком поле документа следует вести поиск, например, в поле заглавия журнала, в поле текста или каком-либо другом (о том, как это сделать см. раздел 3.4.). Можно также использовать вспомогательные средства PubMed: MeSH браузер или журнальный браузер (см. разделы 3.7.1 & 3.7.2.) .

3.1.4. Авторский указатель (Author Index)

Термины, которым не нашлось соответствия в предыдущих указателях, проверяются в авторском указателе, при условии, что термин представляет

собой слово с одной или двумя буквами после него, которые PubMed рассматривает как инициалы, **например:** *cohen b* или *kozin ia*. Принципы проведения поиска документов по автору изложены в разделе 3.6.

Если поисковый термин не будет найден ни в одном из указателей, на экране появится надпись "No items found" (Ни одного документа не найдено).

3.2. Поиск термина по корню слова (Truncation)

Функция **Truncation** используется, чтобы найти все варианты одного и того же слова с одинаковой основой (корнем). Для этого нужно напечатать основу слова и звездочку (*) после него, **например,** *bacter**.

PubMed найдет все слова с этим корнем, но с различными окончаниями: *bacteriology* (бактериология), *bacteria* (бактерия), *bacterias* (бактерии), *bacterial* (бактериологический), и т.д.

Помните!

- При использовании **Truncation** PubMed найдет только 150 первых вариантов данного слова.
- Применение **Truncation** исключает автоматическую проверку термина по указателю предметных рубрик. **Например,** если вы используете **Truncation** для термина "*heart attack*" (сердечный приступ), PubMed не найдет для него эквивалентной предметной рубрики "*myocardial infarction*" (инфаркт миокарда). Таким образом, если статья включает данную предметную рубрику, но в тексте ее отсутствует выражение "*heart attack*", то эта статья найдена не будет.
- PubMed не производит поиск фраз при использовании **Truncation**, а только находит возможные варианты слов с данным корнем. **Например,** при поиске термина *infect** PubMed найдет *infectious* (инфекционный), *infection* (инфекция), и т.д., но не "*infection control*" (инфекционный контроль).

3.3. Логические операторы (Boolean Operators)

PubMed позволяет использовать следующие логические операторы между поисковыми терминами:

AND (и) — в случае, если два или более термина должны быть найдены в одном документе. **Например:** *asthma AND smoking* (астма и курение).

OR (или) — в случае, если хотя бы один из терминов должен быть найден в документе. **Например:** *asthma OR smoking* (астма или курение).

NOT (не) — в случае, если только один термин должен быть найден в документе, а второй должен обязательно отсутствовать.

Например: *asthma NOT smoking* (астма, но не курение).

Помните!

- Все логические операторы должны быть напечатаны заглавными буквами.
- Оператор "AND" использовать не обязательно, т.к. PubMed автоматически добавляет его между терминами, если только вы не указали другой логический оператор или же термины не являются синонимами.

3.4. Ограничения (Limits)

Вы можете улучшить качество и результат поиска, используя функцию *Limits* на любом этапе поиска. Использование *Limits* всегда желательно, если вы получили слишком много статей в ответ на ваш запрос.

PubMed позволяет лимитировать поиск по следующим параметрам:

- **поисковое поле документа.** В отсутствие специальных указаний (by default), поиск ведется во всех полях (All Fields); однако вы можете ограничить поиск одним определенным полем, например, дать задание вести поиск только в поле заглавия (Title Word);
- **вид документа** (Publication Types). Позволяет выбрать вид статьи, например, обзор (review), клиническое исследование (clinical trial), письмо (letter), и т.д.;
- **возраст пациента (Ages);**

- пол пациента (Gender);
- язык документа (Languages);
- дата ввода документа в PubMed (Entrez Date);
- дата опубликования статьи (Publication Date);

Вы можете также отобрать статьи, в которых речь идет об исследованиях, проводимых на людях или животных (Human or Animal), или ограничить свой поиск одним из главных разделов, составляющих базу данных PubMed: СПИД (AIDS), Стоматология (Dental Journals), Медсестринское Дело (Nursing Journals), и др.

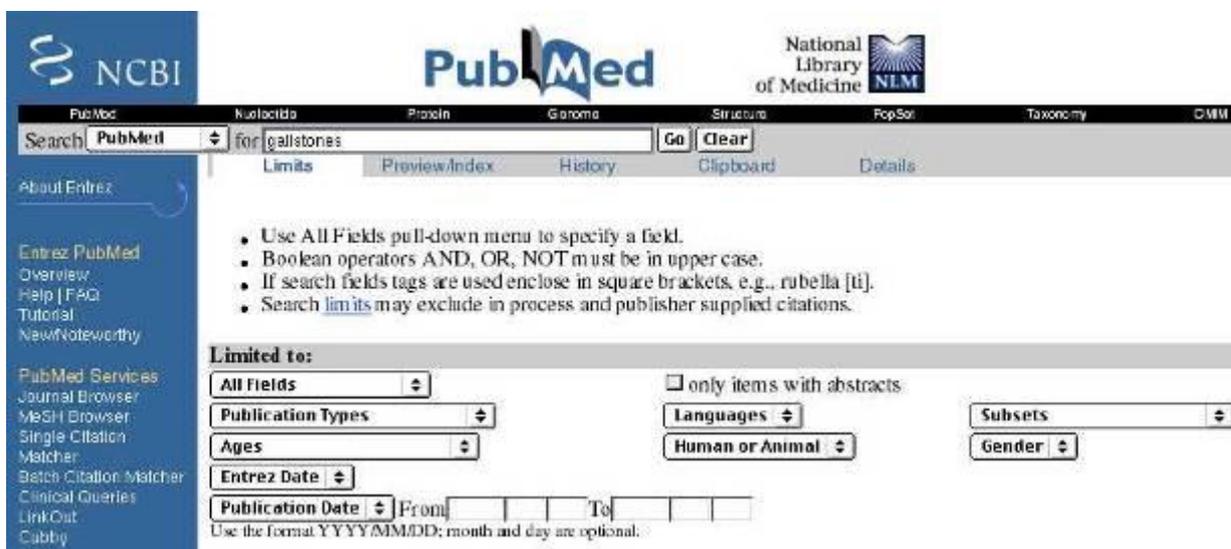


Рис. 2.

Для того, чтобы выбрать нужные вам ограничения, кликните на **Limits**. На вновь открывшемся экране вы можете изменить любые из вышеперечисленных параметров, кликнув на стрелочке и выбрав затем нужный параметр из открывшегося списка.

После того, как вы выбрали нужные вам **Limits** и кликнули на **Go**, в окошке возле этого слова появится "галочка" (✓). В случае, если вы хотите отменить **Limits**, кликните на галочке в окошке и она исчезнет, тем самым отменив выбранные прежде ограничения.

3.5. Поиск по фразам (Phrase Search)

При поиске фраз PubMed использует, как было сказано ранее, указатель фраз. Если данная фраза отсутствует в указателе, PubMed рассмотрит ее как отдельные слова. **Например**, фраза "*population health*" (здоровье населения) будет разбита на два слова. В результате наряду со статьями о здоровье населения будут найдены статьи, включающие отдельные слова "*health*" и "*population*", не связанные друг с другом.

Помните!

Чтобы найти целую фразу, а не отдельные слова, заключите ее в кавычки (" "). **Например:** "*population health*"

3.6. Поиск по автору (Author Search)

Для того, чтобы найти статьи интересующего вас автора, напечатайте его фамилию и один или два инициала, если они вам известны. В случае если поисковый термин представлен только фамилией автора, **например:** *o'brien*, этот термин будет рассматриваться не только в авторском поисковом поле, но и во всех других полях. В результате, наряду с фамилией "*o'brien*" будут также найдены статьи, упоминающие людей с этой фамилией.

Если поисковый термин представлен фамилией с одним инициалом, **например:** *o'brien a*, то PubMed будет искать данный термин только в авторском указателе. В этом случае будут найдены статьи всех авторов с данной фамилией и данным первым инициалом, а также различными вторыми инициалами.

Например: *o'brien af* *o'brien at* *o'brien az*

В случае, если поисковый термин представлен фамилией и двумя инициалами, то скорее всего вы получите желаемый результат, при условии, конечно, что статьи этого автора представлены в PubMed.

Помните!

Если вы не можете найти статью нужного вам автора, например, "*o'brien ap*" и вы знаете, что журнал, в котором эта статья опубликована, представлен в

PubMed, попробуйте напечатать имя автора как "o'brien a", без второго инициала, т.к. иногда авторы публикуют свои статьи, используя фамилию и один инициал, а иногда фамилию и два инициала. Таким образом, если вы ищете статьи автора "o'brien ap", вы исключаете статьи автора "o'brien a", который может оказаться одним и тем же автором.

3.7. Поиск по заглавию журнала (Journal Search)

Чтобы найти статьи из конкретного журнала в PubMed, нужно напечатать в поисковом окошке либо полное заглавие журнала, либо его аббревиатуру, принятую в MEDLINE (см. список журналов из **Index Medicus** на вебсайте NLM <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). PubMed проверит заглавие по указателю журналов и выберет все статьи из данного журнала, имеющиеся в системе. Если вы не знаете точного заглавия журнала или если вы хотите просмотреть список журналов по определенной теме, следует обратиться к журнальному браузеру.

3.7.1. Журнальный браузер (Journal Browser)



The screenshot shows the NCBI Journal Browser interface. At the top, there is a search bar with the text 'Infectious' and a 'Go' button. Below the search bar, there is a table of journals. The table has four columns: 'Title', 'pISSN', 'eISSN', and 'MEDLINE Abbr.'. The table lists 11 journals, including 'Advances in pediatric infectious diseases', 'Asian journal of infectious diseases', 'BMC infectious diseases [computer file]', 'Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America', 'Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases', 'Comparative immunology, microbiology and infectious diseases', 'Current clinical topics in infectious diseases', 'Current infectious disease reports', 'Current opinion in infectious diseases', 'Diagnostic microbiology and infectious disease', and 'Emerging infectious diseases (Print)'.

Title	pISSN	eISSN	MEDLINE Abbr.
Advances in pediatric infectious diseases.	0884-9404	---	Adv Pediatr Infect Dis
Asian journal of infectious diseases.	0129-4024	---	Asian J Infect Dis
BMC infectious diseases [computer file].	---	1471-2334	BMC Infect Dis
Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.	1058-4838	---	Clin Infect Dis
Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.	1198-743X	---	Clin Microbiol Infect
Comparative immunology, microbiology and infectious diseases.	0147-9571	---	Comp Immunol Microbiol Infect Dis
Current clinical topics in infectious diseases.	0195-3842	---	Curr Clin Top Infect Dis
Current infectious disease reports.	1523-3847	1534-3146	Curr Infect Dis Rep
Current opinion in infectious diseases.	0951-7375	---	Curr Opin Infect Dis
Diagnostic microbiology and infectious disease.	0732-8893	---	Diagn Microbiol Infect Dis
Emerging infectious diseases (Print)	1080-6040	1080-6059	Emerg Infect Dis

Рис. 3.

Браузер позволяет находить информацию о журналах в PubMed, а также библиографические описания из этих журналов. Кликнув мышкой на надписи **Journal Browser** на левом поле главного поискового экрана (sidebar), вы перейдете на поисковый экран журнального браузера.

Браузер позволяет вести поиск по следующим параметрам:

- по полному заглавию журнала;
- по его аббревиатуре;
- по Международному Стандартному Серийному Номеру (ISSN);
- по любому фрагменту заглавия.

Помните!

Журнальный браузер допускает использование операции **Truncation**.

Таким образом, вы можете найти журнал, даже если не известно его точное заглавие, а также список журналов по определенной теме.

Например, напечатав слово *infectious* (инфекционный), вы получите список из 33 журналов, заглавия которых включают данное слово. Журналы перечислены в порядке алфавита заглавий; каждая запись включает следующие элементы:

- полное заглавие журнала;
- ISSN (если журнал существует в печатном и электронном форматах, могут быть указаны два номера: pISSN eISSN).
- сокращенное заглавие журнала.

Кликнув на ISSN, вы откроете страницу базы данных **PubList**, где можно найти информацию о данном журнале: издательство, частоту выпуска и другие данные, а также ссылку к собственному вебсайту журнала, если таковой существует.

Кликнув на аббревиатуре, вы тем самым произведете поиск по данному заглавию в основном файле PubMed. В результате будут найдены библиографические описания всех статей из данного журнала. Количество описаний, найденных в результате такого поиска, обычно бывает достаточно

большим — несколько сотен или тысяч записей. Однако, следует иметь в виду, что статьи будут расположены в обратном-хронологическом порядке. Иными словами, просмотрев первые несколько страниц, вы узнаете какие статьи напечатаны в последних выпусках данного журнала. Кроме того, вы можете продолжить поиск, введя дополнительные ограничения, например, дату или период времени (см. раздел 3.4.). Можно также добавить новые поисковые параметры, например, фамилию автора, медицинские термины и т.п. Таким образом, вы можете найти все статьи отдельного автора или статьи на определенную тему (к примеру, о лечении рассеянного склероза), напечатанные в данном журнале; просмотреть все статьи, напечатанные в отдельном выпуске и т.д.

Под поисковым окошком на главном экране журнального браузера расположена ссылка на список журналов, имеющих свои вебсайты с полным текстом статей из данных журналов. Следует иметь в виду, что, как правило, это коммерческие вебсайты, где доступ к полному тексту статьи можно получить только за отдельную плату.

3.8. Поиск по предметным рубрикам (MeSH Search)

Поиск по предметным рубрикам (MeSH) может вестись с использованием MeSH браузера или с помощью *Limits*.

3.8.1. MeSH браузер (MeSH Browser)

Браузер дает возможность "рыться" в словаре предметных рубрик (тезаурусе). С его помощью можно выбрать наиболее точный термин, выражающий содержание поискового запроса.

MeSH браузер позволяет:

- видеть MeSH термины в иерархической (от общего к частному) структуре;
- выбирать нужные MeSH термины для поиска;
- ограничивать поиск только основными (major) MeSH терминами, представленными в статье;

- выбирать нужные подрубрики (subheadings);
- выбирать нужные термины в иерархической последовательности, если введена перекрестная ссылка;

Чтобы начать поиск в MeSH, кликните на надписи *MeSH Browser* на левом поле гланого экрана (sidebar). Таким образом вы откроете поисковый экран MeSH. Напечатайте нужный вам термин в поисковом окошке, например, *arthritis* (артрит) и кликните на **Go** или нажмите **Enter**. Откроется следующее окно, где вы увидите определение термина и будет показана его иерархическая структура (MeSH tree), т.е. список родственных терминов. Нужная вам рубрика будет выделена жирным шрифтом.

