

Методы исследования в целях укрепления здоровья легких

**Руководство по документированию развития для
стран с низким уровнем дохода**

2000

***Международный Союз по борьбе
с туберкулезом и заболеваниями легких***

Donald A Enarson MD
Susan M Kennedy PhD
David L Miller MD
Per Bakke MD PhD

Из материалов, разработанных для международных курсов по вопросам
методов исследования в целях укрепления здоровья легких
Спонсором является МСБТЗЛ
Публикация осуществлена на средства, предоставленные
Агентством развития США

Международный Союз по борьбе
с туберкулезом и заболеваниями легких
68 boulevard Saint-Michel, Paris 75006 FRANCE

Предисловие

Международный Союз по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких (МСБТЗЛ) является старейшей международной неправительственной организацией, которая занимается вопросами здоровья на глобальном уровне. Его специфическая роль заключается в разработке стратегий и механизмов в целях укрепления здоровья и предупреждения заболеваний легких. Союз акцентирует свое внимание на самых распространенных и серьезных проблемах, имеющих отношение к здоровью легких и сосредотачивает свою деятельность на странах с низким уровнем дохода, где во многих из них существует риск для жизнедеятельности человека.

МСБТЗЛ считает научные исследования как приоритетный аспект своей деятельности, поскольку рассматривает их как один из трех опорных точек, на основании которых реализуются эффективные действия. Двумя другими опорными точками считает техническую помощь, осуществляемую в рамках программ общественного здравоохранения и образовательную деятельность. Комиссия по научным исследованиям в области здравоохранения в целях развития¹, которая является инициатором в этом смысле и ставит перед собой задачу улучшить состояние здоровья населения в странах с низким уровнем дохода, заключила, что исследование «имеет огромное и в большой степени потенциально неиспользованную силу для достижения этой цели» (улучшение здоровья). Далее она пришла к выводу, что достижение цели зависит от обязательств, взятых по ее выполнению, от программ, предназначенных людям, от политической воли предоставить ресурсы для их осуществления и знаний, которые управляют действиями. Знания вырабатываются в результате исследований и являются «неотъемлемой частью эффективных действий на благо здоровья».

На опыте МСБТЗЛ, достигнутого благодаря работе Международного отдела исследования респираторных заболеваний, определен ряд основных требований для эффективного осуществления программы исследования в странах с низким уровнем дохода², а именно:

1. обязательные структуры для ее осуществления;
2. компетентный персонал для ее реализации;
3. взаимодействие исследователей для стимулирования соответствующего интеллектуального климата.

Для выполнения этих требований МСБТЗЛ совместно с организациями, разделяющими его цели, создал международную сеть курсов по вопросам методов исследования в целях укрепления здоровья легких. Задачами данной инициативы были:

1. содействие исследованиям в институтах, действующих в странах с низким уровнем дохода;
2. создание *базы обучения* для проведения основных исследований в этих учреждениях;
3. расширение *знаний и опыта* с применением более прогрессивной техники исследования ;
4. разработка *материалов* для использования их институтами в организации непрерывного обучения;
5. поддержание *совместных* международных исследований с помощью членских организаций в странах с низким уровнем дохода;
6. поддержание *«партнерства»* между институтами.

Материалы этой книги относятся к изложенной выше задаче № 4. Первоначально они были разработаны для их использования на курсах по теме «Методы исследования в целях укрепления здоровья легких», проведенных в Истанбуле в 1997 году. На курсах были использованы учебник, «Конспекты лекций по эпидемиологии и медицине общественного

¹ Evans JR, Castillo GT, Abed FH, *et al.* Health research: essential link to equity in development. New York: Oxford University Press, 1987; 1-136

² Becklake MR. Report of the International Respiratory Diseases Research Unit. Paris: IUATLD, 1993

здравоохранения»³, а также материалы, разработанные на опыте проведения подобных курсов МСБТЗЛ в других местах.

Настоящая книга состоит из двух частей. Первая часть содержит конспекты курса, а вторая часть – практические упражнения и инструкции по использованию в исследовании пакета компьютерной программы Epi Info, и задача данного издания заключается в поддержке его дальнейшего применения. Данные материалы имеются в печатной форме, а также на вебсайте МСБТЗЛ (www.iuatld.org). Практические упражнения можно расширить или адаптировать применительно к местным условиям.

Курсы были предназначены для оказания помощи работникам здравоохранения и исследователям в разработке протоколов исследования, соответствующих настоящей ситуации в странах с низким уровнем дохода. Материалы выдержаны в специфическом формате курсов, состоящего из четырех четко определенных категорий материалов: лекции по основам эпидемиологии, практические упражнения для иллюстрации этих лекций, сессии по менеджменту данных с использованием программы Epi Info, сессии по документированию развития.

Содержание этих разных компонентов было обогащено вкладом от другого международного факультета в Истанбуле и других курсов, а также путем общения с участниками. Использование этих материалов нашими коллегами при обучении в будущем несомненно будет способствовать их дальнейшему развитию и совершенствованию. Надеемся, что кроме этого они могут быть использованы повсеместно для преподавания в местных институтах в странах с низким уровнем дохода. Необходима их модификация с учетом специфики потребностей конкретных групп населения и соответствия местным условиям.

³ Farmer R, Miller D, Lawrenson R. *Lecture notes on Epidemiology and Public Health Medicine*, 4th ed. Oxford: Blackwell Science. 1995

1. УКРЕПЛЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЛЕГКИХ

1.1 Что означает укрепление здоровья легких?

- 1.1.1 Понятие о здоровье
- 1.1.2 Что такое здоровье легких?
- 1.1.3 Как мы можем укреплять здоровье легких?

1.2 Что такое исследование и почему оно имеет важное значение?

1.3 Как устанавливают приоритеты исследования?

- 1.3.1 Как часто данное условие связано с другими условиями?
- 1.3.2 Какова степень нетрудоспособности или нарушения функции по причине условия?
- 1.3.3 Существуют ли эффективные меры лечения, борьбы или предупреждения заболеваний легких?

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ – ОСНОВНАЯ НАУКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЛЕГКИХ

2.1 Что такое эпидемиология, и как она применяется ?

- 2.1.1 Исторический контекст
- 2.1.2 Определения
- 2.1.3 Сущность эпидемиологического исследования

2.2 Применение эпидемиологии

- 2.2.1 Количественная оценка состояния здоровья в населении
- 2.2.2 Описание естественного течения болезни
- 2.2.3 Выявление факторов заболевания
- 2.2.4 Контролирование и предупреждение заболевания
- 2.2.5 Планирование и оценка медицинского обслуживания

2.3 Понятие об ассоциации и этиологии

- 2.3.1 Что такое ассоциация?
- 2.3.2 Что такое этиология?

3. НАЧАЛО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Протокол исследования

- 3.1.1 Почему необходимо уделить внимание протоколу исследования?
- 3.1.2 Типичный формат и элементы протокола исследования

3.2 Решение о том, что изучать: вопрос исследования

- 3.2.1 Основные концепции для постановки вопроса исследования
- 3.2.2 Некоторые положения, учитываемые при выборе вопроса исследования

4. ПОСТРОЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Структура исследования: его отношение к развитию медицинских знаний

4.2 Схема построения исследования

4.3 Детали структуры исследования

- 4.3.1 Описательные исследования
- 4.3.2 Аналитические исследования
- 4.3.3 Экспериментальные исследования (предусматривающие вмешательство)

5. СУБЪЕКТ ИЗУЧЕНИЯ: ОТБОР ПОПУЛЯЦИИ

5.1 Определение популяции для изучения

5.2 Составление выборки

- 5.2.1 Определения и процедуры
- 5.2.2 Как я составляю выборку?
- 5.2.3 Как я могу гарантировать правильность заключений?

5.3 Принятие решения об объеме популяции для изучения

- 5.3.1 Почему важен объем исследования?
- 5.3.2 Информация необходимая для определения объема исследования
- 5.3.3 Как я вычисляю объем выборки с использованием этих факторов?

6. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

6.1 Общие принципы

- 6.1.1 Принципы сбора сведений (данных)
- 6.1.2 Типы данных
- 6.1.3 Инструменты для количественной оценки состояний и характеристик (сбор данных)
- 6.1.4 Проблемы количественной оценки

6.2 Количественная оценка состояния здоровья и болезни

- 6.2.1 Источники информации
- 6.2.2 Исследование смертности
- 6.2.3 Исследование заболеваемости

6.3 Структура вопросника и его использование

- 6.3.1 Принципы составления вопросника
- 6.3.2 Содержание вопросника

6.4 Количественная оценка воздействия

- 6.4.1 Регистрация или оценка воздействия окружающей среды
- 6.4.2 Инструменты для сбора сведений о воздействии
- 6.4.3 Выбор метода оценки воздействия

6.5 Сообщение о заболеваемости или смертности

- 6.5.1 Вычисление показателей
- 6.5.2 Индексы риска

7. ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – ПРАКТИЧЕСКИЕ ШАГИ

7.1 Исполнение проекта: протокол исследования принят для финансирования - что следует предпринять сейчас?

- 7.1.1 План исследования
- 7.1.2 Контролирование качества процедур и техники исполнения
- 7.1.3 Обеспечение эффективности
- 7.1.4 Контролирование объема работы проекта

7.2 Менеджмент собранных сведений

- 7.2.1 Проверка форм и записей первоначального сбора данных
- 7.2.2 Кодирование данных
- 7.2.3 Ввод данных в компьютерные файлы
- 7.2.4 Проверка компьютерных файлов

7.2.5 Меры по компенсации недостающих данных

8. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

8.1 Обеспечение достоверности результатов

- 8.1.1 Определения
- 8.1.2 Ошибка и смещение в результате отбора популяции для изучения (смещение отбора)
- 8.1.3 Ошибка и смещение в результате измерения (расхождения в информации)
- 8.1.4 Оценка ошибки, свойственной тесту или инструменту
- 8.1.5 Смешивание (особый тип смещения отбора)

8.2 Смысловая обработка результатов – Анализ данных

- 8.2.1 Ознакомление с данными
- 8.2.2 Подходы к статистическому анализу
- 8.2.3 Описательная статистика для изложения результатов без сравнений
- 8.2.4 Статистические тесты для сравнения дискретных переменных между группами
- 8.2.5 Статистические тесты, относящиеся к непрерывным измерениям: перекрестные сравнения 2 и более групп
- 8.2.6 Статистические тесты, относящиеся к непрерывным измерениям: ассоциация между 2 измерениями
- 8.2.7 Статистические тесты, которые рассматривают сравнения с одновременным «контролированием» для других переменных
- 8.2.8 Другие вопросы в статистическом анализе

8.3 Отчет о результатах

- 8.3.1 Подготовка отчета исследования
- 8.3.2 Подготовка научной статьи

9. ДРУГИЕ ВОПРОСЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

9.1 Кому принадлежит исследование?

- 9.1.1 Распределение обязанностей
- 9.1.2 Соответствие необходимым требованиям
- 9.1.3 Обеспечение дальнейшего наблюдения за результатами

9.2 Получение поддержки для проведения исследования

- 9.2.1 Местные ресурсы
- 9.2.2 Международные ресурсы

9.3 Вопросы этики в исследовании

- 9.3.1 Основные принципы
- 9.3.2 Принципы, относящиеся к исследованиям, которые проводятся в странах с низким уровнем дохода с финансовой помощью спонсоров
- 9.3.3 Соответствующие структуры для этического обозрения

1. УКРЕПЛЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЛЕГКИХ

Исследование является существенно важным для обеспечения знаний, необходимых для принятия действий, направленных на улучшение здоровья населения. Каким бы ни был характер исследования в этой области, его конечной целью является улучшение здоровья человека и общества в целом.

1.1 Что означает укрепление здоровья легких?

1.1.1 Понятие о здоровье

Прежде чем как перейти к обсуждению темы исследования, нацеленного на укрепление здоровья легких, мы должны разработать четкую концепцию о том, что такое здоровье и что означает укрепление здоровья. Чтобы иметь ясность и согласованность относительно используемых терминов, их определения будут приведены из одного источника, если это не оговорено иначе.⁴

Что такое здоровье, и как оно оценивается? Всемирная Организация Здравоохранения дает следующее определение здоровью как *«состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни или физических дефектов»*. Данное определение критиковалось за его недостаточную точность, а соответственно за трудность, если не за невозможность дать количественную оценку состоянию здоровья.

Предмет исследования в контексте данного материала включает в себя болезни, которые обуславливают заболеваемость и смертность, структуру и использование медицинского обслуживания и политику, которая может иметь влияние на здоровье.

- *Болезнь* – это нарушение физиологической или психологической функции.
- *Медицинское обслуживание* – это служба, которая ведется непосредственно или под прямым руководством профессионалов в области здравоохранения в целях укрепления, обеспечения или восстановления здоровья.
- *Политика* относится к комплексной совокупности социально-психологических и политических аспектов, которые могут иметь благоприятное или отрицательное влияние на здоровье.

1.1.2 Что такое здоровье легких?

Легкие - это большая и уязвимая поверхность раздела между каждым человеком и внешней средой. Их функция заключается в экстрагировании кислорода из внешней среды, который необходим для поддержания жизни и в выдыхании газов, задержка которых опасна для организма. Поэтому граница между легкими и внешней средой должна быть минимальным барьером для газообмена. Все, что ухудшает эффективность газообмена является вредным для функции легких. Такое может произойти в различных процессах болезни.

Большинство заболеваний легких происходят в результате воздействия на них вредных факторов окружающей среды. Две основные группы таких заболеваний возникают вследствие воздействия на легкие микроорганизмов (из них наиболее распространенными заболеваниями являются воспаление легких и туберкулез), частиц, дыма и газов (наиболее часто возникают хронические нарушения функции дыхательных путей, астма, рак легких и легочный фиброз).

Предотвращение и менеджмент заболеваний легких, укрепление их здоровья зависят от четкого представления о взаимодействии между человеком и многими потенциально вредными факторами окружающей среды.

⁴ Last JM ed. *A Dictionary of Epidemiology* 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1995, pp180

1.1.3 Как мы можем укреплять здоровье легких?

Укрепление здоровья – это процесс, позволяющий людям усилить контроль и улучшить их здоровье посредством принятия действий, направленных на детерминанты здоровья.

Двигателем укрепления здоровья является медицинское обслуживание как клиническое, так и профилактическое. Поэтому рассмотрение структуры и эффективности службы здоровья является фундаментальным аспектом в достижении нашей цели.

Недавний прогресс в структуре и управлении медицинского обслуживания во многих странах вел к акцентированию на технической эффективности, отчетности и экономии затрат. Целью современной службы здоровья является достижение наилучшего, разумно рассчитанного обслуживания при его минимальных затратах. Что такое наилучшее обслуживание? Как осуществляется его мониторинг, с тем чтобы оно продолжало оставаться таким же хорошим как это было достигнуто. Будет ли экономия затрат влиять на снижение качества обслуживания? Эти вопросы являются сегодня ключевыми для всех работников медицинского обслуживания и общественного здравоохранения.

Медицинское обслуживание, направленное на укрепление, обеспечение и восстановление здоровья легких обычно является компонентом общей службы здоровья и редко (за исключением на высшем уровне специализированной службы) службами, занимающимися только заболеваниями легких. Исследования, проводимые в целях развития или оценки таких служб (исследование медицинского обслуживания) состоят из нескольких аспектов оценки:

- *структура*, относящаяся к ресурсам, материальной базе и кадрам
- *процесс*, относящийся к тому где, кто и как обеспечивает обслуживание
- *результаты*, относящиеся к количеству и характеру оказанного обслуживания
- *заключение*, имеющее отношение к результатам

1.2 Что такое исследование и почему оно имеет важное значение?

Целью исследования является создание знаний, необходимых для принятия действия в целях улучшения здоровья. Без знаний невозможно предпринять действие, поскольку оно не будет иметь под собой логическую или эмпирическую основу. И в самом деле если действие, предпринимающееся для здоровья, не содержит заложенную в нем программу исследования, то зачастую становится несоответствующим, приводящим к заблуждению или к неоправданным затратам. Именно по этой причине первоначальная концепция Национальной программы борьбы с туберкулезом (предшествовавшая многим другим программам общественного здравоохранения) включала в себя необходимость такого существенного компонента как основополагающая программа исследования.

Исследование является деятельностью, основанной на бесконечной постановке вопроса. Если практика общественного здравоохранения основывается на согласованности, стандартизации и систематичной практике, то исследование требует скептического мышления, подготовленного постоянно оценивать и спрашивать. Когда такой поиск ответа на вопрос и оценивание построены в систематичной структуре, то создаются новые знания, которые требуют разработку и постоянную модификацию действий для обеспечения здоровья. В этом заключается понятие об исследовании и его значении.

1.3 Как устанавливают приоритеты исследования?

При установлении приоритетов исследования в области наук здравоохранения и в рамках медицинского обслуживания необходимо обратить внимание на следующие вопросы:

1.3.1 Как часто данное условие связано с другими условиями?

Заболевания легких занимают только второе место в совокупном воздействии всех других инфекционных заболеваний, представляющих тяжелые последствия для состояния здоровья в глобальных масштабах.⁵ Подсчитано, что они составляют более одной восьмой части всех заболеваний, и более десяти миллионов человек ежегодно умирают от наиболее распространенных форм заболевания легких. Такими являются:

- Острые респираторные инфекции, одна из самых частых причин детской смертности в возрасте до пяти лет;
- Туберкулез, наиболее частая причина смерти вследствие заражения человека от одного возбудителя в молодом возрасте т.е. в возрасте от пятнадцати до сорока девяти лет;
- Болезни, вызванные курением табака. Число смертельных исходов по причине курения насчитывается в таком же количестве, что и от туберкулеза, а также считается, что они составляют более одной четверти всех случаев смерти во многих индустриальных странах;
- Смерть, обусловленная загрязнением воздуха и постигающая миллионы людей, если говорить лишь только о больших городах Азии;
- Заболевания дыхательных путей (хроническое нарушение функции дыхательных органов и астма), вызванные в результате воздействия минеральной и органической пыли, дыма и сенсibiliзирующих химикатов, особенно с возникновением новых отраслей промышленности.

Смерть вследствие острых респираторных заболеваний и туберкулеза наблюдается почти исключительно в странах с низким уровнем дохода. Случаи смерти в результате загрязнения воздуха и вредного воздействия на рабочем месте более часто регистрируются в странах с низким уровнем дохода. В настоящее время большинство случаев смерти, обусловленных курением, насчитывается в индустриальных странах, однако данный показатель также резко возрастает и в странах с низким уровнем дохода.

1.3.2 Какова степень нетрудоспособности или нарушения функции по причине условия?

Некоторые заболевания легких не являются основными причинами смерти, однако их частота или хроническое течение приводит к серьезной инвалидности и предъявляют тяжелые требования к медицинскому обслуживанию.

- Острые респираторные заболевания часто являются одной из трех самых актуальных причин использования медицинского обслуживания на его первичном уровне
- В настоящее время в мире насчитывается 100 миллионов случаев заболевания астмой
- Неправильный менеджмент астмы ведет к огромным затратам ввиду несоответствующего использования медицинского обслуживания.
- Неправильный менеджмент туберкулеза и острых респираторных заболеваний является причиной возникновения резистентности к применяемым медикаментам.

1.3.3 Существуют ли эффективные меры лечения, борьбы или предупреждения заболеваний легких?

Большинство заболеваний легких возникают или обостряются по причине воздействия окружающей среды. Теоретически это означает, что их можно предупредить. Например:

Качество воздуха, которым мы дышим, может обеспечиваться следующим образом:

- Предупреждение курения, нацеленное на предупреждение как активной, так и пассивной формы курения;
- Контроль за загрязнением воздуха, вызываемого сгоранием топлива и выхлопными газами автомашин;
- Уменьшение воздействия вредных веществ на рабочем месте;

⁵ World Bank. . *World Development Report 1993: Investing in health*. World Bank, Oxford University Press, Oxford, 1993.