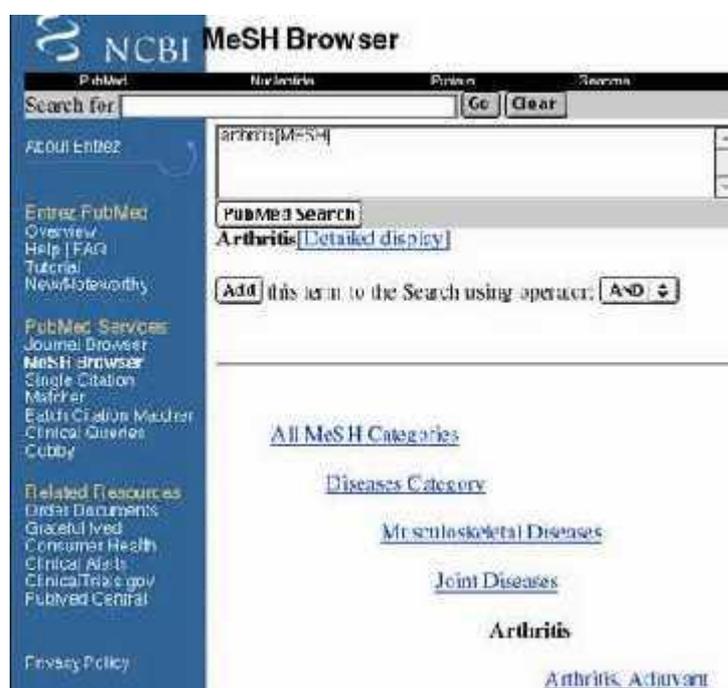


Рис. 4.

Если введенный вами термин не является разрешенной предметной рубрикой, то вы увидите объяснение, какой именно термин вам нужно использовать, или же вы сможете выбрать наиболее подходящий термин из предлагаемого списка.

Кликнув на **Detailed Display** (показать подробно), вы откроете перечень подрубрик (Subheadings), которые относятся к данному поисковому термину. Подрубрики выражают различные аспекты рассмотрения интересующего вас термина, **например**, *артрит — лечение; артрит — диагноз; артрит — эпидемиология*, и т.д. Вы можете выбрать одну, несколько или все подрубрики, относящиеся к поисковому термину.

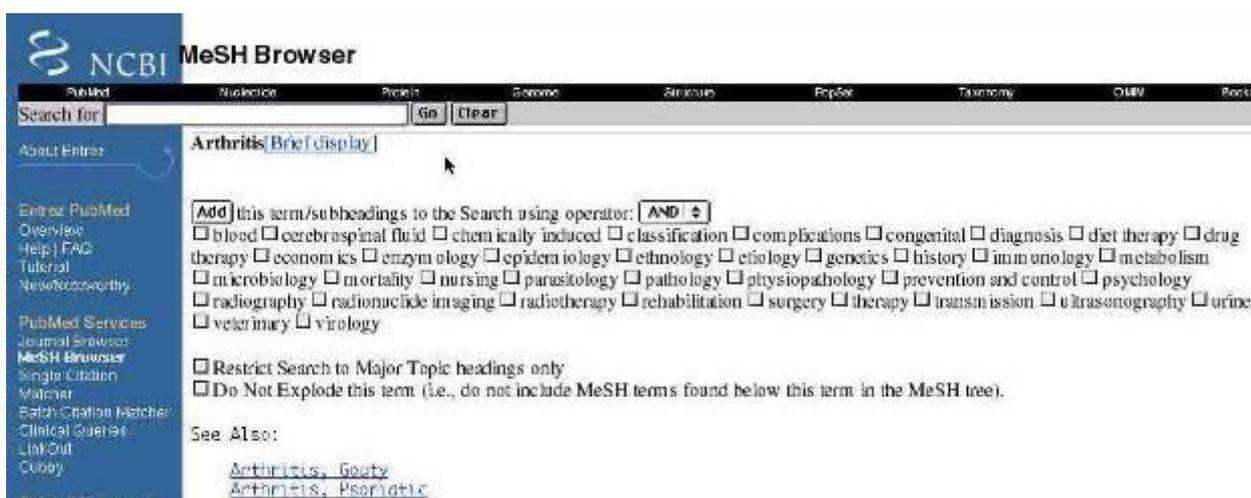


Рис. 5.

Помните!

- Каждая рубрика имеет свои собственные подрубрики.
- Все подрубрики будут включены в ваш поиск автоматически, если только вы не выбрали одну или несколько из них, кликнув в соответствующих окошках.

Внизу перечня подрубрик указаны две команды, позволяющие сделать ваш поиск еще более точным:

Restrict Search to Major Topic headings only (ограничить поиск только главными рубриками) — позволяет отобрать только те статьи, в которых данный предмет является главной темой;

Do Not Explode this term (не расширять этот термин) — исключает из поиска статьи, которые содержат подчиненные термины, в нашем примере — различные виды артрита. Если включить эту команду, PubMed найдет статьи об артрите в целом, но не о подагре.

Кликнув на ***Add*** (добавить), вы включите данный термин в ваш поисковый запрос. Таким же образом вы можете добавить еще один или несколько терминов к вашему поиску. Кликнув на стрелочку возле ***AND***, вы также можете изменить логические операторы между терминами. Для того, чтобы получить результат поиска, кликните на ***PubMed Search***. После этого вы будете возвращены к главному поисковому экрану, где вы увидите количество полученных документов по вашему запросу. Если число документов слишком велико, рассмотрите другие возможности ограничить ваш результат, например, введите временные рамки с помощью ***Limits***.

3.8.2. Поиск по предметным рубрикам с использованием ***Limits***

С помощью ***Limits*** можно ограничить поиск только MeSH полями. Кликнув на ***Limits***, напечатайте поисковый термин, затем из перечня поисковых полей выберите ***MeSH Terms*** или ***MeSH Major Topic*** (MeSH термины, являющиеся главной темой статьи). PubMed будет искать данный термин только в указателе медицинских предметных рубрик.

Использование ***Limits*** экономит время при поиске, поскольку вы можете одновременно ввести другие нужные для вашего поиска ограничения, например, язык документа, возраст пациентов, и т.д. Однако, мы советуем использовать функцию ***Limits*** при поиске по предметным рубрикам только пользователям, имеющим опыт поиска в PubMed, т.к. вы должны быть уверены, что заданные вами термины являются существующими MeSH терминами. **Например**, если вы неоднократно проводили поиск по термину *arthritis* (артрит) и знаете, что это разрешенный MeSH термин, вы можете воспользоваться функцией ***Limits***. В противном случае, лучше обратиться к MeSH браузеру.

3.9. Дополнительные возможности поиска

Feature Bar — серое горизонтальное поле, расположенное под поисковым окошком (Query Box), содержит ряд функций, предоставляющих дополнительные возможности при поиске в PubMed:

- **Limits** — ограничения (см. 3.4.);
- **Preview/Index** — предварительный показ результатов поиска;
- **History** — история поиска;
- **Clipboard** — промежуточный файл хранения информации;
- **Details** — детали поиска.

3.9.1. Предварительный показ результатов поиска (Preview/Index)

Кликнув на **Preview/Index**, вы можете увидеть, сколько документов было найдено по вашему запросу и, в случае если это число слишком велико или мало, сразу же изменить стратегию поиска. Окошко, расположенное внизу экрана **Preview/Index**, позволяет добавить новые термины к запросу, используя логические операторы. При этом вы можете указать поле документа, в котором вы хотите вести поиск, например заглавие статьи, название журнала, и т.д.

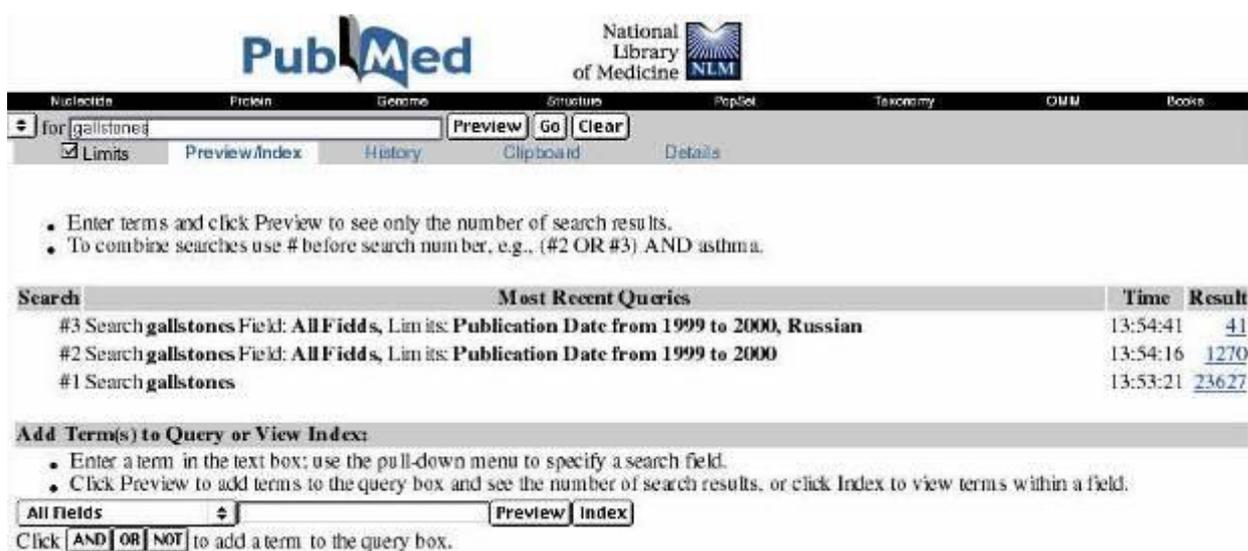


Рис. 6.

3.9.2. История поиска (History)

Эта функция PubMed позволяет наглядно увидеть стратегию и результаты вашего поиска и сохранить их. Функция включается в работу сразу после получения первого результата поиска.

- Кликнув на History, вы откроете следующий экран, где увидите:
- номер (#) каждого запроса;
- ваши поисковые термины;
- время, когда вами был сделан каждый запрос;
- число найденных документов (статей) по вашим запросам;

На этом экране вы можете изменять стратегию поиска путём объединения поисковых терминов между собой или добавления к ним новых. Для этого вы можете использовать номера существующих запросов.

Например: #2 AND #3 или #3 NOT #2 или #5 OR patient care

После введения нового запроса в поисковое окошко, вы можете кликнуть на **Preview/Index**, чтобы предварительно увидеть количество найденных документов, или же кликнуть на **Go** и тем самым вернуться к главному поисковому экрану, где вы увидите библиографические описания

Search History will be lost after one hour of inactivity.
To combine searches use # before search number, e.g., #2 AND #6.
Search numbers may not be continuous; all searches are represented.

Search	Most Recent Queries	Time	Result
#3	Search gallstones Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1999 to 2000, Russian	13:54:41	41
#2	Search gallstones Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1999 to 2000	13:54:16	1270
#1	Search gallstones	13:53:21	23627

[Clear History](#)

статей, найденных по вашему запросу.

Рис. 7.

Если по каким-либо причинам вы хотите удалить стратегию поиска, кликните на *Clear History* внизу экрана.

Помните!

Максимальное количество запросов, хранимых в History – 100.

- Если это количество достигнуто, PubMed автоматически стирает из памяти первый запрос (#1), чтобы добавить новый.
- Стратегия поиска будет сохраняться в памяти вашего компьютера в течение 1 часа после того, как вы закончили поиск.

Для постоянного хранения стратегии поиска и их результатов, вы можете использовать *Cubby* (см. раздел 5.2).

3.9.3. Промежуточный файл хранения информации (Clipboard)

Этим файлом целесообразно пользоваться в случае, если вы хотите отобрать нужные вам статьи из нескольких поисковых запросов и затем их одновременно напечатать. Над документами, помещенными в файл, можно также производить следующие операции:

- изменять формат представления документа;
- сортировать отобранные библиографические описания в порядке алфавита авторов статей или названий журналов, а также в хронологическом порядке по году издания;
- сохранять отобранные библиографические описания в постоянной памяти компьютера в отдельном файле;
- заказывать копии интересующих вас статей с помощью программы LoansomeDoc (см. разделы 4.1 — 4.4).

Максимальное количество статей, отобранных в *Clipboard*, не должно превышать 500. Для того, чтобы поместить статьи в *Clipboard*, вы должны отметить все интересующие вас статьи, кликнув в окошке слева, а затем кликнуть на *Clip Add* (добавить к Clipboard). Порядковые номера документов, помещённых в *Clipboard*, изменят цвет.

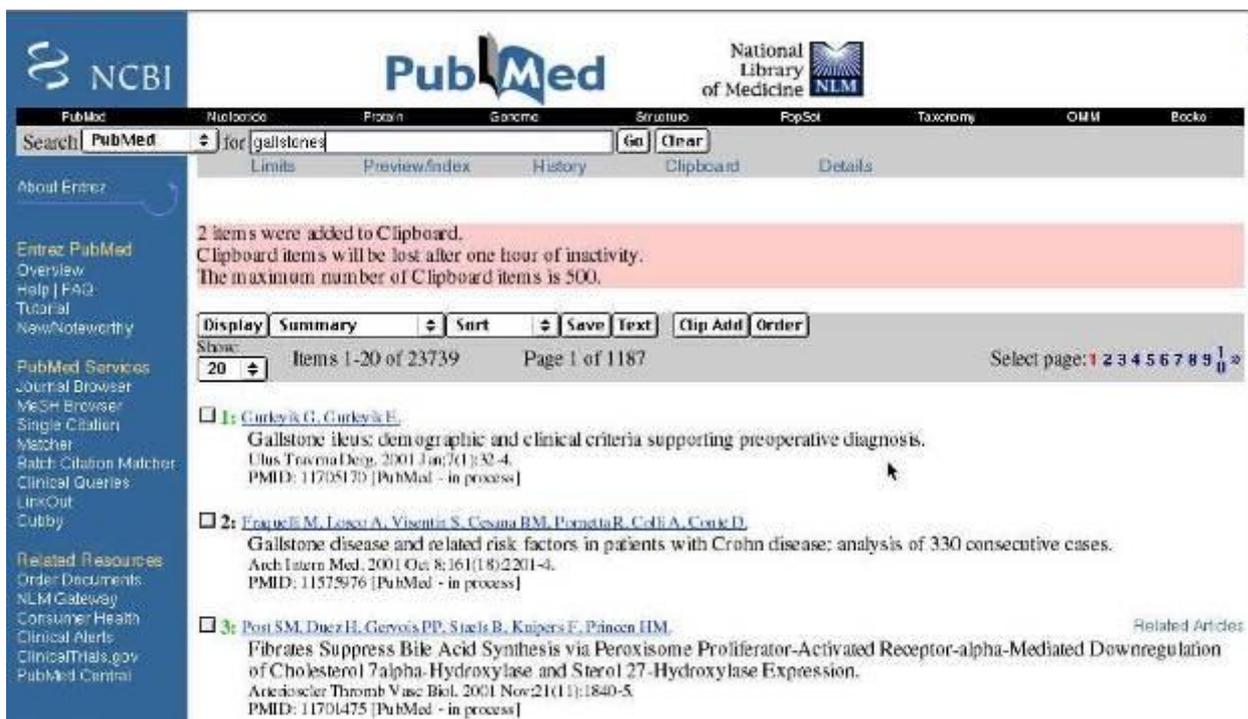


Рис. 8.

Чтобы увидеть все документы, помещенные в промежуточный файл хранения информации, кликните на клавише **Clipboard**. Если вы хотите стереть полностью содержимое файла **Clipboard**, кликните на **Clip Remove** (удалить с Clipboard). Для частичного удаления информации из промежуточного файла, вы должны отметить документы, которые вы хотите удалить, а затем кликнуть на **Clip Remove**.

3.9.4. Детали поиска (Details)

Кликнув на **Details**, вы откроете новый экран, где можно увидеть в деталях, как база данных “перевела” ваш запрос с помощью указателя медицинских предметных рубрик и указателя фраз. Также могут быть представлены сообщения (error messages) в случае обнаружения запрещенных к употреблению слов (stopwords), ошибок в написании (misspellings), а также неправильно проведенного поиска по корню слова (truncation).

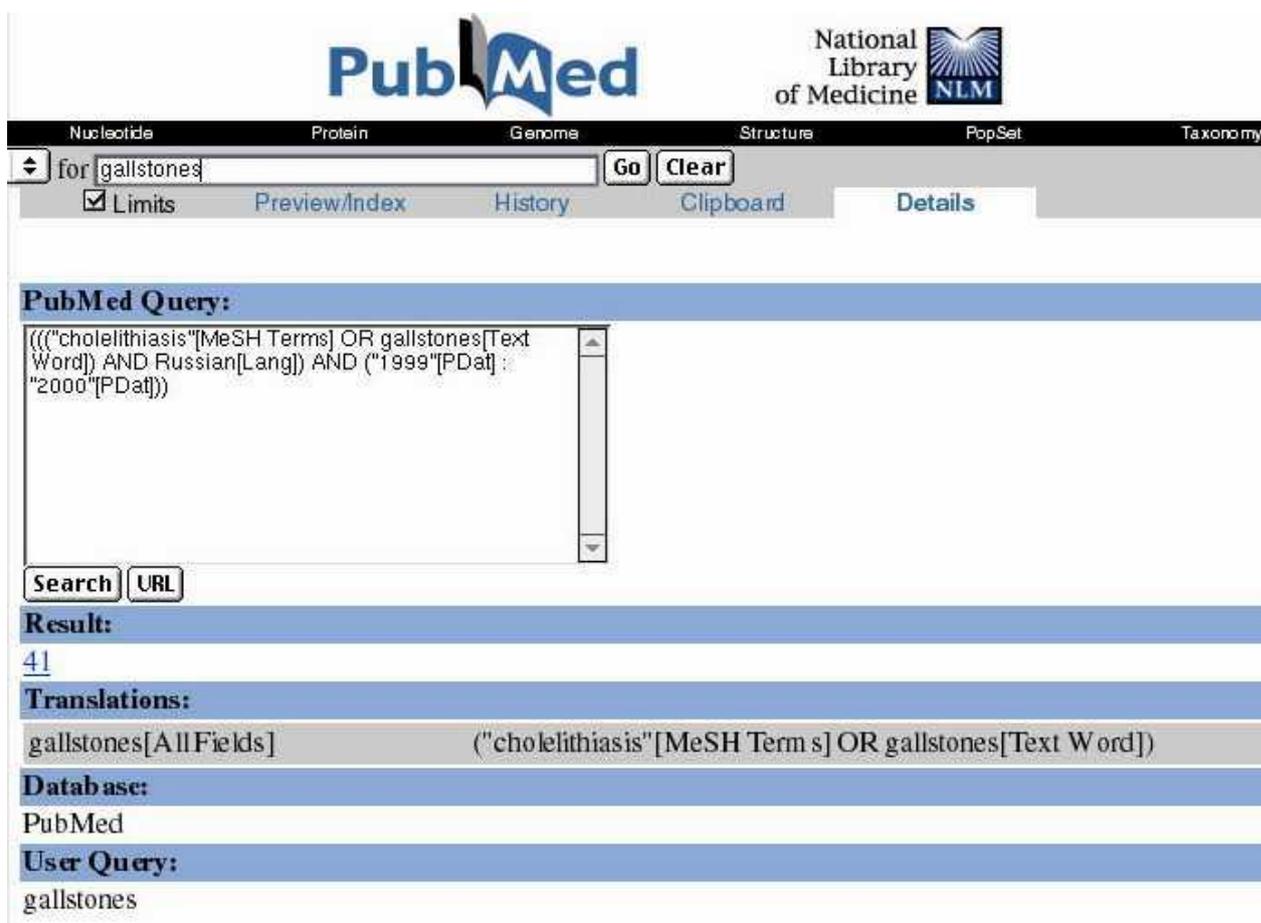


Рис. 9.

На этом же экране вы можете изменить стратегию вашего поиска путем добавления новых терминов, изменения логических операторов, и т.д. После этого не забудьте кликнуть на **Search**.

Если сделав поиск, по каким-либо причинам вам некогда просмотреть найденные статьи и выбрать нужные, вы сможете сохранить их на неопределенное количество времени кликнув на **URL**. Эта команда позволяет сохранить стратегию поиска и найденные документы в **Bookmarks** (Netscape) или **Favorites** (Internet Explorer), которые вы сможете вызвать на экран в любое удобное для вас время. Они будут сохранены в фолдере с названием "Entrez-PubMed", которое вы можете изменить по вашему усмотрению.

Если вас интересует какая-либо определенная тема и вы хотите знать, какие новые статьи публикуются по этой теме, в этом случае предпочтительнее использовать функцию *Cubby* (см. раздел 5.2)

4. Результаты Поиска

Кликнув на *Go* или нажав на *Enter*, вы даете команду PubMed начать поиск по вашему запросу. Стратегия поиска будет показана в поисковом окошке (Query Box). Если вы хотите изменить стратегию поиска, вы можете сделать это здесь же путем добавления или удаления поисковых терминов. После каждого изменения вашей поисковой фразы, не забывайте кликнуть на *Go* или нажать на *Enter*. Если вы хотите начать новый поиск, не используя предыдущей стратегии, кликните на окошко *Clear*.

Все дальнейшие процедуры с документами, полученными в результате поиска — изменение формата, сохранение в отдельных файлах, и т.д., могут проводиться как со всем списком, так и с отдельными документами, которые вы можете выбрать, кликнув на окошке рядом с библиографическим описанием.

Экран результата поиска имеет сверху и снизу две одинаковые полосы (**action bars**), на которых представлены команды, позволяющие оперировать результатами поиска: **Display, Save, Text, Clip Add, and Order**. Эти команды рассмотрены ниже.

4.1. Форматы представления документа (Display Options)

Чтобы получить результаты поиска в нужном вам формате, кликните на стрелочке справа от слова *Summary* и выберите один из следующих форматов:

Summary — исходный формат PubMed, включающий следующую информацию:

- **Автор(ы)** (Author Name).
- **Название статьи** (Title). Если статья опубликована на иностранном языке, то ее название переведено на английский и помещено в квадратные скобки.
- **Источник публикации** (Source of Publication): аббревиатура названия журнала, дата издания, том, выпуск и страницы, на которых опубликована статья. Для иностранной публикации будет указан язык оригинала. Также может быть указан тип публикации, **например**, *Review* – обзор литературы по заданной теме. В случае отсутствия реферата, об этом имеется пометка.
- **Уникальный номер статьи** (PubMed Unique Identifier - PMID), присвоенный статье при индексировании для ее идентификации в базе данных PubMed.
- **Статус данного документа в PubMed**, **например**: [Record as supplied by publisher] Эта пометка указывает на принадлежность документа к файлам внутри PubMed: MEDLINE, PreMEDLINE или к файлу издательских описаний.
- **Ссылки** (Links), дающие возможность дальнейшего поиска информации в соответствии с содержанием выбранной статьи.

Например:

1: [Daniels A, White M, Standler I, Crone D.](#) **Related Articles, LinkOut**

Ambulance visits for severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. N Z Med J. 1999 Jun 25;112(1090):225-8. PMID: 10448995 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Brief:

- Автор(ы).
- **Первые 30 букв названия статьи.**
- Уникальный номер статьи (PMID).

Например:

1: [Daniels A, et al.](#) Ambulance visits for severe... [PMID: 10448995] **Related Articles, LinkOut**

Abstract:

- Источник публикации.
- Название статьи.
- Автора (ы), а также адрес места работы первого автора на момент публикации.
- Реферат.
- Тип публикации.
- Уникальный номер статьи (PMID).
- Статус документа в PubMed.

Например:

1: N Z Med J. 1999 Jun 25;112(1090):225-8. **Related Articles, LinkOut**

Ambulance visits for severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetes.

[Daniels A, White M, Standler I, Crone D.](#)

Diabetes Services, South Auckland Health.

AIM: To determine, in insulin-treated diabetes the incidence and risk factors for severe hypoglycaemia requiring ambulance visits. METHODS: A cross-sectional, questionnaire survey was made of patients with type 1 diabetes, who received help for severe hypoglycaemia from Ambulance Association personnel. RESULTS: The ambulance service made 386 emergency visits to 247 persons with type 1 diabetes. Of these, 128 respondents (52%) completed a questionnaire detailing personal and diabetes history, usual diabetes care practices and hypoglycaemia management. Oral glucose was used by 82% before injecting glucagon, whereas 40% of patients without glucagon called for the ambulance when severe symptoms were present even before initiating treatment with oral glucose. CONCLUSION: This survey determined the minimum frequency of severe hypoglycaemia requiring the ambulance at 1.6 episodes patient(-1) year(-1).

Precipitating factors and a lack of coping skills and behaviours that might prevent severe hypoglycaemia and ambulance calls were identified.

PMID: 10448995 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Citation:

- Источник публикации.
- Название статьи.
- Автор(ы), и место работы первого автора.
- Реферат, если представлен.
- Тип публикации.
- Список предметных рубрик (MeSH Terms), присвоенных данной статье в процессе индексирования.
- Химические соединения, упомянутые в статье.
- Уникальный номер статьи (PMID).
- Статус документа в PubMed.

Например:

1: N Z Med J. 1999 Jun 25;112(1090):225-8. **Related Articles, LinkOut**

Ambulance visits for severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetes.

[Daniels A, White M, Standler I, Crone D.](#)

Diabetes Services, South Auckland Health.

AIM: To determine, in insulin-treated diabetes the incidence and risk factors for severe hypoglycaemia requiring ambulance visits. METHODS: A cross-sectional, questionnaire survey was made of patients with type 1 diabetes, who received help for severe hypoglycaemia from Ambulance Association personnel. RESULTS: The ambulance service made 386 emergency visits to 247 persons with type 1 diabetes. Of these, 128 respondents (52%) completed a questionnaire detailing personal and diabetes history, usual diabetes care practices and hypoglycaemia management. Oral glucose was used by 82% before injecting glucagon, whereas 40% of patients without glucagon called for the ambulance when severe symptoms were present even before initiating treatment with oral glucose. CONCLUSION: This survey determined the minimum frequency of

severe hypoglycaemia requiring the ambulance at 1.6 episodes patient(-1) year(-1). Precipitating factors and a lack of coping skills and behaviours that might prevent severe hypoglycaemia and ambulance calls were identified.

MeSH Terms:

- Aged
- Diabetes Mellitus/drug therapy
- Hypoglycemia/epidemiology*
- Insulin/therapeutic use
- Middle Age
- New Zealand/epidemiology
- Retrospective Studies

PMID: 10448995 [PubMed - indexed for MEDLINE]

MEDLINE - наиболее подробный формат. Всем элементам библиографического описания статьи присвоены специальные индикаторы (tags), используемые в системе для обозначения конкретных полей библиографического описания, **например:** *AU* – автор; *TI* – название статьи; *MH* – MeSH термин, и т.д. Значения индикаторов можно проверить, кликнув на слове **Help** и выбрав затем **Search Field Descriptions and Tags** (описание поисковых полей и индикаторов).

Например:

1: [Daniels A, et al.](#) Ambulance visits for severe [PMID: 10448995] **Related Articles, LinkOut**

UI - 99376225

PMID- 10448995

DA – 19990826

DCOM- 19990826

LR - 20001218 IS - 0028-8446

VI - 112 IP - 1090

DP - 1999 Jun 25

TI - Ambulance visits for severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetes.

PG - 225-8

AIM: To determine, in insulin-treated diabetes the incidence and risk factors for severe hypoglycaemia requiring ambulance visits. METHODS: A cross-sectional, questionnaire survey was made of patients with type 1 diabetes, who received help for severe hypoglycaemia from Ambulance Association personnel. RESULTS: The ambulance service made 386 emergency visits to 247 persons with type 1 diabetes. Of these, 128 respondents (52%) completed a questionnaire detailing personal and diabetes history, usual diabetes care practices and hypoglycaemia management. Oral glucose was used by 82% before injecting glucagon, whereas 40% of patients without glucagon called for the ambulance when severe symptoms were present even before initiating treatment with oral glucose. CONCLUSION: This survey determined the minimum frequency of severe hypoglycaemia requiring the ambulance at 1.6 episodes patient(-1) year(-1). Precipitating factors and a lack of coping skills and behaviours that might prevent severe hypoglycaemia and ambulance calls were identified.