Существует профилактика от некоторых инфекционных заболеваний, основанная на вакцинации, а также имеются рекомендации по стандартизованному менеджменту случаев для многих заболеваний легких.

- Вакцинация против туберкулеза является наиболее широко применяемой формой вакцинации в мире;
- Эффективные вакцины против наиболее частых причин бактериальной пневмонии уже имеются в настоящее время или будут доступны в скорейшем времени ;
- Стандартизованный менеджмент случаев туберкулеза является одним из наиболее оправданным среди других мероприятий в области здравоохранения, предпринимаемых в странах с низким уровнем дохода;
- Стандартизованный менеджмент случаев пневмонии у детей в возрасте до пяти лет продемонстрировал уменьшение числа случаев смерти и неправильного применения антибиотиков;
- При стандартизованном менеджменте случаев астмы можно уменьшить несоответствующее использование и затраты медицинского обслуживания;

Все упомянутые здесь знания были достигнуты в результате проведения хорошо обоснованного исследования в целях обеспечения научной базы, необходимой для принятия действий, направленных на улучшение здоровья общества.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ – ОСНОВНАЯ НАУКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЛЕГКИХ

Эпидемиология обеспечивает соответствующую методологию исследования и может рассматриваться как основная наука для здоровья. Чтобы использовать эпидемиологию и ее потенциалы в проведении исследования здоровья, необходимо прежде всего иметь понятие об этой науке и ее применении.

2.1 Что такое эпидемиология и как она применяется?

Сущность эпидемиологии заключается в том, что она вовлекает изучения здоровья и заболеваний в группах людей, нежели чем отдельных индивидумов, а также занимается вопросами исследования причин и предупреждения заболевания наряду с эффективной диагностикой и лечением болезни.

Она включает в себя подсчет числа людей и заболеваний, их классификацию в соответствии с общими признаками, значение чего критически зависит от точности исполнения. В настоящем пособии изложена соответствующая техника выполнения такой работы.

2.1.1 Исторический контекст

Примеры эпидемиологического подхода в изучении заболевания и деятельности, направленной на укрепление здоровья, можно найти во многих исторических материалах. Гиппократ в своем трактате «О воздухе, воде, почве» настаивал на том, чтобы его последователи учитывали окружающую среду, в которой живут люди и их личный образ жизни, связывая это с заболеванием. Закон Хэбрю, написанный еще в более ранние времена, предписывал строить здоровье общества и меры гигиены на принципах эпидемиологии.

В 17 веке в Англии Джон Граунт впервые использовал количественные методы в медицинской науке. Он использовал опубликованную регистрацию смерти, а также запись церковного прихода о рождении и смерти в Англии чтобы подсчитать число умерших по возрасту, полу и причинам смерти в местном населении, а тем самым продемонстрировать соответствующее значение различных заболеваний и воздействие эпидемий того времени. С введением в Англии выдачи свидетельства о смерти в 1836 г. Уильям Фарр, первый официально признанный статистик в области медицины, проанализировал демографические данные, которые имелись у него на тот момент с тем, чтобы всесторонне обрисовать картину состояния здоровья населения и его детерминанты. Это можно было использовать для борьбы и предупреждения заболеваний.

В середине 19 века Джон Сноу на основе его анализа о случаях смерти от холеры в Лондоне пришел к выводу о том, что источником заражения по всей вероятности была загрязненная питьевая вода и рекомендовал эффективные меры предупреждения заболевания. Это было задолго до того, как был изолирован возбудитель заболевания.

Принципы эпидемиологии также относятся к оценке эффективности лечения и профилактических мер. В настоящее время ни одно новое лекарство или вакцина не могут быть выпущены для общего применения, пока они не пройдут строгое выборочное контрольное испытание (ВКИ). Испытание стрептомицина при лечении туберкулеза, которое было опубликовано в 1948 г.⁶, часто считают как первым ВКИ, однако были примеры тому более раннего периода, хотя возможно они носили характер менее тщательного экспериментирования. Например в 1747 г. Джеймс Линд, шотландский врач, провел испытание, которое показало значение цитрусовых фруктов для предупреждения и лечения цинги среди моряков.

⁶ MRC Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Brit. Med. J. 1948; 2: 769-83.

В более недавние времена, на протяжении последних 50 лет, концепция эпидемиологической науки была расширена далеко за пределами инфекционных заболеваний, их причин и контроля. Сэр Джон Райл предсказал в 1948 г. , что «горизонты эпидемиологии будут постепенно и намного расширены» с включением многих хронических состояний здоровья таких как сердечно-сосудистые заболевания, рак и болезни легких. Так оно и произошло на самом деле. Более того, те же подходы были использованы при оценке нужд медицинского обслуживания, его эффективности и действенности.

2.1.2 Определения

Существует много определений относительно эпидемиологии и ассоциируемых технических терминов, что подчеркивает различные аспекты данного предмета. Ниже приведено определение, данное в словаре Ласта по эпидемиологии с некоторой адаптацией для данного текста:

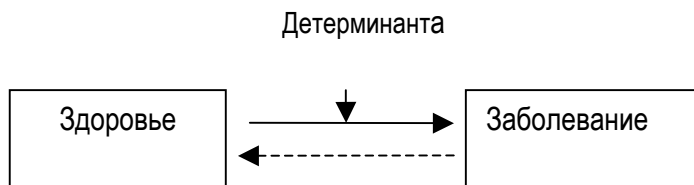
Эпидемиология – это наука, изучающая распределение в конкретных популяциях состояний здоровья или болезни, а также факторы, обуславливающие их, и применение этого изучения для борьбы с паталогическими состояниями.

Значение терминов, использованных в этом определении, следующее:

- *Изучение* включает в себя надзор, наблюдение, проверку гипотезы, аналитическое исследование и эксперименты.
- *Распределение* относится к анализу по времени, месту и классу человека, подвергнутого заболеванию
- *Под факторами* подразумеваются физические, биологические, социальные, культурные и поведенческие факторы, которые могут иметь влияние на здоровье или вызывают изменения в состоянии здоровья. (Во многих текстах используется слово «воздействие» вместо «фактора»)
- *Состояние здоровья* включает в себя заболевания, поведение, причины смерти, а также политику, структуру или использование медицинского обслуживания.
- *Конкретные популяции* – это те популяции, которые имеют определенно выраженные характеристики
- *Применение для борьбы* указывает на цель эпидемиологических исследований т.е. укрепление, защита и восстановление здоровья.

2.1.3 Сущность эпидемиологического исследования

Эпидемиологическое исследование в смысле здоровья легких, как и в отношении других заболеваний, подразумевает схему перехода от состояния здоровья к заболеванию и наоборот, который происходит или задерживается по причине какого-либо фактора, называемого детерминантой. Это может представлять развитие заболевания, вызванного например воздействием вредных веществ или микроорганизмов, или это может представлять исчезновение (излечение) или коренное улучшение (временное ослабление) заболевания или его предупреждение в результате терапевтического вмешательства или вмешательства окружающей среды.



В основной диаграмме проиллюстрирован подход к исследованию в области эпидемиологии, главной целью чего является достижение больших знаний о детерминантах заболеваний для их более эффективного предупреждения или обеспечения лечения и оптимального обслуживания.

Конкретными задачами эпидемиологии являются:

- описание распределения и соответствующего значения различных состояний здоровья и обуславливающих их факторов в популяции (описательное исследование);
- обнаружение ключевых факторов и определение естественного течения болезни (аналитическое исследование);
- оценка действенности, эффективности и целесообразности методов предупреждения, лечения и устранения заболевания (вмешательство или экспериментальное исследование);
- оценка процесса и результатов обслуживания, оказываемого в этих целях (исследование медицинского обслуживания или деятельности).

2.2. Применение эпидемиологии

Применение эпидемиологии имеет практическое значение для планирования и оценки медицинского обслуживания, лучшего понимания причин, менеджмента и предупреждения заболевания. Ниже приведены примеры такого применения:

2.2.1 Количественная оценка состояния здоровья в населении

Интуитивная оценка или впечатление о частоте заболевания и детерминант могут привести к глубокому заблуждению по причине многих факторов, которые могут повлиять на такое суждение, как например личный интерес клинициста, доступ пациентов к медицинскому обслуживанию и общественная осведомленность по вопросам здоровья. Более точные методы необходимы для:

- оценки тяжести заболевания в определенных популяциях

Пример: с целью планирования потребностей в обслуживании и определения соответствующего приоритета при выделении средств

- выявления тенденции заболеваемости и распространенности болезни

Пример: различие тенденций при астме и туберкулезе в разных популяциях

- определения изменений в характере заболевания и его последствий

Пример: прослеживание возникновения множественной лекарственной устойчивости при туберкулезе

- определения групп риска в популяции с целью планирования соответствующих мер вмешательства

Пример: характеристика средовых факторов, вызывающих астму

- определения состояния здоровья, параметров функциональной способности или ослабления

Пример: оценка воздействия вредных факторов на функции легких в связи с профессиональной занятостью.

2.2.2 Описание естественного течения болезни

Естественное течение болезни может варьироваться в большой степени среди индивидов. Наблюдения за каким-либо отдельным человеком или небольшим числом случаев могут быть нерепрезентативными. Также доклинические стадии заболевания не могут быть надежно определены в ретроспективе. Эпидемиологические исследования в отношении неотобранных групп населения необходимы для:

- определения нормального диапазона предполагаемых значений

Пример: нормальные значения для функции легких в конкретной популяции

- выяснения общей клинической картины и определения предрасполагающих условий

Пример: установление градации тяжести острых респираторных инфекций и астмы для направления лечение и прогнозирования результатов

- выявления частоты и течения пресимптоматического заболевания

Пример: изучения инфекции с *микобактерией туберкулеза* при отсутствии болезни

- содействия предположению (прогнозированию) клинического прогресса с и без вмешательства

Пример: клинические испытания профилактической химиотерапии при туберкулезе, клинические испытания в лечении астмы.

2.2.3 Выявление факторов заболевания

Факторы заболевания зачастую бывают неясными и большей частью многообразными. Многие эпидемиологические исследования делают упор на определении возможных детерминант и установлении связи между ними и состояниями здоровья. Детерминанты относятся ко всем физическим, биологическим, социальным, культурным и поведенческим факторам, которые имеют влияние на здоровье или которые вызывают изменения в состоянии здоровья, как это показано на примере ниже приведенной диаграммы.



2.2.4 Контролирование и предупреждение заболевания

Эффективный контроль полагается на хорошо управляемое вмешательство во взаимодействие между индивидумом и окружающей средой.

Это может быть достигнуто с применением одного из ниже перечисленных 4 способов:

- устранение или разрушение первичного *фактора или детерминанты*. Под этим подразумевается знание о естественном резервуаре (или источнике), путях распространения (или воздействия) и месте действия.

Пример: роль лечения туберкулеза в уменьшении передачи инфекции; замена красителей, содержащих изониазид другими типами для предупреждения астмы.

- защита людей от воздействия возбудителя путем осуществления контроля за *окружающей средой* (гигиена)

Пример: контроль за нозокомиальной передачей инфекции, уменьшение производственной пыли и воздействия дыма с улучшением вентиляции.

- укрепление *сопротивляемости* организма (защитный механизм, иммунитет)

Пример: хорошее питание, пассивная или активная иммунизация

- изменение *поведения* человека во избежание риска заболевания или принятие мер по укреплению здоровья

Пример: предупреждение курения, использование защитных средств для органов дыхания при неизбежной подвергнутости воздействию вредных факторов

При выборе методов контроля или предупреждения остановитесь на следующем:

- группах, показанных в описательных исследованиях как находящиеся под угрозой *возрастающего риска*;
- факторах, которые показаны в аналитических исследованиях как имеющие *важное значение в количественном отношении*;
- методах, которые продемонстрированы в экспериментальных исследованиях как *эффективные*

2.2.5 Планирование и оценка медицинского обслуживания

В прошлом обслуживание планировалось и ресурсы выделялись на основании потребностей и использования за предыдущие годы с некоторыми изменениями согласно с «выводами» и по специальному ходатайству. Логически построенное планирование и эффективное управление медицинского обслуживания зависят от:

- оценки нужд и потребностей на основании точных данных о заболеваемости и смертности в части населения, где оказывается обслуживание;
- определения основных факторов риска для здоровья, которые возможно избежать;
- обеспечения техническими и финансовыми ресурсами;
- точной оценки использования медицинского обслуживания;
- знаний об эффективности вмешательств;
- оценки эффективности и результативности оказанного обслуживания.

Информация необходимая для осуществления эффективных действий, направленных на улучшение здоровья (охват и распределение заболевания, его причины, эффективность вмешательств) может быть получена с помощью эпидемиологического исследования.

2.3 Понятие об ассоциации и этиологии

Результаты наблюдательных эпидемиологических исследований иногда демонстрируют ассоциацию между предполагаемой детерминантой и конкретным заболеванием или состоянием здоровья. Эта ассоциация может быть даже статистически «значимой» (т.е. соответствовать критерию, предполагающему, что ассоциация по всей вероятности не объясняется как только случайностью). Например результаты исследования могут показать статистически значимое различие числа случаев смерти от пневмонии в двух разных географических регионах.

Тот факт, что была замечена такая *ассоциация*, не является самим по себе доказательством причинно-следственной связи, относящейся к какой-то определенной детерминанте в пределах географической региона. Различие может быть по причине ошибки или смещения, возникших от того как проводилось исследование.

Идеальным было бы искать доказательство этиологии с помощью экспериментов, однако обычно это бывает невозможным применительно к человеческой популяции по этическим соображениям. Поэтому при рассмотрении выводов, вытекающих из эпидемиологических исследований, обычно бывает необходимо учитывать доказательство, приведенное из более чем одно исследование с тем, чтобы оценить являются ли ассоциации, наблюдавшиеся в любом из этих изучений, причинно-обусловленными или нет.

Существуют разные типы доказательства, которые могут быть использованы для оценки потенциальной причинно-следственной ассоциации. Остин Брайфорд Хилл⁷ предложил перечень «критериев» для оценки этиологии, который был в дальнейшем усовершенствован. Хотя ни один из критериев в отдельности не может быть достаточным для заключения выводов, однако несколько критериев, рассматриваемых вместе, могут способствовать убедительному выводу.

Ниже приведен перечень критериев, приведенных в Словаре по эпидемиологии:

Последовательность

Ассоциация между заболеванием и подозреваемым возбудителем или детерминантой последовательно прослеживается, когда результаты наблюдательного исследования повторяются в различной обстановке с использованием разных методов. Другими словами, более чем одно исследование показали те же самые ассоциации.

Сила ассоциации

Это относится к абсолютному размеру корреляции (или различия между группами) как было оценено допустим по коэффициенту риска. Если заболевание (или состояние здоровья) является наиболее распространенным, когда присутствует детерминанта, то такая ассоциация называется «сильной». Если же заболевание рассматривается как несколько свойственным, когда присутствует детерминанта, то такая ассоциация считается «более слабой». Однако не следует путать это со «статистической значимостью», поскольку обе ассоциации, слабая и сильная, могут быть статистически значимыми.

Специфичность

Она устанавливается, когда подозреваемый возбудитель или детерминанта (или комбинация нескольких детерминант) постоянно производят тот же самый характерный эффект.

Зависимость доза – ответ

Возрастающий уровень воздействия возбудителя или детерминанты (по количеству и/или продолжительности) усиливает риск развития заболевания.

⁷ Hill AB. The environment and disease: association or causation. *Proc R Soc Med* 1965; **58**: 295-300

Временная связь

Воздействие определяющего фактора всегда предшествует последствиям. Это является существенным критерием, хотя иногда трудно определить дату (первоначальную) воздействия.

Биологическая вероятность

Ассоциация соответствует настоящему пониманию о патобиологических процессах, имеющих отношение к предполагаемому возбудителю или детерминанте. Этот критерий следует применять с осмотрительностью, поскольку соответствующий процесс может быть не так понят.

Связь

Ассоциация должна соответствовать имеющимся знаниям о естественном течении болезни.

Эксперимент

Состояние можно предупредить или улучшить с помощью соответствующего экспериментального вмешательства (например устранение предполагаемого возбудителя или детерминанты из окружающей среды)

<i>Смотрите сопроводительный текст для практических упражнений по теме причин и ассоциации</i>
--

3. НАЧАЛО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Протокол исследования

3.1.1 Почему необходимо уделить внимание протоколу исследования?

В лабораторном исследовании ученые обычно используют экспериментальную модель со следующей последовательностью:

- предложение гипотезы
- изложение методов или процедур
- тщательное и последовательное применение процедур в отношении экспериментальной группы или серий
- изучение контрольной группы или серий, находящихся в тех же условиях, что и экспериментальная группа, без применения процедур специфического исследования
- сравнение результатов (выводов) между экспериментальной и контрольной группами

Заключения лабораторных исследований, основанных на этом подходе, обычно рассматриваются как более «научно обоснованными» по сравнению с выводами, исходящими из простых, неконтролируемых наблюдений. В следующем разделе приведены элементы типичного протокола исследования, которые будут подробно обсуждаться в соответствующих разделах конспектов курсов.

3.1.2. Типичный формат и элементы протокола исследования

1 Аннотация

2 Описание исследования

- а) *Вопрос исследования*
- б) *Логическое обоснование, предыдущие исследования по предмету*
- в) *Цели и задачи*
- г) *Структура и методы*
 - Структура исследования
 - Изучаемая популяция
 - Объем выборки и мощность статистического критерия
 - Субъекты: отбор и определения
 - Методы сбора данных: количественная оценка, определения
 - Менеджмент данных и статистический анализ
- д) *Менеджмент проекта*
 - Необходимый персонал
 - Продолжительность исследования (сроки)
 - Последующие процедуры (если необходимо)
- е) *Сила ? и ограничения*
- ё) *Справочная литература*

3 Этические аспекты

4 Значение (или ожидаемый результат)

5 Бюджет

6 Исследователи: роль каждого и краткие данные

В исследовании с привлечением населения, несмотря на тот факт, что многие изучения носят более *наблюдательный* характер, нежели чем экспериментальный, существенно важным остается разработка и ведение протокола исследования по тем же причинам, которые относятся к лабораторному исследованию. С выполнением такой работы усиливается вероятность того, что выводы, исходящие из исследования, будут научно обоснованными.

Настоящий курс построен так, чтобы помочь вам в подготовке и составлении (соответственно ведении) протокола научно обоснованного исследования с привлечением населения.

Протокол исследования в целом может изменяться на стадии его подготовки, однако после окончательного согласования его следует строго придерживаться.

Аннотация

Она должна быть краткой, однако достаточно четкой, чтобы ориентировать читателя относительно главной цели исследования, ее осуществления и ожидаемых положительных результатов. Это является как бы схематичным планом исследования, который поможет рецензенту увидеть общий план до рассмотрения его деталей. *Аннотация находится в начале протокола, однако часто пишется после окончательного составления самого протокола.*

Изложение исследования

С изложением исследования следует предоставить всю необходимую информацию для тех, кто оценивает его значение с ответом на следующие вопросы:

- На какой вопрос вы надеетесь ответить, и каковы ваши ожидания (или гипотеза) по поводу ответа на этот вопрос? Является ли вопрос (и гипотеза) исследования важным? Какое отношение он имеет к знаниям, имеющимся в настоящее время в данной области?
- Будет ли изучение, изложенное в протоколе, отвечать на вопросы исследования?
- Возможно ли выполнить конкретные задачи с использованием структуры и методов, предлагаемых в протоколе?
- Возможно ли на деле проводить исследование на рассчитываемые средства?
- Будет ли достигнута достаточная мощность статистического критерия для достоверного заключения по вопросу исследования после завершения исследования и анализа результатов?
- Будут ли заключения иметь положительное значение для здоровья прямо или косвенно?

Все эти вопросы полезно учитывать на протяжении всего процесса подготовки вашего протокола. Представьте себя в роли рецензента!