AD - Diabetes Services, South Auckland Health.

AU - Daniels A AU - White M AU - Stander I AU - Crone D

LA - eng PT - Journal Article

CY - NEW ZEALAND TA -

N Z Med J

JC - OBQ

JID - 0401067

RN - 11061-68-0 (Insulin)

SB - IM CIN - N Z Med J. 1999 Jun 25;112(1090):219-21

MH - Aged

MH - Diabetes Mellitus/drug therapy/

MH - Hypoglycemia/*epidemiology

MH - Insulin/therapeutic use

MH - Middle Age

MH - New Zealand/epidemiology

MH - Retrospective Studies

EDAT- 1999/08/17 10:00

MHDA- 1999/08/17 10:00

PST - ppublish

SO - N Z Med J 1999 Jun 25;112(1090):225-8

После того как вы выбрали необходимый формат, кликните на *Display*, чтобы увидеть документы в интересующем вас формате.

4.2. Сохранить информацию (Save)

С помощью этой функции вы можете сохранить в постоянной памяти компьютера результаты поиска. Кликнув на *Save*, выберите диск для хранения файла; затем вы можете изменить название “query”, данное файлу системой автоматически и сохранить его как *html* файл.

Помните!

Максимальное количество документов, которые вы можете сохранить – 10 000. Если количество описаний превышает это число, система выдаст специальное сообщение (error message).

4.3. Текст (Text)

Эта функция позволяет представить результаты поиска в виде текста, опуская графические компоненты.

4.4. Добавить к Clipboard (Clip Add)

Эта функция позволяет сохранять в одном определенном месте отобранные вами библиографические описания из нескольких поисковых запросов для дальнейшего распечатывания или заказа копий интересующих вас документов. Более подробную информацию смотрите в разделе 3.9.3.

4.5. Заказать документ (Order)

Эта функция позволяет заказывать копии интересующих вас статей при наличии предварительного соглашения с вашей региональной библиотекой, участвующей в программе **LoansomeDoc**. Для этого кликните на **Order** (заказать документ) и затем следуйте дальнейшим инструкциям PubMed.

Более подробно узнать о программе **LoansomeDoc** можно кликнув на **Help** на левом поле главного поискового экрана, а затем выбрав **Document Delivery Services**.

4.6. Количество документов, представленных на странице

Функция **Show** (показать) позволяет изменить количество документов, показанных на одной компьютерной странице. В отсутствие специальных указаний, на одной странице будет представлено 20 статей. Для более легкого и удобного представления всех результатов вашего поиска на одной компьютерной странице, кликните на окошко **Show** и выберите ближайшее подходящее число для ваших результатов поиска. **Например**, для 41 документа кликните на цифре 50. После этого кликните на **Display** или **Go**. Система покажет все статьи на одной компьютерной странице.

Помните!

Компьютерные страницы не совпадают с обычными печатными страницами. Если вы захотите напечатать результат вашего поиска, распечатка может быть многостраничной.

4.7 Ссылки (Links)

В системе PubMed существует система ссылок (links), которая позволяет:

- найти статьи, близкие по содержанию к найденным вами документам;
- получить полный текст отдельных статей;
- получить доступ к другим источникам, содержащим информацию по данной теме.

Для получения статей, близких по содержанию к выбранному вами документу, вы должны кликнуть на ссылку **Related Articles**, находящуюся справа от фамилии автора. В результате вы получите новый список статей по той же теме, которые PubMed отобрала путем сравнения слов из названия статьи, ее реферата и соответствующих ей предметных рубрик с помощью специального алгоритма «взвешивания» слов.

Например:

1:Komarov VT, Khishina NS, Devina OV, Nikishina, AL **Related Articles**

[Side effects of non-steroid anti-inflammatory drugs in rheumatic patients].

Klin Med (Mosk). 2001; 79(1):60. Russian. No Abstract available.

PMID: 11234273 [PubMed – indexed for MEDLINE]

2:[No authors listed] **Related Articles**

Anti-rheumatic drugs.

Bailliers Clin Rheumatol. 1988 Aug;2(2):275-518. No abstract available.

PMID: 3224378 [PubMed – indexed for MEDLINE]

Помните!

- Документы, наиболее близкие по содержанию к выбранной вами статье, будут приведены в начале списка.
- Новый список, полученный после использования функции Related Articles не будет «профильтрован» с помощью ограничений (limits), установленных для предыдущего поискового запроса.
- Со всеми полученными в результате нового запроса библиографическими описаниями вы можете производить те же операции, что и с обычными результатами поиска, а именно: добавлять документы в файл Clipboard; сохранять результаты поиска в отдельном файле; заказывать копии интересующих вас документов, и т.д.
- Ссылка Related Articles не указывается для документов, относящихся к PreMEDLINE или файлу издательских описаний.

Наряду с ссылками **Related Articles** в системе PubMed существуют ссылки на другие источники информации вне системы PubMed — **LinkOut**.

Этот вид ссылок позволяет выйти на сайты издательств, библиотек, и других баз данных для получения полного текста документа (full-text) или нахождения дополнительной информации по интересующей вас теме. Эта информация может предоставляться пользователям бесплатно или за отдельную плату.

После того, как вы отобрали один или несколько интересующих вас документов, кликните на стрелке справа от окошка *Display* и выберите из приведенного перечня *LinkOut*. На экране появится список ссылок к другим базам данных, если таковые имеются в PubMed для данного документа (документов).

Например:

1: [Komarov VT, et al.](#) [Side effects of non-steroid... **Related Articles**
[PMID: 11234273]

- MEDICAL:
- Consumer Health:
- MEDLINEplus Health Information
- **Rheumatoid Arthritis**

2: [\[No authors listed\]](#) American Academy of Pediatrics] ... **Related Articles**
[PMID:11345977]

- LITERATURE:
- Aggregators:
- EBSCO Publishing
[*full-text online](#)
- MD Consult LLC
[*full-text online](#)
- Libraries

Вы можете найти здесь ссылки к научно-популярной литературе и справочникам из базы данных **MEDLINEPlus** (см. подробнее в разделе 6), к каталогам библиотек, имеющим книги по данной теме, т.д.

Некоторые документы имеют ссылки к полнотекстовым базам данных, в том числе бесплатным, таким как **PubMedCentral (PMC)** (см. раздел 6).

Помните!

Если имеется доступ к бесплатному тексту статьи через **PubMedCentral** или другую базу данных, объявление об этом появляется рядом с ссылкой **Related Articles** автоматически:

Например:

1: [Hampson AJ Free in PMC, Related Articles](#)

Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Jul 7;95(14):8268-73. PMID: 9653176 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Ссылки на платные полно-текстовые статьи можно увидеть только при использовании **LinkOut**.

В окошке **Display**, наряду с **LinkOut**, вы можете также увидеть ссылки на прочие базы данных, созданные Национальным Центром Биотехнологической Информации (NCBI), например, базе данных генетической информации (genome links), информации по белкам (protein links), и др. Специалисты-биологи могут воспользоваться такими ссылками, чтобы проверить наличие интересующей их информации в этих базах данных.

5. ПРОЧИЕ ПОИСКОВЫЕ СРЕДСТВА

5.1.1. Поиск отдельных библиографических описаний с помощью Single Citation Matcher

Single Citation Matcher — это средство, позволяющее находить в PubMed отдельные статьи. С помощью **Single Citation Matcher** можно найти статью по любому из элементов библиографического описания — по заглавию, автору, названию журнала, и т.д. Даже если вам, к примеру,

известны только год издания и первая страница, на которой напечатана статья, у вас есть шанс найти ее.

Кликнув на надписи *Single Citation Matcher*, вы попадете на новый поисковый экран. Элементы библиографического описания, по которым вы хотите вести поиск, должны быть напечатаны в соответствующих поисковых окошках:

- **Journal** — название журнала (как и в журнальном браузере, может использоваться либо полное заглавие, либо аббревиатура, принятая в MEDLINE, например, *Am J Med*);
- **Date** — дата выпуска: год, месяц, число. Могут быть напечатаны любые элементы, например, 1998 или 1998/03 или 1998/03/06;
- **Volume** — номер тома журнала;
- **Issue** — номер выпуска журнала;
- **Page** — только 1-ая страница, с которой начинается опубликованная статья;
- **Author's last name and initials** — фамилия автора и инициалы (если известны), например, Johnson или Johnson PH;
- **Title words** — название статьи (полное или фрагмент).

Не обязательно вносить всю информацию; достаточно заполнить лишь несколько окошек. *Single Citation Matcher* найдет все статьи, отвечающие параметрам вашего поиска, например, статьи из всех журналов, напечатанные в 1999 году на странице 371.

NCBI Citation Matcher for Single Articles

PubMed Nucleotide Protein Genome Structure

About Entrez

Entrez PubMed
Overview
Help | FAQ
New/Noteworthy

PubMed Services
Journal Browser
MeSH Browser
Single Citation
Matcher

Enter information about the article you wish to find.

Journal:

Date:

Volume: Issue: First page:

Author's last name and initials (e.g., Smith BJ)

Title words:

Рис. 10.

5.2. Специальные поисковые средства

Под заголовком *PubMed Services* на левом поле главного экрана, помимо уже рассматривавшихся выше браузеров и *Single Citation Matcher*, вы можете найти еще несколько поисковых средств:

Batch Citation Matcher — поиск библиографических описаний в пакетном режиме. Предназначен, в первую очередь, для издателей.

Clinical Queries — вопросы в области клинических исследований. Позволяет специалистам-медикам находить статьи, главным фокусом которых является лечение, диагноз, этиология или прогноз заболевания.

LinkOut — краткая инструкция по использованию ссылок на дополнительные источники информации, доступные через Интернет (см. подробнее в разделе 4.7).

Cubby — "Кабби", средство, позволяющее сохранить и запомнить стратегию поиска и повторить этот поиск с любого компьютера.

Поскольку перечисленные средства предназначены, главным образом, для специалистов в области медицины, информационного поиска или

издательского дела, они не будут рассматриваться подробно в данной инструкции. Прочсть о правилах пользования этими средствами можно, обратившись к руководству по PubMed (**Tutorial**) или к разделу *Помощь по PubMed* (**Help/FAQ**).

6. Дополнительные ресурсы, связанные с PubMed (Related Resources)

В нижней части sidebar находятся ссылки на другие базы данных NLM, из которых наиболее интересными являются:

Clinical Trials — база данных клинических исследований, которая содержит информацию о новых методах лечения, находящихся в стадии исследования;

MEDLINEPlus — база данных, содержащая медицинские сведения из научно-популярной литературы, справочников, информационных листков и прочих материалов, предназначенных для широкой публики. Здесь можно найти информацию о различных болезнях, их симптомах и методах лечения, лекарствах, объяснения медицинских терминов, а также получить сведения об отдельных больницах и врачах. Чтобы получить доступ к **MEDLINEPlus**, нужно кликнуть на надписи *Consumer Health* (Здоровье населения).

Рис. 11.

С помощью ссылок, приведенных в данной секции, вы можете также заказать журнальные статьи через систему **Loansome Doc** (см. раздел 4.4); вести поиск одновременно в нескольких базах данных, используя систему **NLM Gateway**; просмотреть сообщения о результатах последних клинических исследований (**Clinical Alerts**); получить бесплатный доступ к базе данных **PubMed Central**, разработанной Национальным Центром Биотехнологической Информации и представляющей собой электронный архив с полным текстом статей из научных журналов по биологии.

Принципы поиска в этих базах данных сходны с PubMed.

ХОРОШО СФОРМУЛИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ВОПРОС: КЛЮЧ К РЕШЕНИЯМ, ОСНОВАННЫМ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

W.Scott Richardson, MD Mark C.Wilson Jim Nishikawa, MD Robert S.A.Hayward, MD, MPH

Рассмотрите следующие клинические ситуации:

Женщина 19 лет с острым синуситом верхней челюсти. Вы слышали что короткий 3-х дневный курс лечения антибиотиками лучше 10 дневного стандартного курса. Вас интересует, можете ли Вы использовать у нее короткий курс лечения

Женщине 44 лет, недавно был поставлен диагноз рака яичника, доставлена в приемное отделение с диспноэ и с дискомфортом в груди при вдохе. Вентиляционно - перфузивное сканирование трактуется как «неопределенное». Доктор в приемном отделении сомневается «можно ли исключить эмболию в данном случае».

69-ти летняя бывшая учительница возвращается на повторное обследование по поводу сердечной недостаточности с застойными явлениями, которое впервые проявилась месяц тому назад. После проведенного Вами обследования она спрашивает о прогнозе данной болезни.

Что объединяет описанные клинические состояния? Среди других особенностей, все они являются возможностями для применения лучших существующих доказательств или другими словами описанные клинические сценарии являются благоприятными обстоятельствами для использования доказательной медицины (1,2). Многие читатели *ACP journal club* уже анализируют и публикуют результаты своей ежедневной работы. Делая это, клиницисты используют свой опыт поиска для того чтобы находить опубликованные доказательства; они используют знания критической оценки для суждения о научной достоверности и клинической пригодности

этих данных; они используют клинические суждения для решения вместе со своими пациентами - как лучше внедрить доказательства в практику. Для того чтобы эти шаги были умелыми и эффективными, они должны начать с использования основного положения доказательной медицины: хорошо сформулированных клинических вопросов.

Что делает клинические вопросы быть хорошо сформулированными? Первое, вопрос должен непосредственно относиться к проблеме. Следующее, вопрос должен быть сформулирован таким образом, что облегчить поиск точного ответа. Для достижения этих целей, вопрос должен быть сфокусирован и четко сформулирован для всех 4 частей своей «анатомии» (3); 1) должен адресоваться пациенту или проблеме; 2) рассматривается вмешательство или воздействие 3) сравнение вмешательства или воздействия, когда уместно; 4) клинические исход. Например, для клинических сценариев, с которых мы начали, можно было сформулировать следующие вопросы: У совершеннолетнего пациента с острым челюстным синуситом, позволит ли 3-х дневный курс триметоприм-сульфаметоксозолом достичь такого же эффекта как 10-ти стандартный дневной курс с учетом побочных эффектов и затрат? - вопрос из терапии (4)

При сравнении с легочной ангиографией, насколько точно неопределенные результаты вентиляционно-перфузионного сканирования позволят исключать легочную эмболию у пациента с высокой пре тестовой вероятностью заболевания? - вопрос из диагностики (5).

Какова средняя выживаемость после начала заболевания у пациента с сердечной недостаточностью, и какие клинические особенности, если они существуют, определяют меньшую или большую вероятность выживания - вопрос прогнозирования (6).

Как часто клиницисты задают вопросы о своих пациентах? Исследователи подсчитали вопросы, задаваемые докторами в то время когда они практиковали. Число задаваемых вопросов колебалось широко - от 1 вопроса на каждые 15 пациентов при амбулаторном приеме, (7) , до 1 вопрос на 1-го

или 2-х пациентов в смешанных специализированных учреждениях (8,9) и больше 5-ти вопросов на пациента в клинической больнице (10).

Но могут ли клиницисты задавать фокусированные, 4-х компонентные вопросы? Мы полагаем что, как и многие клинические умения, эти навыки можно приобрести в течении определенного времени. Чтобы делать это хорошо, требуется Ваше понимание того, чего вы не знаете, умноженное на любопытство и готовность учиться. Знание того, как вопросы возникают, откуда они идут, как распознавать и связывать их между собой также помогут вам усовершенствовать ваши навыки.

Как возникают клинические вопросы? Во время встречи с пациентом, клиницист может испытывать дискомфорт при принятии решения ввиду недостатка знаний по этому вопросу. Обнаруживая «дефицит знаний» клиницисты могут реагировать по разному - некоторые эмоционально например, беспокойством или чувством вины, а некоторые познавательной постановкой вопросов и поиском ответов. Откуда возникают эти вопросы? Они могут возникнуть буквально на всем протяжении общения с пациентами. После нескольких лет опыта мы нашли, что большинство вопросов возникают в основном в 6 аспектах клинической работы:

1. Клинические доказательства: как собирать клинические доказательства должным образом и как их интерпретировать .
2. Диагностика: как выбирать и интерпретировать диагностический тест.
3. Прогноз: как предусмотреть для пациента подходящий курс
4. Терапия: как подобрать лечение, которое приносит больше пользы, чем вреда
5. Профилактика: как предотвращать и снижать риск возникновения болезни.
6. Обучение: как научить себя, пациента, и семью необходимым навыкам.

Как вы можете распознавать и сформулировать клинические вопросы? Несколько советов, которые мы считаем полезными. Первое, тщательно обращайтесь внимание на вопросы, которые возникают спонтанно. Также будьте внимательны к «вопросам за вопросом».

Следующее, постарайтесь задать ваш вопрос громко с 4 составными частями или запишите их. Если вы застряли, используйте ранее упомянутой список, чтобы определить где вы находитесь.

Что делать если возникает слишком много вопросов? Для пациентов у кого есть больше чем одна проблема, и с возможными вопросами о диагностике, о прогнозе, о терапии по каждой проблеме, ваши вопросы могут быть слишком многочисленными. В этом затруднительном положении, мы рекомендуем постараться сформулировать хороший вопрос, отбирая те, которые являются наиболее значительными для немедленного ответа. Если вы испытываете трудности, попробуйте эти последовательные вопросы: какой вопрос является гораздо важным для этого пациента в данное время? Что интересует меня в первую очередь? Какой вопрос поможет мне больше всего?

После нескольких упражнений вы сможете без труда найти ключ к клиническим вопросам и хорошо их формулировать.

КОНТРОЛЬНЫЙ ВОПРОСНИК ПО СИСТЕМАТИЧЕСКИМ ОБЗОРАМ

Являются ли результаты обзора заслуживающими доверия ?

Скрининговые вопросы	
<p>1. Четко ли сформулирован клинический вопрос?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>изучаемому населению</i> ▪ <i>вмешательству</i> ▪ <i>исходу</i> 	<p>Да Не могу сказать Нет</p>
<p>2. Использовались ли четкие критерии по которым в обзор включались исследования ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Отвечают ли вопросу обзора</i> • <i>Имеют соответствующий дизайн исследования</i> 	<p>Да Не могу сказать Нет</p>
Стоит ли продолжать?	
Детальные вопросы	
<p>3. Пытались ли исследователи выявить все соответствующие исследования ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Какие библиографические базы использовались</u> • <i>Прослежены ли ссылки</i> • <i>были ли персональные контакты с экспертами</i> • <i>искали ли исследователи неопубликованные исследования</i> • <i>рассматривались ли не англоязычные статьи</i> 	<p>Да Не могу сказать Нет</p>
<p>4. Была ли произведена оценка качества включенных</p>	<p>Да</p>

<p>исследований?</p> <p>– использовалась ли ясная, предварительно определенная стратегия для определения включения исследований</p> <ul style="list-style-type: none"> • 	<p>Не могу сказать</p> <p>Нет</p>
<p>5. Если результаты исследований были объединены, было ли это обосновано ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Были ли показаны результаты всех включенных исследований ? ▪ были ли результаты схожими от исследования к исследованию ▪ обсуждены причины, по которым были возможны изменения результаты исследований разнятся 	<p>Да</p> <p>Не могу сказать</p> <p>Нет</p>
<p>6. Как представлены результаты и каков главный итог</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ как выражены результаты (e.g. отношение шансов, сравнительный риск) • насколько выражена величина эффекта и насколько она значима ▪ – как бы вы выразили результат обзора в одном предложении 	<p>Да</p> <p>Не могу сказать</p> <p>Нет</p>
<p>7. Насколько точны результаты?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отмечен ли доверительный интервал. Будет ли Ваше решение об использовании описанного вмешательства одинаковым при верхней и нижней границе доверительного интервала? • Дано ли P значение если не дан доверительный 	<p>Да</p> <p>Не могу сказать</p> <p>Нет</p>

<i>интервал</i>	
<p>8. Могут ли быть результаты использованы в местных условиях?</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>население изучаемое в обзоре может быть отличным от вашего что может дать различные результаты</i> • <i>ваши условия могут резко отличаться от представленного в обзоре</i> • <i>можете ли провести такое же вмешательство в вашем учреждении</i> 	<p>Да Не могу сказать Нет</p>
Помогут ли результаты при лечении моих пациентов?	
<p>9. Рассмотрены ли все важные исходы ?</p> <p><i>С точки зрения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>индивидуумов</i> • <i>политиков и профессионалов</i> • <i>семьи, общества</i> 	<p>Да Не могу сказать Нет</p>
<p>10. Должна ли быть изменена политика или практика в результате доказательств данных в обзоре?</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Перевешивают ли преимущества вредность и затраты?</i> • <i>если данный вопрос не затронут в обзоре что вы</i> 	<p>Да Не могу сказать Нет</p>

думаете по этому поводу	
-------------------------	--

В.В. Власов

Как читать медицинские статьи: часть 1. Общий алгоритм оценки статьи

Хорошо известно, что наиболее важные для специалистов публикации — это статьи в журналах, однако не все отдают себе отчет, почему. Основные аргументы в пользу чтения журналов приведены в табл. 1. Некоторые из них могут показаться Вам несерьезными, но все они имеют смысл [\[1\]](#).

Таблица

1.

Медицинские журналы нужно читать для того, чтобы:

-
1. Быть в курсе событий в своей профессиональной области
 2. Знать, как работают с больными опытные специалисты
 3. Знать, как использовать диагностические методы
 4. Знать клинические особенности и течение заболеваний
 5. Понимать этиологию и патогенез болезней
 6. Отличать полезное лечение от бесполезного и вредного вмешательства
 7. Разбираться в сообщениях о необходимости, полезности, выгоды и экономичности методов лечения и профилактики
 8. Производить впечатление на других
-

Чтение журналов позволяет Вам быть в курсе новостей медицинского сообщества. К сожалению, в нашей стране даже журналы, издаваемые

врачебными обществами, плохо освещают их жизнь. Видимо, это сохранилось по инерции от времени, когда общества были не столько профессиональными, сколько научными. Социальная жизнь профессионального общества, вопросы сертификации специалистов столь же важны, как и научные достижения его членов.

Журналы — зеркало медицинской практики, в котором отражаются самые передовые приемы деятельности. Подобно тому как наблюдая работу хорошего консультанта, врач учится его подходам, способам решения проблем, точно так же, читая журналы, он отмечает для себя методы лечения и диагностики, которым отдают предпочтение специалисты. Изучая мнения авторов, Вы можете оценить их доводы.

Число журналов очень велико, статьи в них разнородны и иногда представляются интересными разве что самому автору. Поэтому чтение журналов не может быть сплошным — для этого не хватит никаких сил. Следовательно, для поиска нужных статей необходима стратегия. Вот одна из возможных.

1. Приоритет надо отдавать чтению оригинальных статей о выполненных исследованиях, поскольку только они сообщают важные детали и помогают использовать новые знания в Вашей практике.
2. Чтение можно ограничить статьями, имеющими непосредственное отношение к Вашей практике или исследованиям.
3. Самый скучный для неопытного читателя раздел — методы исследования — нужно читать в первую очередь и наиболее внимательно, чтобы сразу отбросить статьи, не отвечающие стандартам качества и потому бесполезные для Вас.

Коллектив канадских авторов, сформулировавших стратегию рационального чтения медицинской литературы, выразил типичную точку зрения современных американцев [\[2\]](#). По данным опросов, американские врачи

читают журналы 2-5 часов в неделю. Они имеют выбор между множеством журналов, среди которых не представляет труда выделить соответствующие интересам. Врач получает по подписке в среднем 12 изданий в неделю (платных и бесплатных) [2]. Российские ученые-врачи читают примерно столько же — 38% по 3-5 часов и 37% — более 5 часов в неделю [3]. Однако в нашей стране круг доступных журналов сейчас невелик, поэтому вряд ли удастся отделить те, которые соответствуют Вашим интересам по основной специальности, да еще в нужном аспекте (клиническом, физиологическом). Кроме того, многие врачи не захотят изначально ограничивать чтение только своей клинической специальностью, подобно тому как люди считают неприемлемым сужать свое знакомство с художественной литературой. Таким образом, степень целенаправленности чтения каждый определяет индивидуально. Но если при этом вовсе не производить отбор изучаемых статей, то чтение потребует большого напряжения и потеряет систематичность — отдельные номера нужного журнала Вы пропустите или прочитаете с большим опозданием.

Приступая к чтению журнала (сборника, книги), помните, что лично для Вас существует немного статей, одновременно интересных и достойных чтения. Открыв статью, действуйте в соответствии с алгоритмом, приведенном на [рис. 1](#). В его основе лежит просто здравый смысл.

Очевидно, следует начать с *заглавия*. Считается, что хорошо составленное заглавие содержит суть статьи. Если заглавие вызвало интерес, смотрите список авторов.

Изредка в *списке авторов* Вы увидите фамилию знакомого и это определит внимание к статье. Чаще имена авторов лишь ассоциируются с другими публикациями и на основе прошлого опыта можно решить, стоит ли читать статью. Во многих случаях имена неизвестны. Значит, надо идти дальше, *читать реферат*.

Реферат несет дополнительную информацию, но не переоценивайте его. В нем нужно искать лишь описание типа исследования и краткую формулировку результатов. Полезны ли они, интересны ли Вам? В журналах, где рефератов не печатают (или делают это плохо), следует смотреть конец статьи — нет ли там *заключения, выводов*? Они могут пояснить содержание и в этом смысле заменить реферат.

Из *заглавия, реферата, выводов* у Вас уже должно сложиться впечатление о том, где и как (на каких пациентах, в какой клинике или в популяции) проведено исследование. Оно может быть вполне добротным, но подчас обследуемые существенно отличаются от Ваших больных. Если, например, Вы работаете в поликлинике или в кардиологическом отделении обычной больницы, а публикация посвящена больным гипертонией, которые безуспешно лечились консервативно и направлены в специализированный нефрологический центр, то у них, естественно, гораздо чаще, чем у Ваших больных, неэффективно медикаментозное лечение, чаще обнаруживаются заболевания почек, чаще требуется хирургическое лечение. Переносить результаты такого исследования на Вашу практику следует крайне осторожно.

Если Вы решили читать дальше, то наступил черед раздела *Методы исследования*. Он включает целый ряд аспектов организации и проведения исследования. *Методы* не стоит сразу изучать детально. В зависимости от содержания статьи и Вашей цели, найдите с помощью алгоритма оценки ответы на главные, ключевые вопросы, вынесенные на рис. 1. Только получив на них утвердительный ответ, приступайте к более детальному чтению. Отрицательные ответы означают, что статья не соответствует основному критерию качества и ее незачем читать.

Для разрешения научно-клинических задач применяют различные варианты организации исследования, специальным образом подбирая контрольные

группы, распределяя между пациентами изучаемые виды лечения, планируя повторные, иногда многократные обследования. Совокупность таких деталей, особенностей принято называть *структурой исследования*.

Классическое научное исследование строится так, чтобы устранить влияние всех случайных (посторонних) факторов, уравнивать все возможные особенности обследуемых, кроме одного, изучаемого фактора. Тогда можно предположить, что разница между обследованными людьми вызвана именно этим фактором. Например, если две одинаковые группы пациентов получают разное лечение и отличаются по исходам, то можно предположить, что различие связано с лечением. Этот подход к научным исследованиям и публикациям оформился в XVII веке. В современной биологической и медицинской литературе встречается множество разнообразных структур исследования (табл. 2).

Таблица **2.**
Основные варианты структуры исследования.
По [\[9 — 11\]](#), с изменениями

Поперечные (одномоментные) исследования

Описания

- Спектра проявлений болезни
- Диагноза/стадии болезни
- Нормальных вариаций
- Тяжести болезни

Аналитические(эксплораторные)

Наблюдательные

Описания случаев

Продольные исследования

Перспективные

- Наблюдательные
 - Естественного развития, прогноза
 - Причинных факторов и заболеваемости
 - Неконтролируемого вмешательства
 - С преднамеренным вмешательством
 - Нормальных вариаций
 - Тяжести болезни
 - Параллельные
 - Последовательные
 - Перекрестные
 - С самоконтролем
 - С внешним контролем
 - Ретроспективные* (исследования типа “случай-контроль”)
 - С преднамеренным вмешательством
 - Наблюдательные
 - Псевдоперспективные
-

Поперечными, или одномоментными (cross-sectional) называют исследования, в которых обследование каждого пациента выполняется однократно. В результате можно описать картину болезни у одного пациента или у группы, уточнить симптоматику, связать отдельные симптомы с основным диагнозом и тяжестью болезни, т.е. решить множество важных вопросов. Эти исследования применяются очень широко. В простейшем случае — это описание заболевания, но не в его развитии, а в совокупности вариантов, тяжести течения. В более сложном случае — это исследование

связи некоторых признаков с вариантом течения заболевания (аналитическое).