Сказанные выше необходимые элементы протокола должны дать объяснение исследованию в смысле ответов на следующие вопросы:

- **ПОЧЕМУ?** Ставится вопрос исследования и дается соответствующая основополагающая информация
- **КАК?** Излагается структура исследования и логическое обоснование ее выбора

- **КТО?** Определяется целевое население и население для изучения, а также объем выборки
- **ЧТО?** Определяются переменные величины для количественной оценки, инструменты для использования и результаты для анализа
- **И В КОНЕЧНОМ ИТОГЕ?** Комментируется ожидаемое значение результатов и вклад в знания

Вопрос исследования

Ваш протокол должен начинаться с ясной и точной формулировкой вопроса исследования. Хорошая практика рекомендует сделать это в форме вопроса, а не утверждения.

Пример:

Почему астма особенно часто возникает у детей, проживающих в Истанбуле?

Логическое обоснование, предыдущие исследования по предмету.

Цель этого раздела состоит в том, чтобы объяснить каким образом вопрос исследования возник на основе имеющихся в настоящее время знаний о предмете. Развитие ваших идей необходимо изложить в логической последовательности. Будьте четкими и укажите основную рекомендательную литературу, но не ее полный обзор.

- Обсудите значение темы
- Сделайте обзор соответствующей литературы и имеющихся в настоящее время знаний (включая пробелы в знании, что обуславливает необходимость проведения данного изучения)
- Опишите результаты, которые были уже достигнуты вами в области предлагаемого исследования
- Укажите каким образом возник вопрос исследования, и как он логически относится к вышесказанному
- Обрисуйте в общих чертах как вы намерены подойти к вопросу исследования
- Объясните как ваше исследование будет дополнять имеющиеся знания и содействовать улучшению здоровья и/или экономии средств.

Задачи, гипотеза и конкретные цели

Задачи

Даже очень точный вопрос исследования зачастую бывает слишком обширным, что становится невозможным ответить на него проведением лишь только одного изучения. Например если вопрос вашего исследования был таким «Почему астма особенно часто возникает у детей, живущих в Истанбуле?», то вы не можете надеяться, что найдете все возможные ответы на данный вопрос с проведением одного изучения. Поэтому вам следует разбить вопрос на одну или несколько *задач* для вашего конкретного исследования.

Пример

Задачами данного исследования является выяснение того, имеется ли связь между значительным числом заболеваний астмой в Истанбуле и совокупностью генетической предрасположенности (оценка дается на основе аллергического состояния) и социально-экономических условий и/или загрязнения атмосферного воздуха

Гипотеза

Для выполнения этих задач план исследования *может* включать в себя сравнения показателей заболевания или воздействия в нескольких группах субъектов с использованием статистического тестирования в целях оценки сравнений. В таком случае задачи следует сформулировать в форме *гипотезы*, которая будет оцениваться с помощью статистических тестов. Гипотеза излагается как утверждение для *опровержения* и рассматривается как *нулевая гипотеза*.

Пример:

Проверяется следующая гипотеза:

1. Показатели распространенности астмы не отличаются среди детей в группах населения в Истанбуле с низким и высоким социально-экономическим уровнем жизни
2. Показатели распространенности астмы не возрастают среди детей, проживающих в домах с повышенным загрязнением воздуха.
3. Связь между показателем распространенности астмы и социально-экономическим положением и между показателем распространенности астмы и загрязнением атмосферного воздуха не отличается, если это отнести к аллергическому состоянию ребенка.

Конкретные цели

С вышесказанным вы обобщаете практические шаги, которые будут предприниматься группой исследования для выполнения задач предлагаемого вами изучения. Их часто называют *конкретными целями*.

Пример:

Для выполнения этих задач были определены следующие конкретные цели:

1. Определить соответствующий источник для изучения астмы у детей и сделать отбор 200 случаев заболевания согласно определению конкретного случая.
2. Определить и сделать отбор соответствующих субъектов для контрольных целей (лица, у которых нет астмы)
3. Используя стандартные вопросники зарегистрировать информацию индивидуального, демографического и социально-экономического характера, которая относится к случаям заболевания и к контрольной группе
4. Сделать кожную пробу на аллергическую реакцию в группе со случаями заболевания и в контрольной группе (для показания аллергии).
5. Дать количественную оценку воздействию частиц в помещении на каждого участника в каждый из трех выборочных дней
6. Сравнить коэффициенты риска для случаев заболевания и контрольных лиц при рассмотрении аллергии, низкого социально-экономического уровня и повышенного загрязнения воздуха внутри помещения

Должно быть очевидным, что вы не можете тотчас завершить этот раздел ваших конкретных целей. Вам придется прежде всего решить вопрос структуры и методов вашего исследования, а затем на более поздней стадии составить перечень конкретных целей. Они излагаются в этой части протокола с тем, чтобы помочь рецензенту при его обзоре быстро и без затруднения понять план исследования.

Структура и методы

Структура исследования

Здесь говорится о выбранной вами структуре исследования. Имейте в виду, что она выбирается в соответствии с задачами исследования. Объясните почему именно такая структура была предпочтена другим возможным вариантам.

Исследуемая популяция

В этом разделе дается установка, в соответствии с которой будет проводиться данное исследование. Кому относятся полученные результаты? Какие группы людей имеют заболевание, подобное изучаемому заболеванию? Все ли общины подвергнуты данному заболеванию? Или же только одна географическая, профессиональная, возрастная группа? В этом разделе говорится также о том, как удостовериться, что результаты исследования могут быть обобщены применительно к определенной популяции.

Пример:

- Каких детей в Истанбуле следует привлечь для изучения? Всех детей? Детей одной школы? Астматиков, которые отмечены только в больнице? Всех детей, имеющих симптомы, предположительные для астмы?
- Будут ли результаты, извлеченные из изучаемой популяции, говорить нам что-либо обо всех детях? Обо всех детях в Турции?
- Кто такие «дети»? Те, кто в возрасте до 16 лет? До 2 лет? Существует ли возрастной предел ниже и выше?

Объем выборки и мощность статистического критерия

Необходимо рассчитать, насколько исследование должно быть объемным, чтобы ответить на поставленные вопросы. Определите предположения для расчетов и приведите таблицу вычисления размеров выборки (и мощности) по вариантам предположений.

Пример:

- Сколько детей будет привлекаться?
- Какой процент от всей популяции они представляют?
- Достаточно ли это количество детей, чтобы ответить на поставленный вопрос?
- Какова вариация распространенности фактора (загрязнение воздуха, аллергия) среди детей?
- Насколько большое различие я могут выявить у детей, подвергнутых и неподвергнутых воздействию фактора?
- Является ли это «важным» различием?

Субъекты: отбор и определения

В этом разделе должно быть:

- подробное объяснение тому, сколько субъектов и каких категорий будут привлечены для исследования, где и почему;
- определение отбора, критериев включения, исключения и прекращения;
- расчеты реального числа потенциально привлекаемых субъектов;
- описание механизма привлечения к участию в исследовании;
- обсуждение возможности привлечения необходимого числа субъектов и объективная оценка процента людей, которые будут согласны участвовать.

Пример:

- Будут ли включаться дети с (без) астмой?
- Какие дети будут исключаться?
- Какой подход к детям будет принят?
- Что предпринимается в случае отказа участвовать?
- Сколько детей будет отбираться и какой процент детей вы ожидаете для фактического участия?

Методы сбора данных: определения и количественная оценка

Важно заявить каким образом будут собираться данные для установления как последствий для здоровья (заболевание или другое «состояние здоровья»), так и детерминант, которые вы планируете изучить, что означает точное изложение того, как все это будет измеряться или определяться *в предлагаемом исследовании*. Следует также определить процедуры контроля качества. Если процедура является стандартной, о которой говорилось выше, то необходимо на это ссылаться.

Процедура включает:

- четкое определение всех условий;
- рассмотрение экспериментального тестирования методов и инструментов;
- обсуждение достоверности и надежности предлагаемых определений;
- обсуждение ограничений измерительных приборов и предлагаемых определений (например последствия ошибки или неправильной классификации).

Пример:

- Как будет определяться астма для данного исследования: с помощью вопросника, клинического осмотра, обзором истории болезни и больничных карт пациентов?
- Что будет если поставлен диагноз астмы у того, у кого ее нет?
- Каким будет определение загрязнения воздуха внутри помещения для данного исследования? Как это будет измеряться или оцениваться?
- Какие компоненты загрязнения атмосферного воздуха будут оцениваться?
- Как будет определяться социально-экономический статус?
- Каким будет определение аллергии для данного исследования?

Данные: менеджмент и статистический анализ

В этом разделе излагается следующее:

- процедура кодирования и ввода данных в компьютерные файлы;
- меры по обеспечению полной и точной информации;
- примеры того, как будут демонстрироваться результаты и делаться сравнения;
- тесты, которые будут использоваться для проведения статистического анализа с целью проверки каждой из выдвинутых гипотез

Полезно построить этот раздел в соответствии с вопросами исследования, его задачами и рассматриваемыми гипотезами.

Включите соответствующую справочную литературу для статистических тестов: книгу или статью о статистике, в которых изложен метод или компьютерную программу, используемую для статистической обработки.

Пример:

- Как будут резюмироваться записи о пациентах (или ответы на вопросник)?
- Как будет обеспечиваться правильное кодирование данных, полученных с помощью вопросника?
- Какие типы таблиц, графиков и рисунков будут использованы для показа результатов?
- Какие статистические тесты будут применяться для проверки гипотезы изучения?

Общий менеджмент проекта

В этом разделе определяется:

Персонал, необходимый для проведения исследования и его задачи. Дается обоснование для комплектования предлагаемого персонала согласно с задачами и необходимыми сроками работы. Излагаются обязательства каждого из членов персонала.

Сроки работы устанавливаются согласно с предполагаемым временем, которое необходимо на каждой стадии исследования включая следующее:

- пробное тестирование
- привлечение субъектов изучения
- приготовление форм и вопросников
- сбор данных
- процедуры последующих мер
- проверка данных и статистический анализ
- сообщение о проделанной работе – участникам, спонсорам и общине, привлеченной к исследованию и академическому обществу

Следует определить процедуры последующих мер относительно участников исследования, если есть необходимость (например сообщаются ли результаты исследования каждому из его участников? Что вы предпримите в случае обнаружения клинически соответствующего заболевания у участника исследования, который не находится на лечении?)

Сила и ограничения

При разработке протокола исследования придется сделать много компромиссов, делая выбор из нескольких возможных вариантов структуры исследования и подхода для сбора сведений. Вероятно не бывает идеального протокола, и в нем всегда будут присутствовать такие аспекты, которые могут быть подвергнуты критике. Важно включить такую часть, где вы рассматриваете возможную критику структуры и методов вашего исследования и аргументируете ваше мнение о том, что ограничения, вытекающие из такого выбора, не имеют серьезного значения. Подобно этому полезно было бы определить те аспекты конкретного протокола, которые вы думаете особенно сильны и заслуживают финансовой поддержки.

Справочная литература

В этой части приводится список рекомендуемой литературы по всем ранее обсуждавшимся разделам (включая логическое обоснование, предыдущие исследования, стандартные методы, статистический анализ), обычно составленный в той последовательности, в какой они представлены в протоколе исследования.

Вопросы этики

В данном разделе четко говорится о соблюдении принципов Хельсинской Декларации с указанием следующих положений:

- гарантия качества технических аспектов
- возможный риск процедур исследования и их положительные результаты
- логические доводы и обоснование для проведения исследования
- приоритет интересов участников, который превышает интересы науки или общества
- защита этих интересов
- юридическая ответственность за ущерб, причиненный участникам исследования
- информирование участников об исследовании и
- их добровольное согласие на участие в исследовании.

Пример:

- | |
|--|
| • Подвергаются ли дети риску при тестировании аллергической реакции на коже? |
|--|

- Кто дает согласие на участие ребенка в исследовании?
- Кто будет знать о результатах обследования?
- Что предпринимается при обнаружении заболевания?

Если средства выделяются спонсором извне за пределами общины или страны, то необходимо четко изложить интересы всех сторон и пользу для участников, местных исследователей и общества.

- Кому «принадлежат» результаты исследования?
- Кто будет являться автором научных публикаций?
- Что будет делать спонсор с полученными результатами
- Будут ли иметь ли соответствующее лечение больные люди, диагностированные в ходе исследования?

Значение (предполагаемое влияние)

В этом разделе снова дается обоснование для исследования в свете ожидаемых результатов. В нем говорится о следующем:

- прогнозирование потенциальных результатов
- возможное использование результатов изучения в будущем группой исследования, другими исследователями, людьми в сфере политики и обществом.

Бюджет

Необходимо определить каждый пункт расходов, предполагаемых для проведения исследования, если даже затраты покрываются за счет обычного медицинского обслуживания или других источников финансирования вне самого исследования. Статьи расходов по возможности следует представить в единицах (как например почасовая ставка заработной платы согласно профессиональной квалификации).

Можно включить обоснование бюджета в письменной форме для детального пояснения различных статей расходов.

Исследователи: роль каждого и личные данные

В этом разделе описывается роль каждого исследователя в проведении изучения и четко определяются лица, несущие ответственность по каждому компоненту исследования.

В личных данных ясно говорится о квалификации и профессиональном опыте исследователей, включительно уровень их подготовки, академические звания или сертификаты, опыт исследовательской работы и научные публикации.

В этом разделе также излагаются другие обязанности исследователей, чтобы убедить рецензентов в том, что они являются достаточно опытными для проведения исследования и располагают временем, чтобы посвятить себя до полного окончания работ.

3.2 Решение о том, что изучать: вопрос исследования

Выбор вопроса – это первый существенно важный шаг в исследовании. Постановка правильного вопроса необходима для четкого построения вашего протокола и определяет вероятность получения финансовой поддержки для исследования, что является обязательным условием для его проведения.

3.2.1 Основные концепции для постановки вопроса исследования

Тема исследования по традиции формулируется как вопрос исследования. Почему это так?

Вопрос

Задача исследования заключается в обогащении знаний. Изложение конкретных знаний, в поисках которых ведется исследование, а также методов, используемых для их достижения, должно быть хорошо продуманным с тем, чтобы сформулировать некий подход к созданию такого знания. Детальное изложение - это то, что мы подразумеваем под протоколом исследования.

Тема исследования формулируется в конкретный вопрос, который должен быть четко определен как конкретные задачи. Вероятность того, что исследование принесет новые знания зависит насколько четко поставлен вопрос. С формулировкой темы в качестве вопроса легче наметить план действий, необходимых для ответа на вопрос. Если тема сказана, но нет ее четкого определения, то не ясно как это знание будет достигнуто.

Пример:

Скажем например, что нас интересует множественная лекарственная устойчивость, наблюдаемая у больных туберкулезом в Бангкоке. Мы можем наметить тему исследования как:

Множественная лекарственная устойчивость у больных туберкулезом в Бангкоке

Или

Является ли неправильный менеджмент случаев заболевания причиной возникновения множественной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом в Бангкоке?

Преимущество вопроса над простым декларированием общей темы является совершенно очевидным. Формат вопроса требует больше точности и ведет к логическому подходу к теме исследования.

Гипотеза.

Если для ответа на вопрос исследования необходимо сопоставить две или более групп, или же определить взаимодействие факторов, то утверждение одной или нескольких гипотез должно быть согласовано с формулировкой вопроса и задачами исследования. Целью гипотезы является постановка вопроса в формате, переходящему к ответу путем использования ряда статистических тестов.

Гипотеза выдвигается как утверждение, которое вовлекает сравнение или ассоциацию нежелательнее чем вопрос. Традиционно она утверждается в форме, при которой вы ожидаете желательнее ее опровергнуть или отклонить. Такая форма называется как *нулевая гипотеза*. Суть ее такова, что результат, обеспечиваемый большинством статистических тестов, является *вероятностью ошибочности*, если вы опровергаете нулевую гипотезу. С опровержением нулевой гипотезы усиливается наше убеждение, *при соответствующем уровне вероятности*, в том, что существует связь между изучаемыми переменными величинами (состояния здоровья, факторы, детерминанты).

Пример:

Вопрос исследования – Является ли неправильный менеджмент случаев заболевания причиной множественной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом в Бангкоке?

Задача исследования – сравнить показатели множественной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом в Бангкоке при неправильном и правильном менеджменте случаев заболевания

Гипотеза исследования – распространенность множественной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом не отличается при правильном и неправильном менеджменте случаев заболевания в Бангкоке.

Должно быть очевидным, что большая ясность достигается с формулированием темы в качестве вопроса, а вопроса - в качестве более конкретной задачи и затем гипотезы. Вопрос определяет рамки исследования, а задачи вынуждают нас быть точными и предложить ключевые термины такие как *множественная лекарственная устойчивость, туберкулез, менеджмент случаев заболевания, качество менеджмента случаев заболевания, Бангкок*.

Выдвижение гипотезы исследования заставляют нас тщательно обдумать то, какие сравнения будут необходимы, чтобы ответить на вопрос исследования и устанавливает формат, в рамках которого мы будем применять статистические тесты при интерпретации наших результатов. В этом случае мы почти близки к установлению ассоциации (или ее недостаточности) между *неправильным менеджментом случаев заболевания* («детерминанта») и *множественной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом* («состояние здоровья») путем сравнения показателей у пациентов, находящихся в группах с разным подходом к менеджменту случаев заболевания. Определяя характер ассоциации между ними, мы можем оценить силу ассоциации (т.е. насколько велико различие в показателях множественной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом) и доверительный уровень того, что это различие, выявленное в нашем исследовании, является истинным. Существует два ключевых элемента при рассмотрении этиологии.

3.2.2 Некоторые положения, учитываемые при выборе вопроса исследования

В некотором смысле наука может рассматриваться как чисто «интеллектуальная» деятельность, а поиск знаний следует оценивать как сам по себе. Однако мы не живем в мире неограниченных ресурсов, и следовательно должны быть установлены приоритеты. Даже имеющиеся ресурсы зачастую распределяются через неясный механизм и сети. Поэтому при выборе вопроса исследования нам необходимо понять превалирующие реальности действительности и возможность работать в рамках их ограничений.

Некоторые положения, учитываемые при выборе вопроса исследования:

- Отношение к здоровью общего населения (частота, серьезность)
- Вероятность эффективного вмешательства или применения новых знаний
- Возможность успешного проведения исследования для ответа на вопрос
- Обобщение новых знаний для других установок исследования
- Интересы и опыт работы группы исследования
- Отношение к политическим и социальным нуждам (общественные, научные)

Смотрите сопроводительный текст для практических упражнений по теме выбора вопросов исследования при подготовке протокола исследования

4. ПОСТРОЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Структура исследования: его отношение к развитию медицинских знаний

Целью исследования является приобретение знаний и понимание естественного мира и его функционирования. Это требует построения систематических наблюдений в логические шаблоны, позволяющие делать сравнения. Такие сравнения дают нам возможность прийти к выводам, которые объясняют наблюдавшиеся реальности (дидактическое рассуждение) и сформулировать идеи, разъясняющие общие реальности (индуктивное рассуждение). Затем мы проверяем эти идеи применительно к другим случаям.

Процесс развития таких концепций в медицинской науке по традиции проходил серию систематических ступеней. Он часто начинается с наблюдений за каким-либо больным человеком (*случай заболевания*). Соединение ряда случаев одного и того же заболевания (*серии случаев заболевания*) приводит затем к определению характерных признаков данного заболевания.

Регистрация сведений о признаках и естественном течении болезни или состоянии здоровья в большей по размеру популяции с использованием стандартного подхода дает более точное представление о тяжести болезни для общества (*описательное исследование*). Это позволяет заглянуть поглубже в то, что касается возможных факторов заболевания (*выработка гипотезы*). Рассматривание этих предполагаемых факторов с проведением исследований, которые предусматривают планируемые сравнения между местоположениями или в подгруппах данной популяции, обеспечивает более убедительное доказательство (*аналитическое исследование*).