Чисто поперечные исследования встречаются редко, поскольку врачи стремятся в пределах возможного выстроить временные ряды явлений, стадий заболевания. К сожалению, такие реконструкции развития болезни, исходящие из краткого наблюдения отдельных случаев болезни, не всегда корректны. Главная причина ошибок — построение причинно-следственных отношений на основе впечатлений, соотнесения случаев. В результате представления о стадиях болезни могут в действительности отражать не стадии, а варианты течения [\[4\]](#).

В прошлые века наблюдение за развитием болезней было основным методом их изучения. Этот метод позволял получить верные представления о скоротечных инфекционных заболеваниях. В XX веке основным объектом медицинских исследований становятся неинфекционные и хронические болезни. Длительность их течения сравнима с длительностью творческой жизни врача. Поэтому простое наблюдение за совокупностью больных может легко привести к ошибке. Главное средство против ошибок — организация продольных исследований.

Продольными (longitudinal, лонгитудинальными) называют исследования с выделением группы людей, за которыми в течение некоторого времени наблюдают и повторно (хотя бы один раз) оценивают их состояние. Длительность наблюдения не обязательно должна быть большой. Для наблюдения естественного развития острого респираторного заболевания достаточно 10 дней. В известном продольном исследовании, доказавшем тератогенные последствия краснухи, достаточным было наблюдение в течение 9 месяцев.

Если группа больных специально формируется и целенаправленно отслеживается, то исследование называют *проспективным (prospective)*.

Наиболее сложны *популяционные проспективные (когортные)* исследования. Для них выбирается и затем отслеживается большая выборка из популяции. В ходе наблюдения фиксируются изменения, обычно — возникновение новых заболеваний, их развитие и осложнения (*исследования естественного развития заболеваний*). Эти заболевания соотносятся с предшествовавшими им исходными особенностями изучаемых людей. Такие работы называют *исследованиями причинных факторов*. Примером могут служить популяционные исследования, выясняющие, как заболеваемость ишемической болезнью сердца зависит от концентрации холестерина в крови и артериального давления.

Проспективные исследования — самые продуктивные и доказательные. Они не исключают всех возможных ошибок, но ближе всего подводят к пониманию причинно-следственных отношений. Главная особенность таких работ — полная определенность наблюдаемой группы, выявляемых состояний, методов обследования и прочих деталей до начала исследования. Это позволяет контролировать возможные систематические ошибки (предвзятость) при анализе результатов. Принципы организации проспективных исследований детально описаны [5] и непрерывно совершенствуются. Проспективные исследования относятся к самым дорогостоящим.

Проспективные исследования могут сочетаться с *преднамеренным вмешательством* в естественный ход событий. Таковы многие испытания средств лечения и профилактики. Варианты их проведения — параллельное исследование двух групп, последовательное применение испытуемого лечения и контрольного (перекрестно или с самоконтролем), использование в качестве контроля чужой, внешней группы пациентов.

Продольное исследование может быть выполнено с помощью анализа данных в историях болезни или иных документах. Это называется

ретроспективным сбором данных. Например, по архивным данным выделяют группу лиц, прошедших в клинике некоторое обследование 10 лет назад, и выясняют их состояние на сегодняшний день. Качество результатов будет высоким, если удастся найти и оценить подавляющее большинство пациентов. Очевидный недостаток — невозможность изменить методику первичного обследования, подбор групп и прочее; достоинство — оперативность и дешевизна. Важно, что такое исследование проспективно по логике анализа данных.

Продольное исследование может быть *ретроспективным*. Это означает, что изучаемая группа больных выделяется в конечный момент — в период выявления и лечения. Одновременно определяется контрольная группа. Ретроспективно, в прошлом, можно отметить у больных какой-то общий фактор, например, курение, использование краски для волос или ультрафиолетовых ламп для загара. Если в контрольной группе этот фактор в прошлом встречался реже, то можно предположить, что заболевание связано с ним. Такая организация соответствует *исследованию типа "случай-контроль"* (ИСК, *case-control studies*). Этот вид исследования очень распространен с середины 50-х годов. По существу ИСК — современная форма научного осмысления обычной медицинской практики.

К сожалению, никогда нет уверенности, что наблюдаемая в ИСК группа отражает общие для всех таких больных характеристики, а сведения о прошлом никогда не бывают абсолютно надежными. Поэтому результаты ИСК обычно не рассматриваются как исчерпывающе доказательные. Тем не менее, поскольку такая организация исследований относительно дешева и проста, а для редких заболеваний единственно возможна (нельзя проспективно отследить настолько большую группу лиц, чтобы в ней развилось достаточное для исследования число случаев заболевания), постольку метод ИСК весьма популярен при исследовании хронических

заболеваний. Методология ИСК детально разработана и непрерывно совершенствуется [6].

Для каждой структуры исследования сегодня сформировались требования к его подготовке, специфические стандарты качества, обработки и представления данных. Внимательный читатель должен уяснить структуру описываемого исследования сразу, как только начинает знакомиться со статьей. От структуры исследования зависит главное — доказательность его результатов.

Следующая статья будет посвящена анализу статей, содержащих результаты исследования диагностических методов.

Вслед за А. Feinstein [7] и S.J.W. Evans [8] призываю Вас, читатель, критически относиться к тому, что Вы видите в статьях и обращать внимание коллег на случаи недоброкачественных, ошибочных, поверхностных публикаций. Об этом надо писать в редакции журналов. Мы, каждый из читателей, уполномочены на это своим образованием, профессией; наш критический подход к научным данным — основная движущая сила прогресса в нашей профессиональной области.

Дж.Ф.

Стейнер

Как сделать язык статистики понятным для больного при обсуждении вопросов дальнейшего лечения

Translated, with permission of the ACP—ASIM, from: Steiner J.F. Talking about treatment: The language of populations and the language of individuals. Ann Intern Med 1999;130:618—22.

В последнее время об эффективности тех или иных методов лечения все чаще судят по результатам рандомизированных контролируемых испытаний

(РКИ). Эти испытания отличаются тщательно спланированной организацией, позволяющей свести к минимуму вероятность возникновения систематических ошибок и равномерно распределить по группам больных с известными (или неизвестными) характеристиками, способными повлиять на достоверность результатов исследования [1]. Используемые для представления данных РКИ количественные показатели снижения риска вычисляются на основании характеристик всех участников испытания. Чтобы применить результаты РКИ на практике, врач должен разъяснить понятия и методы, которые используются в популяционной статистике, конкретному больному, принимающему решение о выборе того или иного способа лечения. Возникающие при этом проблемы можно проиллюстрировать на следующем примере.

Предположим, что вы лечите 74-летнего мужчину с артериальным давлением около 175/85 мм рт. ст. Кроме артериальной гипертензии он страдает сахарным диабетом II типа и принимает пероральные гипогликемические препараты. Результаты РКИ SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [2] позволяют предположить, что в данном случае прием гипотензивных средств приведет к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (см. таблицу). "Какую пользу принесет мне лечение?" — спрашивает больной.

Не так-то просто дать исчерпывающий ответ на, казалось бы, простой вопрос больного. Во-первых, при анализе результатов РКИ учитываются не все индивидуальные характеристики больных, которые могут повлиять на эффективность лечения [3]. Во-вторых, и врачи, и больные не всегда понимают смысл таких количественных показателей, как риск и снижение риска [4, 5]. И наконец, результаты исследований эффективности лечения могут быть по-разному представлены и, следовательно, по-разному интерпретированы врачом и больным [6].

При сахарном диабете увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому в рассматриваемом случае гипотензивная терапия может принести большую пользу. В испытании SHEP, как и во многих других РКИ, участвовали больные с дополнительными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: курением (13%), сахарным диабетом (10%), инфарктом миокарда в анамнезе (5%) [2]. Вместе с тем результаты испытания представляют собой среднюю оценку эффективности лечения в популяции, из которой отобраны участники испытания, а не в подгруппе больных сахарным диабетом.

Представление результатов рандомизированных контролируемых испытаний

В РКИ снижение риска, характеризующее эффективность лечения (снижение абсолютного риска — $САР$, и снижение относительного риска — $СОР$), вычисляют по двум параметрам: доле больных из группы контроля и доле больных из группы лечения, у которых наблюдался определенный неблагоприятный клинический исход (частота исходов в группе контроля — $ЧИК$, и частота исходов в группе лечения — $ЧИЛ$). Формулы расчета приведены на с. 4.

Вычисление $СОР$ — стандартный способ представления результатов РКИ. Используя значения $СОР$, полученные в испытании SHEP, вы можете так объяснить своему больному снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений: "Если вы будете принимать препараты, снижающие артериальное давление в течение 5 лет, то риск развития инсульта и осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) снизится на 30%". Поскольку и в числителе, и в знаменателе формулы для расчета $СОР$ фигурирует частота развития определенного неблагоприятного исхода, $СОР$ определяется соотношением $ЧИК$ и $ЧИЛ$, а не абсолютными значениями этих показателей [3]. Поэтому неблагоприятные исходы с разной

распространенностью могут характеризоваться одинаковым значением СОР. Так, СОР развития всех сердечно-сосудистых осложнений в испытании SHER практически не отличается от СОР развития смертельного инсульта (30 и 29% соответственно), но осложнения первого типа встречались значительно чаще — 12,2 и 0,4% соответственно (см. таблицу). A. Lauracis et al. [7] предложили учитывать в процессе принятия решений, касающихся лечения, величину, обратную СОР — 1/(ЧИК-ЧИЛ), и назвали этот показатель "число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить развитие одного неблагоприятного исхода" (ЧБНЛ). По данным испытания SHER, ЧБНЛ для профилактики одного сердечно-сосудистого осложнения равнялось 19, т.е. было приблизительно в 30 раз меньше аналогичного показателя для смертельного инсульта (см. таблицу). Вы можете так объяснить значение ЧБНЛ своему больному: "Чтобы предотвратить один инсульт или осложнение ИБС, необходимо лечить артериальную гипертонию у 19 больных в течение 5 лет". Вычисление ЧБНЛ стало стандартным методом представления результатов РКИ в журнале "ACP Journal Club" [8].

Таблица. Результаты испытания SHER: показатели, характеризующие эффективность лечения

Исход	ЧИК, %	ЧИЛ, %	ОР, %	СОР, %	САР, %	ЧБНЛ
Смерть от всех причин	10,2	9,0	0,88	12	1,2	83
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	4,7	3,8	0,81	19	0,9	111
Смерть от инсульта	0,59	0,42	0,71	29	0,17	588
Смертельный и несмертельный инсульт	6,9	4,5	0,65	35	2,4	42
Сердечно-сосудистые осложнения	17,5	12,2	0,70	30	5,3	19

Примечание. ОР — относительный риск, СОР — снижение относительного риска, САР — снижение абсолютного риска, ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить развитие одного неблагоприятного исхода. Формулы расчета ОР, СОР, САР и ЧБНЛ см. на с. 4.

Адрес для корреспонденции: J.F. Steiner, MD, MPH, University of Colorado Health Sciences Center, Box B-180, 4200 East Ninth Avenue, Denver, CO 80262, USA.

Интерпретация результатов рандомизированных контролируемых испытаний

Применение таких показателей, как СОР и ЧБНЛ по-разному влияет на принятие решений, касающихся терапии. ЧБНЛ однозначно характеризует эффективность лечения в определенной популяции больных (какое число больных и в течение какого времени должны получать лечение для того, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход). Несмотря на то что СОР тоже характеризует популяцию в целом, оно воспринимается как показатель эффективности лечения у конкретного больного, означающий быстрое достижение значительного успеха. Когда врачам [9—12] и больным [13, 14] предложили принять гипотетическое решение о выборе того или иного способа лечения, оказалось, что они отдают предпочтение методикам, эффективность которых представлена в виде СОР. При опросе 235 врачей [9] 49% из них предпочли гипохолестеринемический препарат, при лечении которым СОР составило 24%, препарату, при лечении которым СОР составляет 0,4%, хотя речь шла об одном и том же лекарственном средстве (по данным испытания Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial [15]). При опросе больных, в котором использовались результаты испытания Helsinki Heart Study [16], 88% из них отметили, что согласились бы принимать препарат, обеспечивающий СОР развития приступов стенокардии на 34%. Число желающих снизилось до 31%, когда эффективность того же самого средства была представлена в виде ЧБНЛ=71 (для предотвращения одного приступа стенокардии необходимо лечить 71 больного в течение 5 лет) [14]. На примере таких гипотетических решений видно, что врачи и больные более благосклонно относятся к тем методам лечения, эффективность которых представлена в виде статистических показателей, характеризующих индивидуальный, а не популяционный риск.

Обсуждению риска в реальных условиях медицинской практики посвящено мало исследований. Аудиозаписи, сделанные в кабинетах врачей первичной медицинской помощи, показали, что лишь 26% врачей затрагивают в беседе с больным вопросы, связанные с риском [17]. Количественные показатели

(например, COP) упоминались только в 3,4% таких бесед. Большинство врачей утверждали, что в случае отказа от предложенного лечения неблагоприятный исход неминуем (ЧИК=1) [17]. Несмотря на малый объем, эта информация вполне соответствует данным описанных выше исследований [9—14] и свидетельствует о том, что при обсуждении с больным пользы того или иного лечения врачи могут умышленно или неумышленно представлять результаты РКИ в таком виде, чтобы направлять процесс принятия больным решения в желаемое русло.

От групп к подгруппам

В нашем примере эффективность гипотензивной терапии можно было бы предсказать более точно, если бы в испытании SHEP были рассчитаны соответствующие показатели для подгруппы больных сахарным диабетом. Достоверный анализ эффективности лечения в подгруппах подразумевает предварительное выделение подгруппы по статистически значимым отличиям с последующим сравнением клинических исходов у тех, кто получал, и тех, кто не получал изучаемый препарат в исследуемой подгруппе [18]. Если анализ данных в подгруппах запланирован заранее, проводится с использованием общепринятых статистических методов и подгруппы достаточно велики, он может дать ценную информацию для принятия клинических решений [19, 20]. Первоначально в цели испытания SHEP не входило изучение эффективности гипотензивной терапии у больных сахарным диабетом [2], однако анализ результатов этого испытания показал, что у таких больных прием гипотензивных препаратов приводит к снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений с 31,5% (группа плацебо) до 21,4% (группа гипотензивной терапии) [21]. Применив формулы, приведенные на с. 4, можно убедиться, что это соответствует COP=32% и ЧБНЛ=10. Как и следовало ожидать, при артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом риск развития осложнений выше, а эффект гипотензивной терапии заметнее. Исходя из этого, вы можете сказать своему

больному: "Чтобы предотвратить один инсульт или одно осложнение ИБС, гипотензивные препараты должны принимать в течение 5 лет 19 среднестатистических больных с артериальной гипертонией и лишь 9—10 больных с сопутствующим сахарным диабетом".