В конечном итоге мы переходим от наблюдаемых шаблонов и сравнений между группами к тестированию эффектов вмешательства на характеристики какой-либо группы и сопоставлению их с другой группой, в отношении которой не применялось такое вмешательство (*экспериментальное исследование*).

Экспериментальные исследования

Эти исследования в большой степени напоминают классические лабораторные изучения, проводимые исследователями в других областях. Разница заключается в привлечении человеческих популяций. Использование этой структуры является ограниченным прежде всего в силу этических соображений. Примерами тому служат клинические исследования или исследования вмешательства.

Исследования, проводимые путем наблюдений (обсервационные)

Поскольку привлечение людей для эксперимента зачастую является невозможным и не этичным, то во многих эпидемиологических исследованиях ведется наблюдение (не экспериментирование на) за человеческими популяциями.

Целью обсервационных исследований является «систематическое наблюдение и оценка результатов естественных экспериментов». Задачей является найти такую структуру изучения, которая позволит группе исследования проводить такие наблюдения.

Описательные исследования

Такие изучения занимаются описанием существующего положения, обычно с помощью данных, уже собранных для других целей (например данные из регистрации смерти или

заболевания, регистрация инфекционных заболеваний, данные о госпитализации) без предварительной формулировки конкретных гипотез или планированных сравнений.

Аналитические исследования

В этих исследованиях задачей является проверка гипотезы с использованием сравнений между двумя или более группами, или ассоциаций среди различных факторов в одной группе.

Поперечные исследования

- в большой степени подобны описательным исследованиям
- данные о заболевании и детерминантах собираются для конкретной популяции в одно и то же время
- сравнения делаются между подгруппами для проверки предлагаемой гипотезы

Когортные изучения

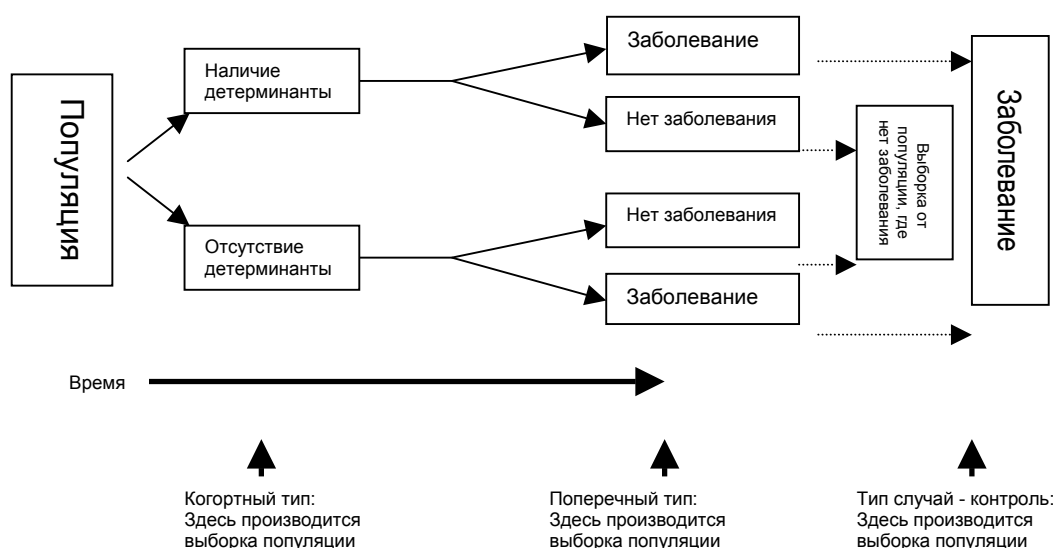
- определяется популяция, которую распределяют на две группы, т.е. на группы с наличием и отсутствием конкретной детерминанты (фактор риска, воздействие и т.д.)
- две подгруппы популяции (с наличием и отсутствием детерминанты) наблюдаются на протяжении какого-то времени, затем определяется и сравнивается число заболеваний в каждой подгруппе с целью проверки гипотезы.

Исследования типа случай - контроль

- определяются люди с данным заболеванием (случаи)
- определяется популяция, в которой возникли случаи заболевания и делается выборка (контрольная группа) или группа наблюдения от этой популяции (не имеющая заболевание)
- оценивается частота различных детерминант для случаев заболевания и контрольных лиц (и сравнивается с целью проверки предлагаемой гипотезы)

**Смотрите сопроводительный текст для практических упражнений
по теме определения типов исследования**

4.2 Схема построения исследования



Основные рамки структур эпидемиологического исследования построены так, что наличие и отсутствие состояния здоровья (обычно заболевание) относится к наличию или отсутствию изучаемого фактора (например лечение, воздействие, личный фактор риска).

Исходя из этих два компонента (заболевание и детерминанты) могут быть определены следующие четыре категории:

1. наличие детерминанты (или фактор риска, воздействие, лечение), с заболеванием
2. наличие детерминанты (или фактор риска, воздействие, лечение), без заболевания
3. отсутствие детерминанты (или фактор риска, воздействие, лечение), с заболеванием
4. отсутствие детерминанты (или фактор риска, воздействие, лечение), без заболевания

4.3 Детали структуры исследования

4.3.1. Описательные исследования

Описательные исследования обеспечивают полезную для начала общую постановку проблемы. Они могут помочь в важной оценке тяжести болезни в перспективе и в планировании медицинского обслуживания и профилактических мер.

Цели:

- оценка серьезности различных проблем здоровья в общине и мониторинг изменений
- описание частоты случаев различных заболеваний или проблем здоровья в населении.

Методы исследования

Описательные исследования соединяют статистику заболеваемости или смертности *обычно на основе обычных источников информации* или данных по переменным величинам, относящимся к здоровью (например функция легких, использование медицинского обслуживания) и сообщают сведения в соответствии со значимыми категориями такими как:

- Время (когда это произошло?)
- Место (где это обнаружено?)
- Человек (кто подвергнут воздействию?)

Описательные данные обычно группируются под этими заголовками для прослеживания вариаций, которые соответствуют шаблонам, относящимся к распространенности возможных детерминант.

Время

Заболеваемость может варьироваться по нескольким различным временным измерениям:

- *Вековые тенденции* - изменения, происходящие через много лет, как например в случае туберкулеза, астмы
- *Циклические изменения* – подъем и падение за периодические интервалы, как например в случае коклюша, кори
- *Сезонное изменение* - усиления в определенное время года, как например в случае астмы, гриппа
- *Эпидемия* – необычное временное возрастание, например в случае болезни легионеров

Место

Пространственная совокупность случаев заболевания может произойти в нескольких измерениях:

- *Географическое* – вариация между странами и регионами с различными климатическими условиями, этническими группами, социальными и культурными традициями, диетическими привычками, например при раке легких, астме
- *Городское-сельское* – разница в плотности населения, уровне бедности, загрязнении окружающей среды, диете и роде занятий, например при туберкулезе, хронических заболеваниях дыхательных путей
- *Местонахождение* – жилищные условия, загрязнение окружающей среды, типы бытового отопления, топливо для приготовления пищи и адекватность вентиляции могут различаться от места к месту, а также в семьях, проживающих в одной и той же общине, например при пневмонии, заболевании дыхательных органов
- *Учреждения* – заболеваемость может быть разной в таких учреждениях как школа, военные базы, тюрьмы, предприятия и больницы в соответствии с организационными единицами как классы, барраки, камеры заключения, производственные цеха, например при острых респираторных заболеваниях, профессиональных заболеваниях легких.

Человек

Разные индивидуальные характеристики могут повлиять на риск заражения заболеванием при возможности подверженности индивида воздействию возбудителя или же по причине индивидуальной восприимчивости человека к болезни:

- *Возраст и пол* – физиологические и анатомические различия, иммунная защита организма, характер и продолжительность воздействия фактора, болезни и инвалидность в прошлом, дегенеративные процессы, как например при туберкулезе, пневмонии, астме
- *Семейное положение* – образ жизни, контакты с детьми, как например при острых респираторных инфекциях
- *Этническая группа* – генетическая восприимчивость, окружающая среда, культура, как например при астме, туберкулезе
- *Семья* – генетическая предрасположенность и окружающая среда, узы и традиции, как например при астме, курении табака
- *Профессиональный и социально-экономический статус* – воздействие вредных веществ и инфекционных возбудителей, место проживания, перемещение, экономические ресурсы, как например при астме, пневмонии, хронических заболеваниях легких в результате воздействия пыли.

Преимущества

- не требует больших затрат и времени, рационально используется имеющаяся информация
- полезно для первоначального обзора проблемы
- определяются параметры для дальнейшего изучения

Недостатки

- имеются трудности в определении всех случаев, в особенности тех, которые редко имеют летальный исход или обычно не находятся под контролем медицинского учреждения
- данные по заболеванию и соответствующим переменным величинам возможно не имеются или не представлены в соответствующей форме
- методы сбора данных и критерии диагностики не являются стандартизованными

4.3.2 Аналитические исследования

Анализ описательных данных зачастую приводит к *формулировке гипотезы* на основании наблюдавшейся взаимосвязи между заболеванием или состояниями здоровья и возможными детерминантами.

Выработанную гипотезу необходимо проверить посредством планированного полевого исследования, построенного с целью выявления следующего:

- имеются ли общие характеристики у лиц с заболеванием или подвергались ли они воздействию одного и того же фактора;
- предрасположены ли к развитию заболевания люди, имеющие характерные признаки и находящиеся под воздействием определенного фактора по сравнению с теми, у которых не имеется таких характеристик

В этом заключается роль *аналитических исследований*, которые могут разделяться на три типа:

- Поперечные исследования
- Когортные исследования
- Исследования типа случай - контроль

Поперечные исследования

Определение

Это исследование, при котором все количественные измерения производятся в определенной точке времени. С такими измерениями определяют случаи (или другие состояния здоровья), а также предполагаемые детерминанты (воздействие в прошлом или в настоящем, или характерные признаки) и сравнивают подгруппы в популяции.

Цели

- Проверить гипотезу об этиологии заболевания посредством показа степени корреляции между рядом возможных детерминант (например индивидуальные характеристики, воздействия, поведения, лечения) и наличием заболевания *путем*:
 - сравнения распространенности заболевания в группах с разными типами или уровнями детерминант в рамках изучаемой популяции,

Или

- сравнения распространенности заболевания в популяции с наличием детерминанты с данными, приобретенными в подобной популяции, где отсутствует детерминанта (или с «предполагаемыми значениями», основанными на показателях по региону).
- Оказать помощь в планировании медицинского обслуживания, обеспечивая систематичную, сравнительную информацию о :
 - тяжести заболевания и нетрудоспособности в различных подгруппах популяции
 - группах в популяции, подвергнутых наибольшему риску и в отношении которых необходимо сосредоточить меры лечения и предупреждения заболевания.

Методы исследования

Следует четко определить *цель* исследования, поскольку от этого критически зависит выбор изучаемой популяции и методы исследования.

В протоколе исследования следует:

- определить целевую популяцию, а также каким образом будет производиться выборка субъектов для изучения (смотрите ниже раздел по теме выборки популяции для изучения)

- изложить как будут определяться различные подгруппы для сравнения (например отсутствие/наличие заболевания, отсутствие /наличие воздействия согласно с определенными критериями вовлечения и исключения субъектов).
- обеспечить четкие определения количественной оценки заболевания и воздействия, а также распределения субъектов по категориям различных заболеваний и воздействия (рабочие определения)
- предписать инструменты исследования, подготовку группы исследования для их применения и процедуры исследования
- составить план менеджмента и анализа данных, включая проверку ошибок и другие процедуры по контролю качества.

Преимущества

- результаты можно получить относительно быстро и без особенных затрат
- возможно изучить большое количество возможных ассоциаций
- возможно использовать стандартные методы количественной оценки воздействия и результатов

Недостатки

- временные связи (между потенциальными детерминантами и заболеванием) не всегда ясны
- требуется изучить большую по размеру популяцию в случае сравнительно редко встречаемого заболевания
- воспоминание событий прошлого может быть ненадежным
- изучаемая популяция составляет выживших людей в когорте, что может представлять смещение отбора целевой популяции

Когортные исследования

Определение

Когортой называют группу людей, которых объединяет общие признаки. При когортном исследовании определяется популяция (когорта) людей, не имеющих заболевания в какой-то момент времени и которая соответственно классифицируется в зависимости от наличия или отсутствия какого-либо фактора (например подверженность воздействию возбудителя). Затем некоторое время за ними ведется наблюдение с целью обнаружения последующих проявлений болезни (заболеваемость) у людей, которые подвергались и не подвергались воздействию фактора.

Цели

- показать насколько больше может быть риск развития впоследствии заболевания у людей при наличии определенного фактора (воздействие определенного возбудителя или наличие определенных характеристик) по сравнению с теми людьми, у которых этого не имеется (нет воздействия возбудителя или соответствующих характеристик), т.е. определить факторы риска, ассоциированные с увеличением и уменьшением заболеваемости
- количественно оценить повышенный риск (риск или коэффициент риска), который может быть отнесен к детерминанте

Методы исследования

Когорта может составлять выборку нижеследующего:

- общее население
- группа людей, где отмечено большее число изучаемого заболевания (например в определенной возрастной, половой и профессиональной группе)

- лица с особыми характеристиками, которые содействуют их идентификации и облегчают наблюдение (врачи, медсестры и другие работники в отраслях с незначительным охватом и небольшой текучестью)

Если план исследования предусматривает идентификацию и комплектование когорты «сегодня» с осуществлением наблюдения в будущем, то такое изучение называется *проспективным когортным исследованием*.

На начальной стадии исследования всех участников привлекают к опросу с использованием стандартных методов (например вопросника, стандартизованных тестов) для регистрации личностных характеристик, истории в прошлом и соответствующих биологических различий. Детерминанты (такие как воздействие предполагаемых вредных факторов) отмечаются постоянно или по определенным отсчетам времени на протяжении периода наблюдения.

Контрольные группы в проспективном когортном исследовании часто являются «внутренними» т.е. членами когорты, которые не подвергаются воздействию исследуемого фактора. Там где когорта составляет группу людей, которые все подвергаются или подвергались воздействию фактора (например шахтеры и угольная пыль), необходимо привлечь «внешнюю» группу для сравнения. Это может быть все население данного региона или же часть населения, которая не подвергается воздействию, но имеющая подобные признаки.

Спустя некоторое время подсчитывается и сравнивается число заболеваний или среднее количественное значение заболевания для каждой группы.

Если план исследования предусматривает выборку когорты на основании ее принадлежности к популяции в определенный момент в прошлом и прослеживается с этого момента (в прошлом) по «сегодняшний день», то такое исследование называется *рестроспективным когортным исследованием*.

Исследуемая популяция подсчитывается на основании принадлежности к определенной популяции в какой-то момент в прошлом (с использованием существующих регистрационных записей – т.е. записей о трудоустройстве, школьных журналов, городских регистрационных сведений).

Информация для классификации каждого изучаемого члена относительно воздействия и отсутствия воздействия на них (изучаемого фактора) обычно собирается из регистрационных записей, но может быть получена также непосредственно от самих субъектов изучения или от членов их семей.

При изучении нелетальных исходов сегодня можно установить местонахождение субъектов изучения и определить статус их заболевания. В исследовании смертности витальный статус каждого субъекта изучения определяется сегодня (с использованием общественных регистрационных записей), а что касается умерших, то устанавливается причина их смерти.

Число заболеваний (или смертных случаев) подсчитывается и сравнивается в каждой группе, зачастую изучая коэффициент показателя заболеваемости в двух группах (относительный риск). Об этом подробно обсуждается ниже.

Преимущества

- можно проследить соответствующую временную последовательность, тем самым помогая различить причины от ассоциированных факторов
- можно установить новые случаи заболевания в конкретной популяции и в определенный период времени, что позволяет подсчитать число заболеваний
- можно одновременно изучить несколько возможных детерминант и результаты их воздействия

- можно точно оценить детерминанты и последствия

Недостатки

- необходимо изучить большую популяцию при низком показателе заболеваемости
- требуется длительное время до проявления результатов воздействия, если инкубационный период является продолжительным
- требуются относительно высокие затраты
- потери из популяции во время изучения могут привести к смещению результатов
- стандартные методы и критерии могут бездействовать на протяжении длительного периода наблюдения

Пример:

Задача исследования:

Исследовать воздействие дыма от сгорания дерева на развитие астмы у детей

Проспективное исследование

- определить всех детей, у которых нет астмы, во всех 50 детских садах нашего города на настоящую дату
- разделить их на две группы:
- дети, проживающие в домах, где используются дрова в качестве топлива (подвергнутые воздействию)
- дети, проживающие в домах, где не используются дрова в качестве топлива (не подвергнутые воздействию)
- проследить за состоянием здоровья этих детей на протяжении 10 лет с их ежегодным обследованием
- после 10 лет подсчитать и сравнить показатели заболеваемости для определения развития астмы в каждой группе детей (коэффициент риска или разница в уровнях риска)

Ретроспективное исследование

- определить всех детей, которые посещали какую-либо из 50 детских садов в нашем городе 10 лет тому назад с использованием регистрационных записей школ и учреждений общественного здравоохранения
- используя адресную информацию, полученную из записей, распределить детей на две группы:
- дети, которые возможно проживали в домах, где использовались дрова в качестве топлива (подвергались воздействию)
- дети, которые возможно проживали в домах, где не использовались дрова в качестве топлива (не подвергались воздействию)
- установить местонахождение детей в настоящее время (например посещаемая ими школа) и определить у каких детей развивалась и не развивалась астма на протяжении последних 10 лет
- подсчитать и сравнить показатели заболеваемости астмой в каждой группе детей (коэффициент риска или разница в уровнях риска)

Исследования типа случай - контроль

Определение

Исследование, при котором частота детерминанты (история воздействия возможного фактора в прошлом и/или индивидуальные характеристики) в группе людей с заболеванием (случаи) сравнивается с предполагаемой частотой присутствия детерминанты (воздействие или характеристика) в популяции, где возникли случаи заболевания. «Предполагаемая частота» обычно определяется путем изучения группы людей без заболевания (контрольная группа).

Этот тип исследования часто используется как метод предварительного исследования гипотезы в силу его значительного преимущества над другими методами исследования (смотрите ниже).

Цели

- продемонстрировать, что фактор или детерминанта обнаруживается более часто среди тех, у которых имеется заболевание по сравнению с теми, у которых нет заболевания.
- определить относительный риск какой-либо повышенной частоты с использованием «избыточного коэффициента»

Методы исследования

Сущность исследования типа случай – контроль заключается в приобретении объективных данных от репрезентативных случаев и контрольной группы, образованной из той же популяции с целью получения истинных сравнений относительно их подверженности риску.

Данные о воздействии фактора в прошлом и соответствующих личностных характеристиках могут быть получены посредством прямого опроса или из регистрационных записей. Во избежание смещения *существенно важно* выявить данные и вести наблюдения за контрольной группой *точно* в таком же порядке, в каком это применяется в отношении случаев заболевания.

Отбор случаев заболевания

- Идеально было бы отобрать *все* случаи в определенной популяции, хотя обычно практичным бывает только привлечение выборки случаев заболевания из более доступного источника
- Не важно как они отбираются, *однако необходимо* обеспечить *равные* возможности для идентификации и отбора в отношении всех лиц с заболеванием в данной популяции

Обычные источники отбора случаев заболевания включают в себя:

- пациенты, посещающие больницы или семейный врач
- пациенты, находящиеся на учете (например по раковым заболеваниям)
- лица, определенные по систематическому скринингу заболевания в определенной общине
- свидетельства о смерти

Отбор контрольной группы

- поскольку целью контрольной группы является оценка «предполагаемой частоты» детерминанты, то необходимо, чтобы контрольная группа была **репрезентативной (идеально бы случайной) выборкой популяции, от которой были привлечены случаи заболевания**
- после отбора контрольной группы ее нельзя снимать или замещать, если только она не была включена по ошибке
- схожесть других соответствующих характеристик можно подтвердить посредством «подбора» для потенциально смешивающих переменных таких как возраст, пол, социальное и семейное положение (Заметьте, что невозможно оценить при анализе детерминантную роль всех подобранных переменных и любых переменных, связанных с ними. Существует опасность «избыточного подбора», где факторы риска и потенциальные смешивающие переменные не известны. Если есть сомнения, то лучше не делать подборку и устранить смешивание на стадии анализа.)

- Мощность статистического критерия можно увеличить с использованием 2 или 3 контрольных групп по каждому случаю

Часто используемые источники для отбора контрольной группы включают в себя:

- лица, проживающие в одной местности или находящиеся на одном рабочем месте, учащиеся одной школы и т.д.
- регистрационные записи населения, например регистрация рождения, список учащихся и избирателей, списки семейного врача
- пациенты больниц (где случаи заболевания отбираются из числа посетителей больницы) с другим состоянием здоровья, неотносящимся к данному заболеванию
- родственники, которых можно привлечь, но имеющие одинаковое воздействие окружающей среды и генетический профиль, что может привести к смешиванию сравнений
- выборочный опрос с помощью телефонной связи

Преимущества

- результаты часто могут быть получены более быстро и с меньшими затратами по сравнению с когортными исследованиями
- требуемые размеры популяции являются экономичными
- часто бывает легко определить соответствующую группу со случаями заболевания
- является единственным практичным методом исследования редких заболеваний

Недостатки

- не всегда ясна временная последовательность событий
- невозможно дать количественную оценку заболеваемости или распространенности заболевания, поскольку не известен знаменатель общей популяции
- трудно гарантировать, что контрольная группа представляет популяцию, где возникли случаи заболевания (смешивание)
- неполнота регистрационных записей и ненадежность извлечения сведений о фактах и воздействии факторов в прошлом, в особенности в контрольной группе.

Пример:

Задача исследования:

- исследовать воздействие дыма от сгорания дерева на развитии астмы у детей
- определить всех детей (в возрасте 6-10 лет) с астмой, которые лечились за последние годы в основных клиниках нашего региона (случаи)
- определить для сравнения группу детей того же возраста, у которых нет астмы и которые посещают школу в том же регионе, и сделать случайную выборку с участием этих детей
- опросить родителей детей от каждой группы об использовании дров в их домах в качестве топлива после рождения ребенка и на протяжении периода времени, когда ребенку было 0-6 лет.

Подсчитать и сравнить частоту использования дров в качестве топлива в домах детей по каждой группе.

Анализ

Поскольку размеры исходной популяции не отмечаются при исследовании типа случай - контроль, то невозможно вычислить показатель заболеваемости или распространенности заболевания при таком исследовании. Поэтому мы вычисляем и сравниваем частоту воздействия на группу с заболеванием и без заболевания с использованием избыточного коэффициента. Об этом говорится далее в разделе «индексы риска».

Когда вовлечен более чем один фактор в качестве причины или детерминанты, или же когда существует взаимодействие между ними, то полезно применить более комплексные статистические тесты для оценки их соответствующей этиологической значимости (например логистическая регрессия).

Исследование типа случай – контроль с использованием метода вложенной выборки

Если изучаемая популяция подсчитывалась для ретроспективного когортного исследования, однако имеются ограниченные ресурсы и нет возможности получить подробную информацию о потенциальных детерминантах (воздействие и личностные характеристики) для всей когорты, то можно предпринять исследование типа случай – контроль с использованием метода вложенной выборки.

При таком исследовании случаями являются все лица из когорты, у которых развивалось заболевание, а контрольной группой является случайная выборка людей из той же когортной популяции, у которых нет заболевания. Сбор подробной информации о детерминантах затем связывается с этими индивидами, нежели со всей когортой.

Здесь используется преимущество подхода когортного исследования, определяя воздействие и другие факторы риска или детерминанты в самом начале исследования.

Преимущества

- нет смещения в оценке воздействия в прошлом
- надежные данные о состоянии до болезни
- меньшие затраты по сравнению с когортным исследованием

Это в некоторой степени компенсирует недостатки обычного исследования типа случай - контроль, которые были изложены выше.

4.3.3 Экспериментальные исследования (предусматривающие вмешательство)

С результатами исследования типа случай –контроль и когортных исследований возможно предположить причины заболевания и предложить методы его предупреждения и лечения. Действенность и безопасность соответствующих вмешательств необходимо испытать должным образом. Такие исследования обычно принимают форму *исследования, предусматривающего вмешательство или клинические испытания*.

Определение

Исследование, при котором делается выборка популяции для осуществления запланированного экспериментального вмешательства, эффекты которого оцениваются посредством сопоставления результатов, полученных в экспериментальной группе (имеющей вмешательство или лечение) и контрольной группе, получающей «традиционное» лечение или плацебо (нет активного вмешательства).

Цели

- оценить положительные и отрицательные эффекты медицинских вмешательств
- проверить причинную гипотезу

Многие исследования, предусматривающие вмешательство, проводятся в форме *рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ)*. С их помощью оцениваются конкретные вмешательства, терапевтические или профилактические, путем сравнения результатов в группе вмешательства и контрольной группе, которые состоят из индивидов, распределенных методом случайной выборки от популяции, находящейся под экспериментом.

РКИ используются для:

- оценки *действенности и безопасности* нового лечения или профилактического вмешательства по сравнению с контрольным режимом (традиционный менеджмент или плацебо)
- сравнения альтернативных лечений
- оценки *эффективности и действенности* разных форм обслуживания
- обеспечения прямого доказательства того, что воздействие предполагаемого фактора является причиной заболевания, или что его устранение предупреждает или уменьшает частоту заболевания, однако при таких испытаниях могут возникнуть проблемы этического характера.

Необходимыми условиями клинического испытания являются:

- положительные результаты должны быть клинически значимыми и измеряемыми
- вмешательство должно отвечать требованиям медицинского обслуживания пациентов при их участии в испытании
- должно быть обоснованное сомнение относительно действенности вмешательства
- вмешательство должно быть приемлемым как для пациента, так и для осуществителя вмешательства
- должна быть объективная уверенность в том, что положительные результаты будут перевешивать риск

Схема клинического испытания

- в принципе подобна схеме когортного исследования;
- изучаемая популяция должна быть репрезентативной выборкой популяции, в отношении которой будет применяться вмешательство (*целевая популяция*). Она должна быть стабильной и доступной. Добровольцы *не* допускаются.
- субъекты распределяются выборочно в группе вмешательства и контрольной группе (иногда желательно бывает стратифицировать рандомизацию – смотрите ниже)
- вмешательство применяется в отношении тестовой, а не контрольной группы, которая может получать плацебо или традиционное лечение
- во избежание смещения при сообщении о болезни (или о других соответствующих проявлениях/поведении) или оценке результатов, было бы идеально, если ни субъект, ни рецензент не знают к какой группе принадлежит отдельный участник (обоюдная неосведомленность). Иногда это бывает непрактичным по причине характера лечения (например хирургическое вмешательство). В этом случае можно принять такую схему, где предусматривается неосведомленность с одной стороны, т.е. когда или пациент или человек, оценивающий результаты, не знает о лечении.
- эффект вмешательства оценивается в смысле одного или более четко определенных первичных и вторичных результатов с использованием одинаковых критериев как в группе лечения, так и в контрольной группе
- результаты должны всегда включать как отрицательные проявления, так и положительные эффекты.

Неправильная классификация результатов в обеих группах может привести к ослаблению разницы между двумя группами и ложному уменьшению явной пользы.

Последующие процедуры должны быть идентичными в группе вмешательства и контрольных группах такие как:

- определение результатов и методы сбора данных должны быть простыми и достаточно чувствительными для выявления всех относящихся проявлений
- данные по результатам должны собираться и регистрироваться стандартным образом
- наблюдение должно быть одинаково тщательным в группе вмешательства и контрольных группах

- наблюдение начинается с распределения лиц по группам и продолжается достаточно длительно, чтобы определить результаты в отношении всех субъектов
- все недочеты слежения должны сообщаться и предпринимаются усилия для их минимизации

Анализ

Все выборочно привлеченные пациенты должны быть включены для анализа – это называется попыткой трактовать анализ, что означает следующее:

- анализ касательно пациентов проводится в той группе, в которой они были распределены первоначально в независимости от внесения какого-либо вынужденного изменения в их менеджменте с отступлением от протокола исследования
- учитываются все проявления, имевшие место в процессе наблюдения
- анализируются все результаты, отмеченные в протоколе, как положительные, так и отрицательные

Действенность = $(E - I / E) \times 100$

где E = предполагаемая заболеваемость (происходящая из контрольной группы) и
I = число вмешательства

Последовательный анализ – это метод анализа, при котором сравнение результатов между группой вмешательства и контрольной группами постоянно находится под мониторингом. Это позволяет остановить исследование, когда получен статистически значимый положительный или отрицательный результат. Он используется, когда срочно требуется результат, или когда возможны серьезные отрицательные проявления, или ожидаемые положительные результаты - высоки. Это также позволяет экономить средства, избегая необходимости проведения продолжительного исследования.

Этические положения

Как и все эпидемиологические исследования клинические испытания должны быть рассмотрены с этической стороны до их утверждения. Следует предусмотреть следующее:

- неизвестный характер возможного риска, обусловленного лечением с применением новой терапии или неудачным лечением с применением традиционной терапии;
- последствия возможно вредного воздействия на некоторых субъектов и лишения других возможно положительных результатов;
- приемлемость внедрения нового лечения в обычную практику без предварительного тестирования;
- определенные рамки разъяснения субъектам целей испытания и порядок получения согласия на основе предварительного информирования;
- забота о благополучии и безопасности субъектов с сохранением подхода “неосведомленности” для оценки

Перекрестные испытания

Каждая группа получает и лечение, и плацебо, но в выборочной последовательности. Иногда это случается при РКИ в результате ошибки, имеющей отношение к выбору субъекта или по медицинским причинам. В таком случае во избежание смещения результат должен анализироваться со всеми субъектами в их первоначально распределенной группе (классификация согласно “намерению лечить”)

Смотрите сопроводительный текст для практических упражнений по теме исследования типа случай – контроль и когортные исследования, клинические

5. СУБЪЕКТ ИЗУЧЕНИЯ: ОТБОР ПОПУЛЯЦИИ

5.1 Определение популяции для изучения

Популяции, от которой привлекаются участники исследования, иными словами *целевая* популяция должна быть тщательно отобрана согласно цели изучения. *Выборка популяции*, состоящая из числа людей, отобранных из целевой популяции для изучения, должна быть произведена с учетом ее репрезентативности и возможности доступа .

Вопрос исследования
истина в людях

План исследования
истина в исследовании

<u>Ступень 1</u>	<u>Ступень 2</u>	<u>Ступень</u>
<i>Целевая популяция</i>	<i>Доступная популяция</i>	<i>Выборка популяции</i>
Специфические кли- нические и демографи- ческие характеристики	Специфические временные и географические характе- ристики	Определенный подход к выборочному обследованию

Критерии отбора

Соответствует вопросу исследования	Репрезентативность для целевой популяции Легко изучать	Репрезентативность для доступной популяции Легко составить
---------------------------------------	--	--

5.2 Составление выборки

Проведение исследования в целых популяциях является почти невозможным. По этой причине в качестве практической альтернативы исследованию обычно проводятся на примере выборки имеющих индивидов, т.е. *доступной популяции*, отобранной для репрезентации всей популяции, из которой они извлечены, иными словами «*целевой популяции*». Показатели частоты соответствующих переменных, присутствующих в целевой популяции, могут быть получены путем исследования выборки при условии ее правильного составления.

Исследование всей популяции (*целевой популяции*) требует больших затрат и представляет организационные трудности. По этой причине выборка популяции формируется из числа тех, в отношении которых производится количественная оценка. Зачастую бывает невозможным составить выборку от всей популяции, и в таком случае она производится от той части популяции, к которой имеется доступ для изучения (*доступная популяция*). Если доступная популяция не отличается в значительной степени от целевой популяции (распределение ключевых переменных продемонстрировано как одинаковое), то выборка, произведенная от доступной популяции, по всей вероятности отражает характеристики целевой популяции. В данном случае заключения могут быть отнесены к целевой популяции на основании измерений, полученных в выборке. Если доступная популяция или выборка популяции в значительной мере отличается от целевой популяции, то это невозможно применить.

5.2.1 Определения и процедуры

При выборочном обследовании *популяция* представляет собой целую совокупность единиц (людей), из которой можно произвести какую-либо выборку. Это необязательно должна быть популяция людей как таковых; в качестве единиц могут быть институты, регистрационные записи или факты. В процессе выборочного обследования намеревается выявить ту популяцию для изучения, которая является репрезентативной для всей популяции. Необходимо определить единицы, которые будут использоваться при составлении выборки, поскольку от этого зависит подход к выборочному обследованию и анализу.

Целевая популяция – это совокупность индивидов (предметов, измерений), в отношении которых мы хотим сделать выводы (вынесение *суждений*). Это может быть единичная популяция, от которой производится выборка (доступная популяция, например лесопильное предприятие) или же иногда все схожие «целевые» популяции (например все лесопильные предприятия), по которым требуется сделать выводы.

Выборка (изучаемой) популяции – это группа индивидов (единиц), сформированная из доступной популяции для изучения. Характеристики выборки популяции предполагаются быть типичными (репрезентативными) для целевой популяции, к которой будут отнесены результаты исследования.

Где возможно, сравнения характеристик целевой популяции и ее выборки следует показать для определения возможных различий, которые могут привести к смещению в результатах. Также должно быть сделано полное и исчерпывающее изложение и сравнение участвующих и неучаствующих лиц в рамках изучаемой популяции.

Положения, предусматриваемые при отборе популяций

Популяции отбираются на основании следующих критериев:

- соответствие: возможно ли выполнить задачи исследования с использованием данной популяции;
- практичность: возможно ли провести исследование в данной группе с учетом ее доступа, желания членов популяции принимать участие в исследовании и финансовых затрат на изучение.

Пример:

Предлагая изучить эффекты воздействия древесной пыли на функции легких, один может выбрать для исследования людей, работающих на лесопильном предприятии. Предприятие может быть выбрано, поскольку по соседству находятся лесопильные предприятия, ваш родственник работает там менеджером, это представляет группу людей, которых можно легко привлечь для изучения.

Изучаемая популяция должна быть определена в смысле места, времени и других соответствующих характеристик.

Общие аспекты составления выборки

Необходимо, чтобы выборка имела следующие характеристики:

- репрезентативность для целевой популяции;
- достаточно большая по объему с целью сведения до минимума эффектов случайных вариаций в данных;
- адекватна для репрезентации всех групп, представляющих потенциальный интерес

Пример:

Тип лесопильного предприятия, выбранного в смысле его производственного материала, должен отражать поставленный вопрос. Если мы рассматриваем астму, как вызванную по причине воздействия древесной пыли, то должны выбрать предприятие, где обрабатывается тип дерева, который мы предполагаем вызывает астму. Из числа нескольких сотен лесопильных предприятий в местности мы будем выбирать одно предприятие, где работает достаточное количество людей с тем, чтобы отразить различие в уровне воздействия пыли, которое необходимо для ответа на вопрос.

Ключевые решения в процедуре выборочного исследования включают в себя следующее:

1. Каким образом я определяю людей для изучения (каковы рамки выборочного обследования) например с помощью списков по переписи населения, регистров, списка пациентов, записи по трудоустройству;
2. Каким образом я гарантирую, что изучаемая группа является репрезентативной для целевой популяции, а не смещенной выборкой, изучение которой может привести к неправильным выводам?
3. Каким будет объем выборки для исследования? Является ли он достаточно большим, чтобы ответить на поставленный вопрос с проведением изучения? (т.е. имеет ли соответствующую мощность статистического критерия, чтобы отвергнуть или принять нулевую гипотезу, предложенную для изучения). Следует учесть следующее:
 - Точность количественной оценки (истинное различие);
 - Степень требуемой точности
 - Степень различий между группами, которые рассматриваются как имеющие практическое значение
 - Наличие ресурсов

Откуда я составляю выборку для исследования (каковы рамки выборочного обследования)?

Обычные способы отбора популяций для исследования включают в себя следующее:

- *Выборки, основанные на демографических данных.* Они могут быть произведены на основании регистров населения, базы данных по переписи населения или с помощью методов прямого общения, как например телефонной связи;
- *Выборки, основанные на институтах.* Они могут быть сформированы от рабочего места (изучения профессиональных заболеваний легких), профессиональных ассоциаций (изучения раковых заболеваний легких и курения табака), школ (классические рамки выборочного обследования по туберкулинодиагностике) или на основании списка людей, пользующихся медицинским обслуживанием (исследования астмы, туберкулеза или курения);
- *Другие подходы.* Зачастую это бывают *выборки по усмотрению* или другие методы, используемые согласно обстоятельствам и которые могут относиться к отдельным неизвестным отклонениям.

5.2.2 Как я составляю выборку?

Общепринятыми способами составления выборки являются:

Случайная выборка, когда каждая единица выборки имеет одинаковую вероятность для ее включения в выборку (например с использованием таблицы случайных чисел)

Систематическая выборка, при которой субъекты выбираются из списка за периодические интервалы (например выбор каждого пятого человека из списка рабочих предприятия).

Групповая выборка, которая состоит из простой случайной выборки групп индивидов (например семьи)

Статифицированная выборка, когда популяция распределяется на подгруппы или слои (например группы по возрастным, половым и этническим признакам), и из каждого слоя привлекаются отдельные случайные выборки различных размеров. Таким образом может быть усилена репрезентация малых групп (например выборочное обследование в соотношении 1 в 2) с уменьшением репрезентации больших групп (например выборочное обследование в соотношении 1 в 5)

Многостадийная выборка является комбинацией двух или более из вышеназванных способов.

5.2.3 Как я могу гарантировать правильность заключений (Достоверность исследования)

Отбор следует осуществить таким образом, чтобы избежать неправильных (ложных) заключений в конце исследования. Определяют три разных уровня точности, на которые может повлиять составление выборки:

- **Точность:**
Объем изучаемой популяции имеет влияние на точность статистических выводов. Об этом подробно говорится в последующих разделах данного пособия.
- **Внутренняя достоверность:**
Это относится к точности или незначительному отклонению (необъективность или систематическая ошибка) полученного измерения от истинного значения. Здесь может быть влияние других факторов нежели вариации выборочного обследования такие как характеристики отобранной популяции. Сам процесс отбора может привести к систематическим ошибкам.
- **Внешняя достоверность:**
Это относится к обобщению результатов в отношении других популяций за пределами изучаемой выборки. Любую такую экстраполяцию следует делать с предусмотрительностью. Результаты исследований, которые имеют внутреннюю достоверность, не обязательно могут обобщаться в отношении других популяций.

Проблемы достоверности, возникающие в результате смещения в отборе популяций (называется **смещение отбора**), могут привести к значительным отклонениям в результатах и больше чем те, которые исходят из статистического заключения. В данном пособии далее дается более подробное обсуждение по этому вопросу.

**Смотрите сопроводительный текст для практических упражнений
по теме выборочного исследования популяции.**

5.3. Принятие решения об объеме популяции для изучения

Прежде чем как приступить к осуществлению любого исследовательского проекта важно быть уверенным в том, что объем изучаемой выборки будет достаточно большим, чтобы исследователи могли быть удовлетворены относительно правильности выводов, основанных на результатах исследования. С другой стороны, важно обеспечить, чтобы средства не расходовались зря (или не причинялись неудобства для слишком большого количества людей) с привлечением выборки для изучения большей по размерам, чем в этом есть необходимость.

Пример:

Для исследования связи между пассивным курением и раком легких у некурящих женщин наблюдается группа некурящих медсестер на протяжении 30 лет и подсчитывается число заболеваний раком легких среди тех, кто подвергался пассивному курению дома или на работе и среди тех, кто не имел такого воздействия.