Подобным образом можно учесть влияние других индивидуальных факторов риска и скорректировать среднюю оценку эффективности лечения, полученную в испытании SHEP. Подробное обсуждение этой методики, называемой байесовским анализом, можно найти в других источниках [22, 23]. У перегруженного работой врача не всегда существует возможность ссылаться на результаты РКИ или искать дополнительную информацию для расчета эффективности лечения в подгруппах больных с определенными факторами риска. Сейчас разрабатываются компьютерные системы, облегчающие процесс принятия клинических решений в реальном времени [24].

Недостаточная статистическая мощность исследования ограничивает применение к конкретному больному результатов анализа данных в подгруппах. Чтобы получить точную оценку среднего эффекта лечения, в РКИ рассчитывают необходимый для этого размер выборки. Тем не менее расчетные величины СОР и ЧБНЛ отличаются от истинных. Эту неопределенность можно представить в виде доверительного интервала (ДИ), в пределах которого находится истинное значение эффективности терапии [25]. Поэтому СОР и ЧБНЛ представляют в виде точечных оценок в сочетании с ДИ. При анализе данных в подгруппах увеличивается степень неопределенности полученных результатов, так как по мере уменьшения размеров выборки ДИ увеличивается. В маленьких подгруппах ДИ увеличивается настолько, что оценка эффективности лечения становится слишком неточной, чтобы ее можно было применять в клинической практике. В нашем примере при проведении анализа в подгруппах можно учитывать не только наличие сахарного диабета, но также пол, возраст,

исходное систолическое артериальное давление и исходные изменения на электрокардиограмме. Однако количество участников испытания SHER, которые могут быть объединены в подгруппу по этим показателям, скорее всего будет недостаточным для получения достоверной оценки эффективности лечения.

Значение ЧБНЛ=1 гарантирует, что лечение принесет пользу конкретному больному, независимо от методов оценки эффективности терапии. Но такой результат возможен только в том случае, когда у всех больных из группы контроля наблюдался неблагоприятный (ЧИК=1), а у всех больных из группы вмешательства — благоприятный (ЧИЛ=0) исход, так как $ЧБНЛ=1/(ЧИК-ЧИЛ)$. Иными словами, частота развития неблагоприятных исходов, как и эффективность лечения, должны составлять 100%. Заболеваний, удовлетворяющих такому условию, немного, а гарантированно эффективных методов лечения вообще не существует. Недавно проведенный обзор показал, что минимальное ЧБНЛ=1,1 [26]. Таким образом, ЧБНЛ не позволяет гарантировать конкретному больному, что его лечение окажется эффективным. Иногда индивидуальную оценку эффективности лечения удается получить при проведении исследования по схеме "n-of-1" (поочередное включение одних и тех же больных в группу контроля и в группу вмешательства) [27—29]. В таких РКИ исходное распределение больных по группам меняется в случайном порядке через определенные интервалы времени (курсы лечения). При этом используется двойной слепой метод, а больные регистрируют результаты каждого курса в дневнике. После того как принадлежность участников испытания к той или иной группе станет известной, врач и больной могут сравнить клинические исходы, которые наблюдались после курсов изучаемого вмешательства и курсов плацебо. Такой метод используют при изучении обратимых клинических исходов, наблюдающихся при хронических стабильных состояниях, например болевого синдрома или одышки [27], но его применение

недопустимо при изучении таких заболеваний, как артериальная гипертония, осложнения которой развиваются редко, имеют фатальные последствия, а наблюдение за ними должно быть длительным.

Применить результаты РКИ к конкретному больному с достаточной долей уверенности удается редко. Анализ в подгруппах помогает скорректировать среднестатистические показатели эффективности, но при учете всех факторов риска, имеющих у данного больного, малые размеры подгруппы могут снизить точность анализа и помешать применению его результатов на практике. ЧБНЛ может равняться 1 только в том случае, если в РКИ контрольное и экспериментальное вмешательство чередуются у одних и тех же больных. Таким образом, статистические показатели, характеризующие популяционный риск, позволяют лучше информировать больных о последствиях лечения, но не в состоянии предоставить всю информацию, необходимую для принятия решения.

От подгрупп к отдельным больным

Назначая гипотензивную терапию, вы стремитесь, чтобы лечение было эффективным у конкретного больного артериальной гипертонией. В то же время такой показатель, как ЧБНЛ, позволяет заключить, что польза лечения реализуется лишь в масштабах популяции. Нельзя знать заранее, поможет ли лечение предотвратить инсульт в отдельно взятом случае. Если через несколько лет больной обратится к вам за советом, стоит ли ему продолжать прием гипотензивных препаратов, вы не сможете сказать, что именно они защитили его от осложнений, которые обязательно развились бы в отсутствие лечения. Нельзя утверждать, что тщательное соблюдение схемы лечения принесет ощутимую пользу, а нежелание соблюдать ее приведет к неблагоприятным последствиям. С абсолютной уверенностью можно сказать лишь то, что на основании наиболее достоверных научных данных вы сделали все возможное для предотвращения неблагоприятного исхода.

На какой показатель опираться при выборе лечения — СОР или ЧБНЛ? Оба они рассчитываются на основе ЧИК и ЧИЛ и поэтому оба точно отражают результаты РКИ. Врач обязан говорить своему пациенту правду, но какую? Если мы хотим наиболее полно информировать больных об эффективности лечения, следует прибегнуть к языку популяционной статистики. Но раз польза лечения реализуется в масштабах популяции, каждый конкретный больной должен принимать решение о выборе лечения и ежедневно следовать ему. Много ли найдется людей, которые настолько озабочены здоровьем популяции, что будут годами регулярно принимать препарат, зная о его ограниченной эффективности даже в идеальных условиях? Пока неизвестно, каким образом можно убедить всех больных придерживаться схемы лечения.

Врачи должны освоить оба языка — и язык популяционной статистики, и язык общения с конкретным больным [30]. Врач, свободно владеющий этими языками, всегда помнит, что он предлагает больным не панацею, а выбор; именно больной решает, принимать ему препарат или нет. Такой врач предупредит больного о том, что любой выбор не гарантирует благоприятного и не означает неблагоприятного исхода. Врачи никогда не хотели признаваться в своих сомнениях и, тем более, делиться ими с больными [31—33]. Но скрывать неуверенность — значит, утаивать правду, ограничивать больного в выборе, даже если этот выбор состоит в отказе от лечения [34]. Разумнее поделиться своими сомнениями с больными, ведь мало кто из них верит в волшебную пилюлю и всемогущих врачей [33]. Вместо того чтобы изображать непоколебимую уверенность, мы должны стремиться как можно лучше лечить конкретных больных, независимо от их выбора и исхода заболевания [35].

Научившись оперировать статистическими показателями, характеризующими как популяционный, так и индивидуальный риск, вы можете сказать своему больному: "Если 10 человек с такими же

заболеваниями, как у вас, будут принимать этот препарат в течение 5 лет, один из них избежит развития инсульта или осложнения ИБС. Я не могу быть абсолютно уверен, что этим счастливымчиком будете вы, но я рекомендую вам согласиться на лечение, поскольку у вас высок риск развития подобных осложнений. Тогда мы оба будем знать, что, по крайней мере, сделали все от нас зависящее. Но даже если вы откажетесь применять этот препарат, я останусь вашим врачом и буду вас лечить". Только так можно уравновесить ЧБНЛ другим показателем — числом больных, которым необходимо сострадать, а он всегда равен единице.

ТАБЛИЦА ОЦЕНКИ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая область

Ключевые слова

Ссылки

Аспекты	Критерии
дизайн	<ol style="list-style-type: none"> 1. Количество субъектов 2. Возраст, пол, национальность и другие факторы риска 3. Критерии включения и исключения 4. Вероятность 5. Метод рандомизации 6. Вмешательство 7. Слепой метод 8. Продолжительность наблюдения 9. Полнота наблюдений
достоверность	<ol style="list-style-type: none"> 10. Направлено ли исследование на решение соответствующего и четко сформулированного вопроса? 11. Был ли отбор для групп лечения рандомизированным? 12. Были ли основная и контрольная группы идентичны в начале исследования? 13. Использовался ли адекватный метод сокрытия? 14. Использовался ли “слепой” метод по отношению к субъектам и исследователям при распределении лечения? 15. Измерены ли значимые результаты стандартным

	<p>достоверным и надежным способом?</p> <p>16. Было ли лечение одинаковым для всех групп, кроме исследуемой?</p> <p>17. Какой процент лиц или групп, рекрутируемых в исследование включен в анализ?</p> <p>18. Был ли проведен анализ в соответствии с намерением применения вмешательства?</p> <p>19. Получены ли одинаковые результаты между различными исследовательскими центрами? (вопрос только для многоцентровых исследований)</p> <p>20. Резюме</p>
результаты	<p>21. Количественные результаты (т.е. Частота новых случаев/1000)</p> <p>22. Относительный риск и 95% доверительный интервал</p> <p>23. Снижение абсолютного риска</p> <p>24. Число больных, которых необходимо лечить, 95% доверительный интервал и период времени</p> <p>25. Величина p (если возможно – точное значение)</p> <p>26. Включение неблагоприятных исходов</p>
заключение авторов	
резюме рецензентов	

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

<i>95% confidence interval</i>	- 95%-й доверительный интервал
<i>absolute risk</i>	- абсолютный риск
<i>adjusted odds ratio</i>	- скорректированное отношение шансов
<i>adjusted rates</i>	- скорректированные/стандартизированные показатели
<i>adjusted relative risk</i>	- скорректированный относительный риск
<i>adjustment (standardization)</i>	- корректирование (стандартизация)
<i>age-specific rates</i>	- возрастные показатели
<i>all-cause mortality rate</i>	- смертность от всех причин
<i>alternative hypothesis</i>	- альтернативная гипотеза
<i>ambidirectional study</i>	- исследование в обоих направлениях (ретроспективном и проспективном)
<i>Analytic Studies</i>	- Аналитические исследования
<i>anecdotal evidence</i>	- единичный случай наблюдения; отдельные примеры, неофициальные данные, неподтверждённые сведения, многочисленные факты / множество отдельных примеров, которые свидетельствуют
<i>association</i>	- связь
<i>at risk</i>	- в группе риска
<i>attack rate</i>	- показатель пораженности
<i>attributable proportion</i>	- доля атрибутивного риска
<i>attributable risk</i>	- добавочный/атрибутивный риск
<i>attributable risk percent</i>	- процент добавочного риска (доля

<i>(the attributable proportion)</i>	атрибутивного риска)
<i>autopsy rate</i>	- показатель аутопсии
<i>average duration of disease</i>	- средняя продолжительность заболевания
<i>Bias</i>	- Систематическая ошибка (предвзятость)
<i>biologic credibility</i>	- биологическая достоверность
<i>birth defect rate</i>	- показатель врожденных пороков/дефектов
<i>blinding</i>	- слепой метод
<i>Case Fatality Rate</i>	- Показатель летальности
<i>Case Report</i>	- Сообщение случая
<i>Case Series</i>	- исследование серии случаев
<i>case-control studies</i>	- исследование методом случай-контроль
<i>case-fatality rate</i>	- показатель летальности
<i>categorical variables</i>	- категориальные переменные
<i>Category-Specific Rates</i>	- Показатели с учетом категорий
<i>causality</i>	- причинная обусловленность
<i>cause-effect relationship</i>	- причинно-следственная связь
<i>Chance</i>	- шанс/случайность
<i>Chi Square Test</i>	- критерий хиквадрат
<i>chi-square statistic</i>	- статистика хиквадрат
<i>clinical trial</i>	- клиническое испытание
<i>cohort studies</i>	- когортные исследования
<i>comparison group</i>	- группа сравнения
<i>confidence interval</i>	- доверительный интервал
<i>Confounding</i>	- Посторонние/прочие факторы/искажение
<i>continuous outcome</i>	- непрерывный исход
<i>continuous variables</i>	- непрерывные переменные
<i>control group</i>	- контрольная группа
<i>Correlational Studies</i>	- Корреляционные исследования

<i>Cross Sectional Surveys</i>	- Поперечные (одномоментные) исследования
<i>crude rates</i>	- общие показатели
<i>cumulative incidence</i>	- кумулятивная заболеваемость
<i>Descriptive Studies</i>	- Описательные исследования
<i>detectable pre-clinical phase</i>	- выявляемая доклиническая фаза
<i>dichotomous outcome</i>	- дихотомический исход
<i>direct standardization</i>	- прямой метод стандартизации
<i>disease with a long latency</i>	- заболевание с длительным латентным периодом
<i>dose-response relationship</i>	- зависимость доза-ответ
<i>double blind</i>	- двойной слепой метод
<i>dynamic populations</i>	- динамичная (мигрирующая) популяция
<i>effect modification</i>	- модификация эффекта
<i>etiologic factor</i>	- этиологический фактор
<i>excess risk</i>	- избыточный риск
<i>external control group</i>	- внешняя контрольная группа
<i>false negative</i>	- ложноотрицательный
<i>false positive</i>	- ложноположительный
<i>Fecal Occult Blood Testing</i>	- анализ кала на скрытую кровь
<i>Fisher's Exact Test</i>	- точный критерий Фишера
<i>fixed populations</i>	- фиксированная (немигрирующая) популяция
<i>frequency of disease, Disease Frequency</i>	- частота возникновения заболевания
<i>general population</i>	- население/популяция в целом
<i>general population</i>	- население/популяция в целом
<i>generalizable</i>	- генерализуемый (который можно распространить)