До начала исследования важно обеспечить, чтобы объем выборки медсестер был достаточно большим для уверенности в том, что если различие в заболеваемости раком легких очевидно через 30 лет, то это различие является «истинным», а не просто результатом случайной вариации. С другой стороны, поскольку исследование требует значительных затрат и продолжительного времени, то было бы эффективным охватить большее количество медсестер, чем то, которое необходимо для ответа на вопрос исследования.

5.3.1. Почему важен объем исследования?

Во многих исследованиях стремятся сравнивать число заболеваний между группами или оценить ассоциации между детерминантами и заболеванием. Для этого исследователи изучают или наблюдают за *выборкой* целевой популяции и делают выводы об «истине в популяции» или «истине для других подобных популяций» на основании результатов изучения выборки популяции.

Однако результаты изучения выборки не всегда могут отражать «истинную» связь между заболеванием и детерминантами в целевой популяции по причине случайной и неслучайной (или систематической) вариации в силу того, как были отобраны субъекты или проведены измерения.

Очевидно то, что чем больше объем исследования, тем меньше вероятность вынесения ошибочных заключений в силу случайной вариации или ошибки в результатах. Подобно этому, если истинное различие в числе заболеваний между группами очень велико, то становится возможным выявить различие с проведением относительно небольшого изучения. Однако если истинное различие в числе заболеваний не значительно (но настоящее), то придется предпринять более обширное исследование для уверенности в том, что результаты будут отражать истинное положение. И последнее, если имеется истинное различие в числе заболеваний между двумя группами, однако в нашей количественной оценке заболевания возможно допускается большое количество ошибок, то необходимо проведение более объемного исследования для гарантии того, что различия, обнаруженные при изучении, не являются неправильно отнесенными к ошибке.

**Смотрите сопроводительный текст для практических упражнений
по теме случайной вариации и объема выборки**

5.3.2 Информация необходимая для определения объема исследования

В целях определения объема исследования необходимо учесть нижеследующее:

Нулевая гипотеза

Вычисление объема выборки является специфичным для каждой проверяемой гипотезы, поэтому следует четко сформулировать нулевую гипотезу. Часто вычисление размеров выборки делается только для основной гипотезы исследования. В свою очередь это можно сделать для гипотезы, которая будет проверяться с привлечением самой маленькой подгруппы в изучении.

Пример:

Нулевая гипотеза (H_0):
Нет ассоциации между пассивным курением и раком легких (или число заболеваний раком легких среди некурящих людей, подвергающихся и не подвергавшихся пассивному курению, является одинаковым)

Определенность по поводу недопущения ошибочного заключения по результатам

Понятие “определенность” включает в себя две разные концепции, которые приведены на примере следующей таблицы.

Возможные заключения, основанные на результатах исследования, построенного на количественном сравнении заболевания раком легких в двух группах, показаны в таблице следующим образом:

		Истина о популяции	
		Рак легких СВЯЗАН с пассивным курением	Рак легких НЕ СВЯЗАН с пассивным курением
Заключения, основанные на результатах изучения выборки популяции	Отвергается нулевая гипотеза (т.е. число заболеваний оказалось разным при изучении)	ОК	Род ошибки I Вероятность= α

Величина эффекта зависит от двух вещей:

- насколько велико *предполагаемое различие* между группами, и
- насколько большая *переменчивость* ожидается в том измерении, которое вы намерены использовать для оценки групп

Другими словами, необходимо определить размер «сигнала» в отношении «шума».

5.3.3. Как вы вычисляете объем выборки с использованием этих факторов?

Очевидно, что размеры выборки, мощность исследования, доверительный уровень и величина эффекта являются взаимосвязанными. *Чтобы знать (или иметь возможность измерить) какой-либо из этих параметров, важно знать (или оценить) 3 других фактора.* Например, чтобы определить необходимый объем выборки для изучения, группа исследования должна предварительно решить о доверительном уровне, приемлемой мощности исследования и о предполагаемой или желательной величине эффекта.

Размеры выборки *могут* быть тем фактором, который вы хотите вычислить. В качестве альтернативы это может быть установлено числом пациентов или субъектов, имеющих для изучения или же это можно относительно установить исходя из имеющихся средств, времени или других ресурсов. В таком случае необходимо определить мощность, доверительный уровень или величину эффекта.

Оценка значений для факторов в уравнении

Как выбрать доверительный уровень (или 1-альфа) ?

- группа исследования сама решает об этом (или это может быть фактор, который вы хотите вычислить)
- часто исследователи используют $\alpha=0.05$ в качестве «уровня значимости» (чтобы дать 95% доверительного интервала)
- выбор зависит от опасности, связанной с допущением ошибки первого рода

Пример:

Если при новом подходе в лечении имеются серьезные побочные действия, то исследователи хотели бы быть очень уверенными по поводу заявления о том, что данное лечение отличается (.т.е ...лучше) от существующих лечений. В этом случае кто-то возможно выберет $\alpha=0.01$ с тем, чтобы дать 99% доверительного интервала

Как выбрать мощность критерия (или 1 – бета) ?

- группа исследования сама решает об этом (или это может быть фактор, который вы хотите вычислить)
- часто исследователи выбирают мощность критерия=80% в качестве «стандартного значения» (т.е. чтобы быть уверенным на 80% по поводу недопущения ошибки второго рода). Обыкновенно основанием для выбора этого значения является то, что исследователи часто чувствуют, что допущение ошибки, говоря, что нет различия (например между двумя лечениями или двумя группами), когда оно *имеется* на самом деле, «более безопасно» по сравнению с противоположной ошибкой.
- выбор зависит от опасности заблуждения и расходов, связанных с допущением ошибки второго рода.

Пример:

Если новое лечение намного дешевле и быстрее, и исследователи имеют только одну возможность изучить эффективность лекарства в их установке, то они хотели бы быть уверенными в том, что не ошибаются и заявляют, что лекарство не является эффективным, если оно эффективно на самом деле. Таким образом они захотят построить исследование с более высоким уровнем мощности критерия (скажем 95%).

Информация для оценки величины эффекта может исходить из:

- других, подобных исследований
- экспериментального исследования
- сообщенного «лучшего предположения» или оценки «важного различия»

Для исследователей часто бывает очень трудно принять это. Обычно исследователь консультируется со специалистами по статистике за помощью для вычисления объема выборки, только чтобы удивиться, когда статистик настаивает на знании предполагаемого среднего различия в числе заболеваний между группами, или предполагаемой

дисперсии изучаемой оценки. Исследователь склонен отвечать «Если бы я знал различие, то мне не нужно проводить исследование!». К сожалению, единственным способом определения соответствующих размеров выборки является грамотное предположение о «величине эффекта», или выбор «величины эффекта», что имеет значение в смысле мероприятий медицинского обслуживания.

Формулы для вычисления размеров выборки (или доверительного уровня или мощности критерия, или величины эффекта)

Формулы, которые наиболее часто используются для определения объема выборки /мощности критерия, относятся к сравнению числа заболеваний (например распространенность множественной лекарственной устойчивости при туберкулеза) или сопоставлению средних значений измеренной переменной (например FEV₁) между двумя группами. Если в протоколе

вашего исследования предусматриваются другие типы статистического анализа, вам следует обсудить размеры выборки /мощность критерия со специалистом по статистике *до начала исследования*.

1. Сравнение числа заболеваний между 2 группами

(например в когортном, или поперечном или экспериментальном исследовании):

В программе EPI-INFO имеется статистический калькулятор, который вычисляет размеры выборки (или мощность, критерия или величину эффекта), если вы обеспечиваете значения для других факторов.

Используемая формула такова:

$$\text{размеры выборки} = \frac{[(p_0 \times (1-p_0)) + (p_1 \times (1-p_1))] \times (Z_{(1-\alpha)} + Z_{(1-\beta)})^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

где:

p_0 = предполагаемое число заболеваний в группе людей, которые не подвергаются воздействию (или группа 1)

p_1 = предполагаемое число заболеваний в группе людей, которые подвергаются воздействию (или группа 2)

$Z_{1-\alpha}$ = z-статистика (см. таблицу) для выбранной вами альфа

$Z_{1-\beta}$ = z-статистика (см. таблицу) для выбранной вами бета

примечание о z-статистике:

При использовании многих статистических программ от вас потребуется просто внести значения для альфа и бета. Программа конвертирует эту информацию в численные значения (называются z-статистика) в зависимости от типа предлагаемого исследования. Если вы хотите сделать расчеты без помощи компьютера, вам будет необходимо считать соответствующие показатели из таблицы z-статистики, которую можно найти во многих учебниках по статистике.

2. Сравнение частоты экспозиции (или фактора риска) между двумя группами (например исследование типа случай-контроль)

Используемая здесь формула идентична вышесказанной, однако в этом случае p_0 и p_1 относятся к частоте или соотношению экспозиции, или фактора риска в группах без заболевания и с заболеванием.

Сравнение средних значений для измеренной переменной между двумя группами
(например поперечное или экспериментальное исследование)

$$\text{размеры выборки} = \frac{2(SD)^2 \times (Z_{(1-\alpha/2)} + Z_{(\beta)})^2}{(\text{среднее}_1 - \text{среднее}_2)^2}$$

где SD = предполагаемое стандартное отклонение измерения в популяции

3. Размеры выборки для анализов с использованием “корреляции” или регрессии:

С помощью компьютера можно вычислить размеры выборки для гипотезы, которая будет проверяться с применением корреляционного или регрессивного анализа. Для этого необходимо проконсультироваться со специалистом по статистике. Однако можно также использовать “приближенный метод” для вычисления объема выборки, что полезно для целей планирования исследования. При использовании “приближенного метода” потребуется около 30 субъектов по каждому отдельному фактору, которые будут изучаться с помощью регрессивного моделирования. Например, если вы планируете изучить функцию легких (допустим FEV1) и необходимо учесть возраст, пол, историю заболевания астмой, социально-экономический статус, продолжительность курения и количественную оценку воздействия окружающей среды (6 факторов), то объективным предположением для начала будет приблизительно в расчете 6×30 или 180 субъектов.

Несколько слов об одностороннем и двустороннем тестах при использовании формул вычисления объема выборки

В вышеприведенных вычислениях значения для z-статистики даются в стандартных таблицах таких показателей. Z-статистика для альфа предполагает, что $\frac{1}{2}$ возможной ошибки первого рода распределена на одном максимуме нормального распределения и другая $\frac{1}{2}$ - на другом максимуме нормального распределения. Это называется двусторонним тестом.

Двусторонний тест обычно является правильным, и если не имеются какие-либо очень особые основания для того, что не будут получены новые знания из «отрицательного» результата, то следует использовать двусторонний тест.

Дальнейшие подробности об одностороннем и двустороннем тестах (по усмотрению)

При осуществлении проекта исследования большую часть времени исследователь работает над гипотезой с предположением о возможных результатах. Например при изучении факторов риска для астмы исследователи могут гипотезировать, что загрязнение воздуха в городе ассоциируется с увеличением числа приступов астмы. Однако если изучение показало, что у людей, проживающих в условиях сильного загрязнения окружающей среды в городе, наблюдалось очень редко приступы астмы, то это также будет интересным фактом. Другими словами, несмотря на первоначальную гипотезу, во многих исследованиях результаты являются информативными в независимости от того, в каком “направлении” они следуют.

При случае, исследователь интересуется ТОЛЬКО результатами в одном направлении.

Например, вы планируете дать оценку новому лечению туберкулеза, которое будет меньше по продолжительности и при котором требуется только несколько посещений врача. Данное исследование имеет три возможных вывода: (1) стандартное лечение лучше; (2) нет различия между двумя лечениями; (3) новое лечение лучше. Однако в данном случае выводы (2) и (3) функционально эквивалентны, поскольку каждый из них ведет вас к принятию нового лечения. Если взять направление в другую сторону, то нам нет необходимости делать различия между выводами (2) и (3).

В этом примере, вычисляя мощность критерия или размеры выборки, было бы целесообразно использовать односторонний тест, поскольку вас НЕ интересует вероятность того, что новое лечение – лучше, а вы только хотите узнать хуже ли оно. В данном случае вы выбираете z-статистику для альфа/2. Когда вы это делаете, важно помнить, что мощность критерия для анализа противоположного эффекта (т.е. что новое лечение - лучше) является нулевой.

Смотрите сопроводительный текст для практических упражнений по теме использования вычислений размеров выборки и мощности критерия в подготовке протоколов исследования.

6. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

6.1 Общие принципы

6.1.1 Принципы сбора сведений (данных)

Методы сбора данных и критерии ввода каждой переменной в документацию исследования должны быть точно определены в самом начале исследования и строго соблюдаться на всем его протяжении. Любые изменения в последующем периоде исследования следует отклонять, однако если они все же внесены, то необходимо их четко регламентировать. Критерии следует отнести к любому фактору, имеющему потенциальное значение для исследования, такие как время, место, возраст, пол и этническая принадлежность.

Обычным результатом количественной оценки является выведение чисел или составление категорий. Эти числа или категории располагают так, чтобы выработать шаблон, из которого можно сделать логические выводы. Связь между ними говорит нам (мы так надеемся) об окружающем нас мире.

6.1.2 Типы данных

В протоколе исследования следует определить данные или сведения для сбора с тем, чтобы было возможно сделать соответствующий анализ. Существуют два основных типа данных:

Непрерывные данные

Это деления, располагающиеся на непрерывной шкале значений (например рост или возраст и некоторые измерения функции как FEV_1). Числа, выражающие непрерывные данные, не имеют «дискретной» реальности и переходят от одного к другому по шкале.

Пример:

Хотя мы говорим, что человеку 52 года, однако здесь нет абсолютной точности. Это только «приблизительное» определение возраста по отношению к ближайшему году. Добавив десятичные значения (например 52.69 года), можно указать настоящее значение более точно. С увеличением числа десятичных значений увеличивается «точность» оценки. Поскольку невозможно быть «абсолютно» точным, такие измерения обычно отмечаются в пределах «интервалов» (скажем, если кому-то 52 года, то возраст определяется в пределах между 52,00000..... и 52,99999.....).

Дискретные (категориальные) данные

Они представляют группы единичных случаев. Информация о том, к какой категории относится индивид или объект, обычно выражается ответом «да» или «нет» по данной категории. Так например по половым признакам индивид принадлежит к мужскому или женскому полу; т.е. здесь нет другой категории. Эти категории взаимоисключающие и не совпадающие. Если вы не женского пола, то определенно принадлежите к мужскому полу. Могут быть более двух дискретных, но независимых вероятностей, как например количество детей в семье.

Смерть может рассматриваться как пример дискретных данных; т.е. индивид или жив, или мертв, и обычно можно прямо определить к какой категории относится данный индивид. Хотя когда говорится о причине смерти, то измерение здесь становится менее точным.

Многие «заболевания» трудно категоризовать с использованием дискретных переменных. Например для целей категоризации предполагается, что индивид имеет или не имеет такое заболевание как астма или туберкулез, или пневмония (т.е. они представляют собой дискретные данные). Однако граница между наличием и отсутствием какого-либо из этих заболеваний далеко не ясна, и то, что один человек называет пневмонией, может рассматриваться иначе другим. Поэтому категоризация обычно основана на условно предписанных критериях в стандартных определениях.

По этой причине в протоколах исследования необходимо дать по мере возможности точные определения состояний здоровья (заболеваний) или характеристик (агенты/факторы/детерминанты), предлагаемых для изучения. В противном случае это может привести к недостаточной точности в измерении и заблуждению исследователей, подвергая опасности возможность сделать выводы из собранной или сообщенной информации.

6.1.3 Инструменты для количественной оценки состояний или характеристик (сбор данных)

Информация собирается с использованием приборов или инструментов. В исследовании здоровья легких могут использоваться следующие типы инструментов:

- собеседования, вопросники, дневники, формы и обычные регистрационные записи
- измерительные инструменты такие как линейки для измерения кожной реакции на туберкулин или аэроаллергены, спирометры, приборы для взятия пробы при оценке загрязнения атмосферного воздуха
- пленки для рентгена
- микробиологическая техника
- техника для оценки тканевых образцов

Некоторые инструменты более точны по сравнению с другими. Это обычно тот случай, где категории не совпадают, и решение о том, к какой категории отнести данного индивида, является относительно прямым.

Пример:

Если мы хотим собрать информацию по половой признаку, мы можем взглянуть на человека, спросить его об этом или отметить категорию пола, основываясь на каких-либо других регистрационных записях. Во многих случаях бывает очень просто различить людей мужского и женского пола.

Наоборот, где категории являются не совсем дискретными, и существует значительное совпадение между категориями (например между теми у кого есть и нет заболевания, такое как например пневмония), или инструменты, используемые для их оценки, являются субъективными (например чтение рентгеновских снимков грудной клетки), то количественная оценка становится в значительной степени менее точной. Это также неизбежное явление для измеренных значений, где «суждение» должно выноситься касательно интервала, в который возможно попадает единичное измерение (например измерение уплотнения при реакции на туберкулиновую пробу).

При исследовании здоровья легких в обычной практике использовался ряд стандартизованных и утвержденных методов. Где возможно, следует тщательно придерживаться этих определений и методов для обеспечения сопоставления с другими научными исследованиями, которые сообщались ранее. Где были сделаны отклонения, необходимо это полностью изложить.

6.1.4 Проблемы количественной оценки

Необходимо точно определить какие сведения следует собирать и с использованием каких методов сбора, а также как они будут распределяться по категориям. Это важно знать для определенности относительно зарегистрированных данных и предоставления возможности другим исследователям или рецензентам подтвердить ваши результаты или сравнить их с теми, которые имеются в уже опубликованных исследованиях.

Обеспечение сопоставления: стандартизация определений и процедур

Стандартизация - это процесс, при котором методологические различия между исследованиями могут быть сведены до минимума. Например это применимо к диагностическим определениям или инструментам и процедурам, которые используются для сбора данных.

Определения, выбранные для целей исследования, обычно соответствуют тем, что были рекомендованы для целей сравнения. В тематических областях, где широко проводятся исследования, эти определения часто устанавливаются по международному согласованию и на основании уже опубликованной научной работы. Где существуют такие международные рекомендации, исследователи должны или придерживаться их, или точно указать отклонение от рекомендаций, а также дать обоснование для такого отклонения.

То же самое относится к технике и инструментам измерения. Если существует стандартизованная международная рекомендация относительно процедуры или типа инструмента для измерения, то предпочтение отдается таким методам и необходимо четко их изложить и соблюдать. Любое отклонение от этих рекомендаций следует подробно отметить и обосновать.

Обеспечение точности: минимизация ошибок в количественной оценке

Ошибки в количественной оценке могут отражать небрежность со стороны сотрудников группы исследования; неадекватное или неправильное использование измерительных приборов и инструментов или несоблюдение стандартных процедур, нацеленных на минимизацию таких ошибок. Как это будет обсуждаться в последующих разделах, ошибка может быть случайной или систематической.

Фактические значения собранных данных должны сообщаться по мере возможности как можно больше, поскольку это является показателем их качества. К удивлению, «настоящие значения» зачастую не бывают представлены.

Пример:

Классическим примером ошибки в измерении является «терминальное числовое предпочтение». Это наглядно показано на внутрикожном введении туберкулина, где при небрежной технике исполнения сотрудники исследовательской группы (или медицинского персонала) склонны в большей степени читать определенные результаты как кратное пяти. Такие ошибки можно избежать с уделением внимания улучшению точности измерения. Показания терминального числового предпочтения являются индикаторами качества сбора данных.

Точность измерения часто связана с личными качествами отдельного человека из состава исследовательской группы. Для обеспечения наибольшей точности измерения, проделанного каждым сотрудником, его следует сравнить с измерениями других членов и сопоставить с «золотым стандартом» (ошибка между исследователями). Если измерения, отмеченные отдельным сотрудником, намного отличаются от измерений других, то необходимо обучать человека до тех пор, пока различия сократятся до минимума, или же сотрудник должен быть освобожден от таких обязанностей. В дополнение, измерения тех же самых значений следует проводить более чем один раз каждым из сотрудников, которые обязаны работать над этим при

проведении исследования с тем, чтобы удостовериться, что измерения, сделанные по разным случаям не отличаются в большой степени друг от друга (ошибка самого исследователя).

Полнота и аккуратность регистрации

Многих неопытных исследователей удивляет, что в процессе регистрации и составления измерений может быть достаточно много ошибок, чтобы разрушить исследование. Если сведения зарегистрированы невнимательно и неполностью, или не составлены тщательно, то они больше не представляют научную ценность, несмотря на всю аккуратность сотрудников при измерении и точность инструментов в обеспечении информации. Никакие статистические манипуляции не смогут преодолеть проблемы, возникающие вследствие небрежного обращения с информацией.

Даже с проведением точного и аккуратного измерения и даже при внимательном отношении к регистрации и составлению данных количество ошибок, допущенных на стадии регистрации и составления, может быть ошеломляюще большим. Во многих хороших исследованиях эта ошибка может быть настолько велика, что составляет несколько процентов всей информации в изучении. Поэтому большое внимание должно быть уделено сведению этой ошибки по мере возможности до минимума и оценке ее размеров в данном исследовании. Об этом говорится далее в разделах о менеджменте данных.

6.2 Количественная оценка состояния здоровья и болезни

Здоровье может рассматриваться как континуум и как таковое количественно оцениваться в смысле функциональной способности (степень состояния, при котором человек может осуществлять данные задачи или деятельность). Болезнь оказывает влияние на здоровье, подавляя функциональную способность и может подвергнуть опасности жизнь индивида. Итак состояние здоровья может варьироваться от отличной функциональной способности до экстремального нарушения функции и смерти. Различные сферы измерения, используемые для категоризации состояния здоровья, включают в себя *смерть, заболеваемость и распространенность, функциональную способность, патологические состояния, группу риска*.

6.2.1 Источники информации

Информация о состоянии здоровья и болезни может быть получена из разных источников. Сведения, часто используемые в эпидемиологических целях, регистрируются в обычном порядке при оказании медицинского обслуживания пациентам или осуществлении надзора, или мониторинга заболевания в населении. Альтернативно, однако при больших затратах, информация может быть собрана специально для целей исследования.

Чтобы быть полезными для научных целей, сведения должны иметь отношение к изучаемому субъекту, быть надежными, полными и доступными.

Обычная информация

Информация, которая регистрируется в установившемся порядке при обслуживании пациентов, может быть использована для научных целей. Этот тип информации обычно бывает сравнительно доступным и имеет отношение к изучаемому субъекту, однако часто оказывается неполным и ненадежным. Разумным опытом, даже для эпидемиологиста, послужит просмотр серий регистрационных записей о случаях заболевания под его/ее надзором в обычной практике с целью попытки экстрагирования информации для исследования.

Пример:

Рекомендуется сделать просмотр обычных регистрационных записей для выявления подробностей по поводу привычки курения у пациентов. Поражает то, что информация часто бывает неполной, хотя мы знаем, что это один из наиболее важных факторов, ассоциированных с заболеванием легких.

В силу этих проблем самой полезной информацией, является та, что была собрана с использованием стандартизированной формы. Такие формы зачастую рекомендуются для применения в международной практике (например формы для получения сведений, рекомендованные в сериях «Руководств», опубликованных МСБТЗЛ относительно туберкулеза, острых респираторных заболеваний у детей, астмы, контроля и предупреждения курения.) При регулярном использовании таких форм информация по всей вероятности будет полной и сопоставимой в отношении одного или другого пациента.

Такие формы используются также для официальной статистики как регистрация демографических данных (смерть, рождение и вступление в брак) и заболеваний, которые должны сообщаться в обязательном порядке (как например туберкулез).

Информация, собранная специально для целей исследования

Часто обычная информация, относящаяся к определенному субъекту, не имеется или же имеется, но недостаточно качественная, чтобы быть полезной. В таком случае информацию следует собирать специально для целей исследования. Ясно, что это требует больших затрат, но зачастую это является единственным способом приобретения надежной и полной информации.

Как в случае сбора информации в обычном порядке, та информация, которая собирается с использованием стандартизованных форм, проверенных на полевых испытаниях, является наиболее надежной для целей исследования.

6.2.2 Исследование смертности

Смерть – это состояние, которое наиболее легко поддается определению из числа континуум здоровья; определение причины смерти относится к совершенно другому вопросу.

Регистрация смерти

Информация о случаях смерти обычно берется из сообщений для статистического регистра демографических данных в данной местности. Эту информацию получают с использованием стандартизованной формы, и классификация причин смерти производится в соответствии с форматом, рекомендованным в международной практике.

Форма заполняется обычно лечащим врачом, хотя в некоторых случаях врачом или следователем, которые не имеют предварительных сведений о пациенте.

Количественная оценка смерти

Все показатели, относящиеся к смертности, рассматриваются как показатели «заболеваемости», поскольку смерть – это дискретное и ограниченное во времени событие. Показатель смертности используется обычно для количественной оценки заболеваний легких (к примеру рака легких) с высоким соотношением случаев с летальным исходом. Где вмешательства эффективны (как при туберкулезе или пневмонии) показатель смертности является больше показателем качества и доступности медицинского обслуживания, нежели чем показателем тяжести заболевания для общества.

Свидетельство о смерти

Причина смерти I Болезнь или условия, которые непосредственно привели к смерти* (а)..... в результате (или вследствие) (б).....	Приблизительный период между началом и смертью
--	--

Первичные причины Паталогические условия, если имелись, обусловившие вышеназванную причину, с указанием продолжительности исходного условия		в результате (или вследствие) (в)..... в результате (или вследствие) (г).....	
II Другие существенные условия, способствовавшие смерти, но не имеющие отношение к болезни или ее причинному условию *Это не означает характер смерти, как например сердечная недостаточность, прекращение дыхания. Здесь подразумевается болезнь, травма или осложнение, которые были причиной смерти.			

В количественной оценке смертности используются разные показатели:

- *Общий коэффициент смертности* указывает на вероятность смерти в конкретной популяции за определенный период времени;
- *Коэффициент смертности по причинному/возрастному признаку* является вероятностью смерти вследствие данной болезни или условия (или в определенной возрастной группе) в конкретной популяции за определенный период времени;
- *Частота случаев со смертельным исходом* является вероятностью смерти индивида с данным заболеванием или условием вследствие этой болезни или условия в рамках определенного периода времени.

Ниже приведены расчеты, которые используются для выявления показателей в конкретной популяции:

Выражение

Обычные единицы выражения

Общий коэффициент смертности

Число случаев смерти за определенный период

Лица, имеющие риск умереть за этот период

на каждые 100.000 ежегодно

Коэффициент смертности по причинному/возрастному признаку

Число случаев смерти по определенной причине/
в определенной возрастной группе за данный период

Лица, имеющий риск умереть за этот период на каждые 100.000 ежегодно

Частота случаев со смертельным исходом

Число случаев смерти по определенной причине за данный период

Число случаев с данным заболеванием за этот период процент

Больные люди могут умереть по другим причинам, нежели по причине самой болезни.

Пример:

Самым наглядным примером этой ситуации является пожилой человек, допустим в возрасте 91 лет. Вероятность продолжения жизни для данного человека в последующие годы обычно бывает намного меньше по сравнению с индивидом, которому было 21 лет в начале, в независимости от возможно имеющейся у человека определенной болезни или условия. Поэтому сравнивая одну популяцию с другой, необходимо учитывать другие факторы (возраст, пол, уровень социально-экономического положения), которые могут усилить вероятность смерти, если у человека имеется определенная болезнь или условие.

6.2.3 Исследование заболеваемости

Паталогия – это любое отклонение, субъективное или объективное, от состояния физиологического или психологического благополучия. Обычно этот термин относится к болезни или функциональному состоянию, которые точно определяются. Оценку патологии можно произвести в трех направлениях:

- больные люди (случаи);
- периоды или приступы болезни, имевшиеся у людей (проявления);
- воздействие болезней (продолжительность, степень функционального расстройства, использование обслуживания)

Характеристики, учитываемые в количественной оценке состояния здоровья и болезни

Частота

Частота случаев заболевания является важным фактором при выборе типа исследования. Исследование редко встречаемых заболеваний (рак легких, туберкулез) является менее эффективным с использованием типа когортного исследования. В данном случае более практичным может быть тип исследования случай-контроль.

Тяжесть

Сравнивая детерминанты заболевания или функцию между группами, следует учесть тяжесть болезни или нарушения функции.

Пример:

- полу-количественная оценка степени положительности мазков мокроты, которая ассоциируется со степенью инфекционности случая заболевания туберкулезом.
- Размеры поражения легких, которые ассоциируются с выживанием и реакцией на лечение при туберкулезе
- Уровень функции и частота симптомов (степень тяжести), которая ассоциируется с использованием медицинского обслуживания при астме
- Уровень физиологической функции, который ассоциируется с нетрудоспособностью и выживанием при хронических заболеваниях дыхательных путей

Продолжительность

Продолжительность болезни намного различается, если говорить о заболеваниях легких. Острые респираторные инфекции обычно имеют очень короткую продолжительность, в то время как астма иногда может быть на протяжении всей жизни человека. Продолжительность болезни имеет важное значение для определения выбора типа исследования. Исследование болезней, которые имеют короткую продолжительность, не может быть эффективным с использованием типа поперечного исследования.

Скрытый период болезни

Многие хронические заболевания, вызванные воздействием окружающей среды (хронические заболевания дыхательных путей, рак) и инфекционные болезни с бациллоносительством (туберкулез, бактериальная форма пневмонии, приобретенная путем контактов с людьми, грибковые и цитомегаловирусные заболевания) имеют скрытый период течения. Поэтому где латентный период является свойством заболевания, то это должно учитываться при выборе типа исследования.

Выбор инструмента или метода

Инструменты для регистрации сведений о случаях, проявлениях или влиянии заболевания, собранных в обычном порядке

Говоря о различных заболеваниях легких, можно сказать, что регистрация и сообщение о случаях заболевания и паталогических проявлениях делается во многих странах в обычном порядке только в отношении туберкулеза. В данном случае существует международная, стандартизованная система регистрации и сообщения с применением согласованных определений и процедур. Имеются учебные материалы в целях

обеспечения стандартизации качества регистрации и отчетности на приемлемом уровне. Более того, установлены определенные показатели, которые позволяют дать общую оценку качества полученных сведений. Рекомендованные определения и процедуры создают рамки работы, в которых проводится исследование туберкулеза.

Также сообщаются обычные сведения о воздействии в форме госпитализации при астме и острых респираторных инфекциях. Эти сведения намного хуже стандартизованы и представляют больше трудностей для использования их в целях исследования.

Системы обычной регистрации случаев, проявлений или воздействия заболевания предъявляют определенные технические требования, если они будут использоваться в исследовании. Такие как:

- записи должны быть *простыми*, содержать минимум информации необходимой для обеспечения точности
- они должны быть частью *повседневной* практики и полезными для практикующих врачей, чтобы содействовать полному сообщению сведений
- должны быть согласованы *рабочие определения* с систематическим обучением тех, кто использует формы, с целью обеспечения соответствующих ответов
- должна быть функционирующая система *коммуникации* для обеспечения регулярного поступления сведений и обратной связи к тем, кто заполняет эти формы, по результатам и соответствующим выводам.
- для последовательности необходима обычная система *мониторинга* относительно полноты и точности сведений (включая согласованные показатели и постоянный контроль) .

Инструменты для регистрации сведений, собранных специально для целей исследования.

Часто бывает необходимо собрать сведения специально для целей исследования, и существует ряд стандартизованных определений и процедур для проведения такой работы.

Ниже приведены характеристики методов или инструментов, которые следует учитывать при их выборе:

- наличие стандартизованных, рекомендованных методов для исследования
- точность (характеристики теста) используемого инструмента или метода
- долговечность используемого инструмента

- их приемлемость для участников исследования
- потенциальная опасность, связанная с их использованием
- сохранение конфиденциальности

6.3 Структура вопросника и его использование

Вопросники часто используются в качестве инструмента для регистрации сведений (сбор данных) в эпидемиологических исследованиях. Хорошее построение вопросника важно для сбора точной и надежной информации.

Целью использования вопросника является обеспечение по мере возможности систематического поступления сведений в соответствии с predetermined и стандартизованными критериями и методами. Это позволяет сделать действительные сравнения между характеристиками разных групп субъектов изучения. Вопросники могут использоваться при непосредственном собеседовании или заполняются самими субъектами изучения. Манера заполнения повлияет на формат, однако принципы остаются быть те же самыми. Всегда важно, чтобы вопросы были точными и недвусмысленными, давались четкие инструкции для интервьюющего или субъекта изучения, по усмотрению, о том, как интерпретировать вопросы, как записывать ответы и работать над вопросником в целом.

Эти примечания сделаны с намерением дать некоторые рекомендации по поводу хорошей практики составления вопросника.

6.3.1 Принципы составления вопросника

Цели исследования. Важно, чтобы цели исследования были определены четко и точно.

Выбор вопроса. Следует включить все вопросы необходимые для выполнения целей исследования. Однозначно вопросы, которые не имеют прямого отношения к целям, должны строго исключаться.

Формулировка вопроса. Формулировка вопросов должна быть понятной и недвусмысленной для всех субъектов.

Последовательность вопроса. Необходимо тщательно продумать последовательность, в которой будут задаваться вопросы. Она должна быть логичной, интересной и экономичной.

Варианты ответа. Должны быть ясно определены типы ответа, которые вы ищите, (т.е. дискретные варианты или отсутствие ответов)

Структура вопросника. Структура и схема вопросника должны быть составлены так, чтобы способствовать его завершенности и анализу данных.

6.3.2 Содержание вопросника

Краткая информация

Это краткое изложение с указанием следующего:

- прогнозирование и цель исследования,
- каким образом были отобраны субъекты (случай заболевания и контрольные лица),
- соблюдаемая процедура (собеседование или самостоятельное заполнение),
- права субъектов отказаться от участия или отвечать на определенные вопросы,
- меры по сохранению конфиденциальности и
- согласие субъектов на участие, заверенное подписью, где это уместно

Идентификация: имя, адрес и идентификационный номер субъекта

Сведения, собранные в этом разделе, следует записать на титульном листе, который затем прилагается и хранится в файле отдельно от остальных собранных данных. Для отметки всех других данных используется только идентификационный номер субъекта. Связь между личными указателями и идентификационными номерами субъектов должна быть надежно внесена в файлы так, чтобы только лишь исследователь имел возможность доступа к ним. Таким образом гарантируется конфиденциальность данных, касающихся идентифицируемых индивидов. Не этично держать сведения, связывающие личные указатели и идентификационный номер субъекта, в любом из файлов (печатная или электронная копия), которые находятся под риском доступа к ним любого человека без разрешения на это.

Личные данные

Зарегистрированные данные будут зависеть от характера и целей исследования, однако обычно включают в себя следующее:

- название обследования и идентификационный номер субъекта
- дату, время, место собеседования и имя человека, проводившего собеседование

- возраст, пол, семейное положение, профессию и другие данные по социальному положению, которые имеют отношение к цели исследования (например образование, доходы, жилищные условия, семья)

Личные данные, которые изложены здесь, часто бывают полезными для проверки смещения в отборе или участии субъекта путем сравнения частоты определенных характеристик в изучаемой популяции с теми, что имеются в целевой популяции.

Выбор вопроса

Все вопросы строго должны иметь отношение к целям исследования. Здесь нет места излишним вопросам; например как тем, что включаются по принципу «пока у нас есть возможность, хорошо было бы узнать!». Подобно этому для экономии и поддержания заинтересованности и сотрудничества со стороны субъектов количество вопросов должно быть минимальным и обеспечивать получение всех сведений, необходимых для ответа на вопрос исследования.

Однако в зависимости от обстоятельств возможно было бы экономичным комбинировать несколько тем при одном и том же обследовании. В таких случаях задачи каждого компонента исследования должны быть одинаково ясными, уровень участия не должен подвергать участников перегрузке, и должна соблюдаться та же тщательность в выборе и составлении вопросов для их включения по каждой теме.

Формулировка вопроса

Формулировка вопросов имеет критическое значения для получения высококачественной информации, на которую можно положиться в достижении цели исследования. Они должны иметь следующие свойства:

- простота – вопросы должны быть короткими и несложными, по каждому вопросу спрашивается только одна часть информации
- вразумительность – по возможности используются слова в рамках нормального словарного запаса и понимания субъекта (в некоторых случаях может быть полезным короткое пояснение технических терминов или альтернативная фразеология и/или рекомендовать интервьюющему лицу руководство по дополнительным пробным вопросам и интерпретации ответов)*
- недвусмысленность – вопросы не могут подразумевать более одного смысла (например вопрос «вы принимаете препараты?» требует определения) и должны быть точными (например вопрос «вы часто кашляете?» требует определения частоты).
- непредвзятость – избегать наводящих вопросов, которые намекают на предположение какого-либо определенного ответа (например «как вы думаете, курение – это плохо для вас?»). Избегать использование эмоциональных слов (как вы думаете, принимать наркотики – это аморально?»). Не стимулировать неохотное согласие с общепринятым мнением или с

тем, что считается социально приемлемым (например «как вы думаете, всех больных туберкулезом следует изолировать?»)

- интерес – вопросы должны быть по мере возможности иметь отношение и представлять интерес для субъектов, чтобы поддержать их сосредоточие и желание участвовать

Когда привлекаются субъекты, для которых английский не является для них родным языком, то вопросник следует перевести с помощью одного лингвиста, а затем сделать обратный перевод при участии разных лингвистов. Результат сравнивается с оригинальным вариантом, чтобы удостовериться в том, что в процессе перевода не произошло искажение смысла.

Последовательность вопросов

Последовательность, в которой задаются вопросы, может существенно повлиять на ответы, поэтому необходимо ее тщательно продумать во избежание утомительности, путаницы и смещения в ответах. Таким образом важно учесть следующее:

- Субъекты чувствуют себя легко, когда им задаются вопросы. Поэтому обычно начинают с вопросов, на которые легко отвечать, то есть которые относятся к идентификационным и демографическим данным и создают доверительное отношение у субъектов. Например вопросы, касающиеся личных привычек и образа жизни, которые возможно более рискованы или могут вызывать затруднение, следует оставить в последующей части вопросника.
- Вопросы должны переходить от одного к другому легко и логично, представлять интерес как для субъектов, так и для исследователя. Очень сложные вопросы лучше всего оставить в конце вопросника.
- Ответы на вопросы в начале не должны иметь отрицательное влияние на ответы при последующих вопросах. Например, вопросы о вреде курения могут повлиять на последующие ответы о привычке курения у самого субъекта.
- Следует хорошо разделить «проверочные вопросы», т.е. те вопросы, которые предназначены для проверки соответствия, а значит достоверности ответов (например, «возраст» и «дата рождения»).

Варианты ответов

Формат ответа должен дать субъектам возможность для точных и полных ответов. Поэтому следует предложить соответствующий выбор вариантов для ответа. Существует три основных типа формата ответа:

- «Да», «Нет» (или «Не знаю»). Основным недостатком таких двусложных ответов является то, что здесь невозможно различить оттенки смысла

- Множественный выбор, при котором субъект может выбрать один или более вариантов из перечня нескольких возможных ответов, отличающихся друг от друга, включительно ответ «Не знаю». Часто бывает трудно быть уверенным в том, что в перечне приведены все возможные ответы, поэтому обычно предлагается вариант «Укажите, если есть другие ответы...». Однако если это может быть полезным для субъектов как вариант «спасения», то следует по возможности избегать тот формат, при котором вопрос отстается без ответа.
- Формат, предполагающий уклонение от ответа, широко используется при освоении неисследованной территории такой как личные убеждения и отношение, так называемые этнографические изучения. Преимущество заключается в отсутствии предвзятости со стороны ведущего собеседование и позволяют субъектам выражать их взгляды своими словами. Это зачастую служит как бы вступлением к более конструктивному исследованию. Главный недостаток проявляется в трудности анализа и достижения общих выводов.