<i>genetic predisposition</i>	- генетическая предрасположенность
<i>healthy worker effect</i>	- эффект здорового работника
<i>Hill's Criteria</i>	- критерии Хилла
<i>hospital-based cases and controls</i>	- случаи и контроли, отобранные в больницах
<i>hypothesis testing</i>	- проверка гипотезы
<i>incidence</i>	- заболеваемость, вновь выявленные заболевания; Показатель (частоты) первичной заболеваемости, новые случаи заболевания
<i>incidence density (incidence rate)</i>	- плотность заболеваемости (показатель заболеваемости)
<i>incident cases</i>	- новые случаи
<i>infant mortality rate</i>	- показатель младенческой смертности
<i>inference</i>	- выводение
<i>information bias</i>	- систематическая ошибка при получении информации
<i>internal control group</i>	- внутренняя контрольная группа
<i>intervention study</i>	- клиническое исследование
<i>interviewer bias</i>	- систематическая ошибка, связанная с интервьюером
<i>lag time bias</i>	- систематическая ошибка за счет времени запаздывания
<i>lead time bias</i>	- систематическая ошибка за счет предшествующего времени
<i>length time bias</i>	- систематическая ошибка в связи с длительностью
<i>live birth rate</i>	- показатель рождаемости
<i>logical control group</i>	- логическая контрольная группа
<i>logistic regression</i>	- логистическая регрессия
<i>loss to follow-up</i>	- выпадение из исследования

<i>Lost to Follow-Up</i>	- "Потерянный" пациент (Пациент, принимающий участие в исследовании и не пришедший на следующие по графику контрольные осмотры); потерянный из-под наблюдения, выпали из исследования
<i>Mantel-Haenszel pooled risk estimate</i>	- Объединенная оценка риска по методу Мантеля-Хэнзеля
<i>matching</i>	- подбор
<i>method of agreement</i>	- метод совпадений
<i>method of concomitant variation</i>	- метод сопутствующих изменений
<i>method of difference</i>	- метод разностей
<i>misclassification bias</i>	- систематическая ошибка в классификации
<i>morbidity rate</i>	- показатель заболеваемости
<i>mortality rate</i>	- показатель смертности
<i>multiple linear regression</i>	- множественная линейная регрессия
<i>multiple logistic regression</i>	- множественная логистическая регрессия
<i>multivariate analysis</i>	- многофакторный анализ
<i>negative predictive value of a screening test</i>	- прогностическая ценность отрицательного результата скрининг-теста
<i>non-participation</i>	- отказ от участия
<i>non-random</i>	
<i>misclassification</i>	- неслучайная ошибка в классификации
<i>null hypothesis</i>	- нулевая гипотеза
<i>observation bias</i>	- систематическая ошибка при наблюдении
<i>odds ratio</i>	- отношение шансов
<i>period prevalence</i>	- распространенность за определенный период
<i>person-years</i>	- человеко-лет
<i>placebo</i>	- плацебо

<i>point prevalence</i>	- распространенность на определенную дату
<i>pooled estimate</i>	- объединенная оценка
<i>population-based cases and controls</i>	- случаи и контроли, отобранные среди популяции
<i>positive predictive value of a screening test</i>	- прогностическая ценность положительного результата скрининг-теста
<i>prevailing opinion</i>	- распространенное мнение
<i>prevalence</i>	- все заболевания, зарегистрированные у населения; Показатель (распространенности) общей заболеваемости, распространенность
<i>prevalence studies</i>	- исследования распространенности
<i>prevalent cases</i>	- имеющиеся случаи
<i>proportion</i>	- доля
<i>prospective cohort study</i>	- перспективное когортное исследование
<i>p-value</i>	- величина р
<i>race-specific rates</i>	- показатели с учетом расовых особенностей
<i>random misclassification</i>	- случайная ошибка в классификации
<i>randomization</i>	- рандомизация
Randomized Clinical Trial	- Рандомизированное клиническое испытание
<i>rate</i>	- коэффициент/показатель
<i>ratio</i>	- соотношение
<i>recall bias</i>	- систематическая ошибка в связи с запоминанием
<i>reference group</i>	- контрольная группа
<i>relative risk</i>	- относительный риск
<i>residual confounding</i>	- остаточное влияние посторонних факторов
<i>restriction</i>	- ограничение
<i>retrospective cohort study</i>	- ретроспективное когортное исследование
<i>Rh incompatibility</i>	- резус-несовместимость

<i>risk difference</i>	- разница рисков
<i>sample size</i>	- размер выборки
<i>sampling</i>	- формирование выборки
<i>sampling variability</i>	- изменчивость выборки
<i>secondary analysis</i>	- вторичный анализ
<i>selection bias</i>	- систематическая ошибка при отборе
<i>Self-Selection Bias</i>	- систематическая ошибка вследствие самоотбора
<i>sensitivity of a screening test</i>	- чувствительность скрининг-теста
<i>simple linear regression</i>	- простая линейная регрессия
<i>simple logistic regression</i>	- простая логистическая регрессия
<i>single blind</i>	- простой слепой метод
<i>special exposure cohort</i>	- особая когорта, подверженная воздействию
<i>specific diagnostic criteria</i>	- специфические диагностические критерии
<i>specific rates</i>	- специальные показатели
<i>specificity of a screening test</i>	- специфичность скрининг-теста
<i>statistically significant</i>	- статистически значимый
<i>stratification</i>	- стратификация
<i>stratified analysis</i>	- стратифицированный анализ
<i>study design</i>	- дизайн исследования
<i>subset of general population</i>	- группа населения/популяции
<i>target population</i>	- обследуемая популяция
<i>test validity</i>	- достоверность теста
<i>time at risk</i>	- период/время подверженности риску
<i>true negative</i>	- истинно отрицательный
<i>true positive</i>	- истинно положительный
<i>validity</i>	- достоверность

variable follow-up
yield

- разные периоды наблюдения
- ВЫХОД

ЛИТЕРАТУРА

Литература по научно-обоснованной медицине

1. How to Read Clinical Journals: 1. Why to Read them and How to start Reading them Critically. Can Med Ass J 1981;124:555-558.
2. Currie B.F. Continuing education from medical periodicals. J Med Educ 1976;51:420.
3. Кузнецов О.А., Хромов Л.Н. Техника быстрого чтения. М; 1977;192.
4. Власов В.В. Факторы риска и стадии развития заболевания. Клиническая Медицина 1991;10:98-99.
5. Statistical Methods in Cancer Research: Part 2. The design and analysis of cohort studies. IARC Sci Publ. N.82. Lyon:WHO, IARC,1987:1-406.
6. Statistical Methods in Cancer Research: Part 1. The analysis of case-control studies. IARC Sci Publ. N.32. Lyon:WHO, IARC,1980: 1-338.
7. Feinstein A.R. Clinical biostatistics. St. Louis, MO: C.V. Mosby Co, 1977:468.
8. Evans S.J.W. Uses and abuses of analysis of variance. Br J Clin Pharmacol 1983;15:629-648.
9. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. М; 1988;245.
10. Bailar J.C., Louis T.A., Lavori P.W., Polansky M. A classification for biomedical research reports. N Engl J Med 1984;311:23: 1482-1487.
11. Brown G.W., Vaca G.M. A classification of original articles. Am J Dis Child 1986;140:641-645.
12. How to Read Clinical Journals: 2. To Learn about a Diagnostic Test. Can Med Ass J 1981;124:703-710.

1. The Cochrane Library [quarterly CD-ROM and database online]. Oxford: Update Software; 1999.
2. Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE). <http://nhscrd.york.ac.uk/welcome.html>.
3. *Booth A., O'Rourke A.J.* Evidence-Based Medicine. 1999;4: 133—6.
4. *Del Mar C.B., Glasziou P.P., Spinks A.B.* Cochrane Review, latest version 16 Sep 1999. In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software.
5. Best Evidence 3 [CD-ROM]. Philadelphia: American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; 1999.
6. Clinical Evidence. Issue 2. London: BMJ Publishing; 1999.
7. National Library of Medicine's Health Services/Technology Assessment Text (HSTAT). <http://text.nlm.nih.gov/>.
8. Turning Research into Practice database. <http://www.ceres.uwcm.ac.uk/freameset.cfm?section=trip>.
9. ScHARR-Lock's Guide to the Evidence. <http://www.shef.ac.uk/uni/academic/R-Z/scharr/ir/scebm.html>.
10. Ovid Evidence-based Medicine Reviews, <http://www.ovid.com/>.
11. *Boynton J., Glanville J., McDaid D., Lefebvre C.* Journal of Information Science 1998;24:137—57.
12. Search filter collections. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/search.htm#MEDLINE> and <http://www.mssm.edu/library/ebm/ebmhedges.htm>.
13. National Research Register (NRR). <http://www.doh.gov.uk/nrr.htm>.

14. U.S. ongoing research Web sites. <http://www.ahcpr.gov/> and <http://text.nlm.nih.gov/hsrsearch/hsr.html>.
15. National Electronic Library for Health (NeLH). <http://www.nelh.nhs.uk/>.
Sackett D.L. Readers' guide for therapy: was the assignment of patients to treatments randomized? [Editorial] *ACP J Club* 1991;114:A12.
2. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255—64.
3. *Feinstein A.R.* Invidious comparisons and unmet clinical challenges [Editorial]. *Am J Med* 1992;92:117—20.
4. *Berwick D.M., Fineberg H.V., Weinstein M.C.* When doctors meet numbers. *Am J Med* 1981;71:991—8.
5. *Schwartz L.M., Woloshin S., Black W.C., Welch H.G.* The role of numeracy in understanding the benefit of screening mammography. *Ann Intern Med* 1997;127:966—72.
6. *Tversky A., Kahneman D.* The framing of decisions and the psychology of choice. *Science* 1981;211:453—8.
7. *Laupacis A., Sackett D.L., Roberts R.S.* An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1728—33.
8. Glossary. *ACP J Club* 1997;126:28.
9. *Forrow L., Taylor W.C., Arnold R.M.* Absolutely relative: how research results are summarized can affect treatment decisions. *Am J Med* 1992;92:121—4.

10. *Naylor C.D., Chen E., Strauss B.* Measured enthusiasm: does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992;117:916—21.
11. *Bobbio M., Demichelis B., Giustetto G.* Completeness of reporting trial results: effect on physicians' willingness to prescribe. *Lancet* 1994;343:1209—11.
12. *Bucher H.C., Weinbacher M., Gyr K.* Influence of method of reporting study results on decision of physicians to prescribe drugs to lower cholesterol concentration. *BMJ* 1994;309:761—4.
13. *Malenka D.J., Baron J.A., Johansen S., Wahrenberger J.W. Ross J.M.* The framing effect of relative and absolute risk. *J Gen Intern Med* 1993;8:543—8.
14. *Hux J.E., Naylor C.D.* Communicating the benefits of chronic preventive therapy: does the format of efficacy data determine patients' acceptance of treatment? *Med Decis Making* 1995;15:152—7.
15. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351—64.
16. *Frick M.H., Elo O., Haapa K., Heinonen O.P., Heinsalmi P., Helo P., et al.* Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237—45.
17. *Kalet A., Roberts J.C., Fletcher R.* How do physicians talk with their patients about risks? *J Gen Intern Med* 1994;9:402—4.
18. *Detsky A.S., Naglie I.G.* Subgroup analyses: primary and secondary [Editorial]. *ACP J Club* 1995;122:A12—4.
19. *Yusuf S., Wittes J., Probstfield J., Tyroler H.A.* Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991;266:93—8.

20. *Oxman A.D., Guyatt G.H.* A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992;116:78—84.
21. *Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A., Savage P.J., Applegate W.B., Black H., et al.* Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886—92.
22. *Browner W.S., Newman T.B.* Are all significant *P* values created equal? The analogy between diagnostic tests and clinical research. *JAMA* 1987;257:2459—63.
23. *Alkins C.D.* A clinician's view of statistics. *J Gen Intern Med* 1997;12:500—4.
24. *Elson R.B., Connelly D.P.* Computerized decision support systems in primary care. *Prim Care* 1995;22:365—84.
25. *Braitman L.E., Davidoff F.* Predicting clinical states in individual patients. *Ann Intern Med* 1996;125:406—12.
26. *McQuay H.J., Moore R.A.* Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997;126:712—20.
27. *Guyatt G., Sackett D., Adachi J., Roberts R., Chong J., Rosenbloom D., et al.* A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ* 1988;139:497—503.
28. *Guyatt G.H., Keller J.L., Jaeschke R., Rosenbloom D., Adachi J.D., New-house M.T.* The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Ann Intern Med* 1990;112:293—9
29. *Larson E.B., Ellsworth A.J., Oas J.* Randomized clinical trials in single patients during a 2-year period. *JAMA* 1993;270:2708—12.

30. *Greenlick M.R.* Educating physicians for population-based clinical practice. *JAMA* 1992;267:1645—8.
31. *Katz J.* *The Silent World of Doctor and Patient.* New York: Free Pr; 1984.
32. *Naylor C.D.* Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995;345:840—2.
33. *Logan R.L., Scott P.J.* Uncertainty in clinical practice: implications for quality and costs of health care. *Lancet* 1996;347:595—8.
34. *Reiser S.J.* Words as scalpels: transmitting evidence in the clinical dialogue. *Ann Intern Med* 1980;92:837—42.
35. *Cassell E.J.* *Doctoring: The Nature of Primary Care Medicine.* New York: Oxford Univ Pr; 1997.
1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992; 268; 2420-5
2. Rosenberg W, Donald A. Evidence-based medicine; an approach to clinical problem-solving. *BMJ.* 1995; 310; 1122-6.
3. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature; I how to get started. *JAMA.* 1993; 270; 2093-5.
4. Williams JW, Holleman DR, Samsa GP, Simel DL. Randomized controlled trial of 3 vs. 10 days of trimethoprim/sulfamethoxazole for acute maxillary sinusitis. *JAMA.* 1995; 273; 1015-21.
5. The PIOPED Investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism; results of thr Prospective Investigations of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990; 263; 2755-.

6. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993; 88; 107-15.
7. Ely JW, Burch RJ, Vinson DC. The information needs of family physicians: case-specific clinical questions. *J Fam Pract*. 1992; 35; 265-9.
8. Covell DG, Uman GC, Manning PR. Information needs in office practice; are they being met? *Ann Intern Med*. 1985; 103; 96-9.
9. Gorman PN, Helfand M. Information seeking in primary care: how physicians choose which clinical questions to pursue and which to leave unanswered. *Med Decis Making*. 1995; 15; 113-9.
10. Osheroff JA, Forsythe DE, Buchanan BG, Bankowitz RA, Blumenfeld BH, Miller RA. Physicians' information needs: analysis of questions posed during clinical teaching. *Ann Intern Med*. 1991; 114; 576-81.