Структура вопросника

Хороший вопросник – это тот, который легко заполнять и анализировать.

Облегчение заполнения обусловлено следующим:

- Даются четкие инструкции для интервьюющего или для респондента в случае самостоятельного заполнения вопросника. Это включает в себя общие инструкции в начале и периодические инструкции, имеющие отношение к конкретным вопросам, где есть в этом необходимость.
- Ведется нумерация вопросов для справочных целей.
- Даются указания о том, где можно пропустить вопросы, когда например излишние вопросы могут вызвать отрицательный ответ.

Облегчение анализа обусловлено следующим:

- Дискретные вопросы и ответы, которые всегда легче анализировать и интерпретировать, чем количественные вопросы и ответы.
- Использование «квадратов» для отметки ответов, которые можно нумеровать и предварительно кодировать
- Расположение квадратов в ряд, чтобы было возможно их кодировать и вводить в компьютерную программу
- Наличие квадратов для всех возможных вариантов ответов по каждому вопросу, включая «Не знаю», «Не соответствует» и «Нет ответа».

Последнее:

- всегда используйте качественную бумагу и распечатывание

- использование цветной бумаги может быть полезным для различения отдельных вопросников, используемых для разных целей в одном и том же исследовании.
- небольшие по объему вопросники покажутся для субъектов менее устрашающими и имеют большую вероятность для получения большого количества ответов.

6.4 Количественная оценка воздействия

В этом разделе воздействие вредных факторов, связанных с профессией и окружающей средой, используется в качестве примера для оценки детерминант или факторов риска. Большинство оговоренных здесь принципов соблюдается при оценке других факторов риска или детерминант.

6.4.1 Регистрация или оценка воздействия окружающей среды

Подобно тому как сведения о заболевании могут быть собраны из обычных источников или специально для целей исследования, так и информация о воздействии средовых и профессиональных факторов, а также других возможных детерминант (факторов риска) для заболеваний легких (такие как социально-экономический статус, питание, сопутствующие заболевания) может быть также получена из разных источников.

Те же самые условия применимы к данной информации, как это обсуждалось выше касательно сведений о заболевании: т.е. использование стандартизованных форм для регистрации сведений, соблюдение стандартизованных процедур и по возможности полная запись о способах получения данных.

Учитываемые характеристики воздействия (доза)

интенсивность	Это относится к уровню или величине воздействия (например количество сигарет в день, концентрация в воздухе двуокиси кремния на рабочем месте).
продолжительность	Это есть продолжительность воздействия по времени (например стаж работы на данном месте; количество лет проживания в данном регионе; продолжительность контакта с инфицированным человеком; продолжительность курения в годах). В зависимости от изучаемых последствий для здоровья рассматриваемая продолжительность может измеряться годами (например для заболевания раком, хронических

заболеваний дыхательных путей) или часами, или днями (например при обострении симптомов среди больных астмой).

характер	Иногда важно учесть было ли воздействие примерно постоянным на всем протяжении периода воздействия, или характер воздействия является более похожим на серию пиков, разделенных периодами с отсутствием воздействия (например повторяющиеся случайные выбрасывания или утечки от промышленных объектов).
период времени	Нам необходимо оценить воздействие (интенсивность, продолжительность, и/или характер) за биологический период времени. Например при изучении факторов риска заболевания раком легких, связанных с окружающей средой или профессией, полезно иметь информацию о настоящем месте работы человека или о его совместном проживании с курильщиком. Нам необходимо знать о воздействии, происходившем дома или на работе 10-30 лет тому назад.
«установка» против фактора	Во многих случаях неизвестен соответствующий специфический этиологический фактор (например окружающая среда в городских условиях, работа на алюминиеплавильном предприятии); в других случаях этиологический «фактор» является смешанным (например курение сигарет). Нам нужно иметь в виду, что воздействие может относиться к «установке» или смешиванию, а не только к конкретному фактору,

6.4.2 Инструменты для сбора сведений о воздействии.

- собеседования, вопросники, журналы, регистрационные записи
- оценка макро-окружающей среды (например уровень содержания асбеста в городском воздухе, на рабочем месте и т.д.) – называются измерениями «области»
- оценка личной среды человека (например измерения, взятые средствами апробации воздуха с помощью субъекта изучения) – называются «личными измерениями»
- индивидуальная оценка дозы (например выдыхание СО, содержание карбоксигемоглобина при оценке показателей курения сигарет)
- измерения концентраций в ткани (например определение количества асбестовых волокон в образцах легочной ткани)
- маркеры прямого эффекта воздействия (например приведения ДНК, вызванные карциогенными веществами при курении сигарет)

По теории, количественная оценка воздействия, которая приведена в нижней части данной таблицы, является более прямой или достоверной по сравнению с «косвенной» оценкой, изложенной в верхней части таблицы. Однако на практике ограниченные возможности инструментов, названных в конце таблицы, часто перевешивают их преимущества.

Преимущества и недостатки различных инструментов

Измерение	Преимущества	Недостатки
Вопросники, собеседования, журналы, записи	• простые • относительно недорогие • можно получить информацию от большого количества субъектов • можно моделировать инструмент для обнаружения установки или смешивания фактора воздействия (например работа, место проживания) • можно получить информацию о воздействии в прошлом и узнать данные о продолжительности воздействия	• зависят от сообщения, лично сделанного человеком (может быть смещенным или неточным) • быстрее имеют характер качественной, а не количественной оценки
Измерения “области”	• менее дорогостоящие, чем личные измерения • могут быть получены из обычных источников (например от станций по мониторингу загрязнения воздуха) • количественные	• могут не так хорошо отражать воздействие на данного человека • измеряют интенсивность воздействия в определенный момент времени (возможно несоответствующий момент времени) • не фиксируют продолжительность воздействия
“личные” измерения	• измеряют интенсивность воздействия для конкретного человека • могут дать оценку характера воздействия • количественные	• дорогостоящие и занимают много времени • измеряют интенсивность воздействия в конкретный момент времени (возможно несоответствующий момент времени) • методы могут быть недостаточно чувствительными (ограничения выявления) • не фиксируется продолжительность воздействия
Измерения	• обычно отражают вдыхаемую дозу	• дорогостоящие и физически

Измерение	Преимущества	Недостатки
индивидуальной дозы / концентрации в ткани	• прямое количественное измерение индивидуальной дозы	варьируются • могут быть инвазивными • необходимо предусмотреть очищение/ промывание
Био-маркеры эффекта	• наиболее близкое измерение биологически соответствующего “действенного” воздействия	• инвазивные • зачастую дорогостоящие • невозможно применить для многих заболеваний (например при астме; ХОЗЛ)

6.4.3 Выбор метода оценки воздействия

Выбор метода оценки воздействия зависит от имеющихся ресурсов и опыта, а также от характеристик воздействия, которые имеют отношение к исследованию.

Пример:

Оценка личной подверженности рабочих воздействию на шахте в настоящий момент не имеет отношения к изучению факторов риска окружающей среды для заболевания раком легких по причине его продолжительного латентного периода.

Специалисты в области здравоохранения зачастую чувствуют, что их опыт количественной оценки или регистрации воздействия слишком ограничены, и что они должны положиться на других специалистов по поводу этого компонента исследования, или же не включать его совсем. Хотя идеально было бы проконсультироваться со специалистом по профилю при разработке данного компонента исследования, который затрагивает вопрос воздействия окружающей среды или аспекты питания, однако на практике таких экспертов не всегда можно привлечь.

Не надо недооценивать значение простого вопросника (например стандартизованные вопросы о привычке курения, разработанные Американским торакальным обществом или простые сведения о трудозанятости). Результаты, полученные от использования вопросника, могут быть полезными для выработки количественных и полу-количественных результатов.

Некоторые полу-количественные категории воздействия:

- интенсивность и продолжительность курения
- занятость на работах с низким\средним\высоким уровнем риска
- жизненный уровень выше\на\ниже черты бедности по региону

Пример

Часто используется информация о воздействии, которая сообщается самими пострадавшими. При исследовании астмы в населении, которое проводилось в 4 городах Канады с применением протокола Обзора Европейского Сообщества относительно здоровья органов дыхания, распространенность астмы в изучаемый период составила 9,6% среди 12,000 взрослых, которые дали ответ на вопросник, направленный по почте. Оценка воздействия пыли и дыма по профессиональной занятости была сделана с помощью простого вопроса: «При вашей настоящей работе подвергаетесь ли вы воздействию пыли, газов или дыма?». Данное «воздействие» ассоциировалось почти с удвоенным возрастанием риска заболевания астмой. (Избыточный коэффициент=1.92, 95% доверительного интервала: 1.6, 2.2).

Смотрите сопроводительный текст для практических упражнений по теме определения переменных и количественной оценки заболевания.

6.5 Сообщение о заболеваемости или смертности: Вычисление показателей, индексы риска

6.5.1 Вычисление показателей

Чтобы сделать сравнения и выводы, измерения следует перевести в числовые значения, а затем вычислить показатели.

Эпидемиологические измерения относятся к конкретным популяциям и часто к определенным периодам времени. Например, показателем может быть определенное число состояний здоровья/проявлений (случаев заболевания или случаев смерти) на каждую единицу населения (обычно кратное 10-ти как 100,000) за каждую единицу времени (обычно за месяц или год). Эти числа позволяют делать сравнения между популяциями (например показатель смертности для одной популяции составляет 12, а для другой – 55 на каждые 100,000 населения за год). Выражение показателей подразумевает наличие числителя и знаменателя для получения вероятности или соотношения.

Ошибки и смещение могут возникнуть в количественной оценке как числителя, так и знаменателя.

Ошибки в числителе в обычной статистике могут возникнуть по причине различий в:

- использовании диагностических тестов
- процедурах обнаружения случая

- принятых системах регистрации

Ошибки в *знаменателе* могут возникнуть по причине:

- миграции населения
- изменения в структуре населения и
- изменений в административных территориях

Распространенность

Это относится к количеству проявлений специфического заболевания или условия в данной популяции в определенный момент времени (точка распространения). Это может относиться к количеству проявлений в течение определенного периода времени, который рассматривается как *период распространения*. Когда количество проявлений делится на численность популяции, находящейся под риском, это называется *коэффициентом распространенности* (или показателем).

Распространенность наиболее часто используется для количественной оценки относительно общих хронических заболеваний с продолжительным периодом клинического течения такие как астма и хронические заболевания дыхательных путей.

Заболеваемость

Это относится к количеству новых проявлений определенной болезни или условия, начинающихся в данный период в конкретной популяции. Когда это выражается на каждую единицу времени и популяции, находящейся под риском, то подразумевается *показатель заболеваемости*. Показатель смертности – это особая форма показателя заболеваемости, который говорит о степени возникновения новых проявлений (случаев смерти) за единицу времени в популяции, находящейся под риском. Показатель заболеваемости может быть специфичным по причинам заболевания, а также по группам населения (по возрасту, полу, национальности).

Показатель *заболеваемости* используется для оценки частоты возникновения болезней, которые относительно не очень распространены (туберкулез), или имеют короткий период клинического течения (острые респираторные инфекции). Показатели заболеваемости часто определяются с использованием показателей *сообщений*. Это применимо только тогда, когда выявление случая является относительно высоким и имеется эффективная система информации.

Показатели использования медицинского обслуживания

Показатели использования *медицинского обслуживания* (как число приемов в больницу, продолжительность госпитализации и непланируемые посещения учреждений медицинского обслуживания) часто используются для определения воздействия болезни (например непланируемые посещения служб скорой помощи в случае астмы). Эти показатели отражают экономические последствия заболевания и могут также указывать на тяжелые последствия для здоровья общества. Чтобы адекватно отразить последнее, службы должны быть доступными и отвечать требованиям, и необходимо, чтобы отчетность была полной и точной.

Взаимосвязь между различными измерениями

Каждая количественная оценка болезни (и случаев смерти) имеет связь с другой. Так например:

Распространенность = частота заболевания x средняя продолжительность случая

Смертность = коэффициент случаев со смертельным исходом x средняя продолжительность случая со смертельным исходом x частота заболевания

Пример:

Где заболевание имеет среднюю продолжительность больше чем один год, распространенность заболевания будет больше чем частота заболевания за год; где продолжительность – короткая (например несколько дней или несколько недель), то распространенность заболевания будет меньше чем частота заболевания за год. Когда заболевание имеет долгую продолжительность (например астма) распространенность заболевания является более информативным; где заболевание имеет короткую продолжительность (например пневмония у детей), частота заболевания (или смертность) является более информативной. В случае инфекционного заболевания (как туберкулез) распространенность имеет особую важность, поскольку это отражает продолжительность заболевания, которая является детерминантой передачи инфекции к восприимчивым людям в общине.

На оценку заболевания могут повлиять медицинские вмешательства. Лечение, если оно было соответствующим, может значительно уменьшить продолжительность (а значит распространенность) заболевания. Любое эффективное лечение быстро уменьшает соотношение случаев со смертельным исходом, а потому показателей смертности.

Пример:

С лечением туберкулеза можно быстро сократить инфекционный период болезни. Однако если лечение было неправильным, то фактически может увеличиться продолжительность случаев заболевания и распространенность (и поэтому передача инфекции) с сохранением жизни человека с инфекционным случаем без излечения.

6.5.2 Индексы риска

Риск - это вероятность перехода от одного состояния к другому. Он может отражать вероятность развития болезни или ее излечения в зависимости от присутствия определенной детерминанты или оказанного лечения. Эта вероятность является как бы «курсом», используемым для оценки болезни и ее динамики в популяции. Многие эпидемиологические исследования направлены на оценку таких вероятностей. Результаты обычно выражаются числом или соотношением на каждую единицу популяции.

Определение риска

Результаты эпидемиологических исследований часто выражаются в смысле вероятностей или риска. Некоторые широко используемые выражения риска определяются следующим образом:

Абсолютный риск

Наблюдаемая или вычисленная вероятность проявления в изучаемой популяции, которая показана *общей частотой возникновения* болезней в популяции, подвергнутой воздействию.

Относительный риск (ОР)

Отношение числа заболеваний или случаев смерти среди подвергающихся воздействию фактора риска к числу того же среди тех, которые не подвергаются такому воздействию (синоним=*коэффициент риска или соотношение показателя*). Альтернативно, отношение совокупного числа заболеваний в популяции, подвергающейся воздействию фактора к совокупному числу заболеваний в популяции, не подвергавшейся воздействию (коэффициент совокупного показателя заболеваемости).

Разница в уровнях риска

Разница в показателях частоты возникновения болезни или смертных случаев между подвергающимися и не подвергавшимися воздействию группами (синоним=*коэффициент риска*)

Избыточный коэффициент (ИК)

Соотношение между избыточным показателем в пользу воздействия среди случаев заболевания и избыточным показателем в пользу воздействия в не случаях заболевания. Избыточный коэффициент является хорошим приближением коэффициента риска, когда частота возникновения болезни является невысокой.

Атрибутивный риск (АР)

Заболеваемость или другие последствия среди индивидов, подвергающихся воздействию фактора, которые можно отнести к данному воздействию. Оценка исходит

из разницы в уровнях заболеваемости среди подвергающихся и не подвергавшихся воздействию фактора.

Атрибутивный риск для популяции (АРП)

Частота возникновения болезни в популяции, которая ассоциируется с (приписывается к) воздействием какого-либо фактора риска. Это отражает долю всех случаев болезни в популяции, которая отнесена к данному воздействию.

		Случай		Всего
		Да	Нет	
Подвергающиеся воздействию	Да	A	b	a+b
	Нет	C	d	c+d
Всего		a+c	b+d	N

Абсолютный риск	=	$a / a+b$
Относительный риск	=	$(a / a+b) / (c / c+d)$
Разница в уровнях риска	=	$(a / a+b) - (c / c+d)$
Избыточный коэффициент	=	$(a/b) / (c/d) \text{ or } ad/bc$
Атрибутивный риск	=	$(a / a+b) - (c / c+d)$
Атрибутивный риск для популяции	=	$a+b(AR) / N$

7. ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – ПРАКТИЧЕСКИЕ ШАГИ

Исследовательские проекты имеют три стадии их осуществления.

На первой стадии, как вы узнаете из этого курса, идет *подготовка протокола*: методы и план исследования должны быть тщательно разработаны и изложены до начала исследования.

Следующая стадия является *стадией исполнения проекта*, т.е вы должны предпринять меры по обеспечению своевременного осуществления проекта в рамках бюджета и сбора высококачественной информации, которая позволит вам выполнить поставленные задачи. Это называется планом исследования.

На последней стадии проекта делается интерпретация и сообщение о результатах исследования.

7.1 Исполнение проекта: протокол исследования принят для финансирования – что следует предпринять сейчас?

7.1.1 План исследования

План исследования следует начинать с перечня всех задач изучения. Затем среди членов исследовательской группы распределяются индивидуальные обязанности по выполнению каждой задачи. Персонал, необходимый для проведения исследования, определяется исходя из расчета времени и оценки уровня подготовки, требуемых для выполнения задач.

Затем составляется календарный план действий, который охватывает все основные стадии исследования, включая следующее:

- комплектование персонала
- подготовка
- экспериментирование техники и процедур (если необходимо)
- привлечение участников
- проведение измерений
- сопоставление данных
- анализирование результатов
- подготовка отчета участникам, общественности и
- подготовка научных докладов о результатах

После определения количества и состава персонала следует оформить в письменной форме обязанности каждого члена исследовательской группы. Обязанности *главного исследователя* включают в себя:

- управление проектом
- гарантия качества
- общественные связи
- вопросы этики
- анализ и отчет о результатах исследования участникам, компетентным органам и научной общественности.

7.1.2 Контролирование качества процедур и техники исполнения

Процедуры исследования *должны тщательно соблюдаться* согласно с их формулировкой, данной в протоколе.

Необходимо определить точные *показатели* качественной и количественной оценки сведений и измерений, а также технику их регистрации и интерпретации.

Могут быть предприняты ряд мер по обеспечению качества исследования на очень высоком уровне.

- экспериментальное тестирование неиспытанных методов

Следует предварительно опробовать процедуры, чтобы удостовериться в том, что они будут действовать согласно плану. Например, если ваш протокол зависит от привлечения 10 новых пациентов каждый день, то вам следует проверить насколько это осуществимо (с помощью существующих регистрационных записей или небольшого экспериментального теста). Однозначно все новое оборудование должно быть проверено, а также следует использовать вопросник в экспериментальном порядке для уверенности в том, что респонденты смогут заполнить его согласно с вашими ожиданиями. Многие исследования начинаются с экспериментальной стадии, имеющей финансирование, еще до подготовки протокола основного исследования.

- инструкции по процедурам
 - на каждое мероприятие при сборе данных
 - для слежения информации после ее сбора

Необходимо разработать инструкции по процедурам, в которых точно излагается техника исполнения. В некоторых случаях такие инструкции уже имеются; в других же случаях их следует разработать для исследования. Кроме того, нужно составить тщательный план и записать его для *менеджмента данных*. Особое внимание должно быть уделено слежению полученных данных с обеспечением контроля за их качеством и проверкой ошибок при обеспечении надежного хранения результатов.

- подготовка персонала

Необходимо подготовить персонал, который будет заниматься сбором сведений. Даже имея персонал со специальным опытом клинической работы (например клиницисты, технические работники, рентгенологи), исследователям необходимо удостовериться в том, что их люди понимают задачи исследования. Например, процедуры извлечения истории болезни отличаются от тех, которые предназначены для заполнения вопросника исследования; технические работники, имеющие дело с очень больными пациентами в больнице, могут не понимать необходимость различных процедур исследования, когда работают в большей степени со здоровыми людьми, участвующими в исследовании.

- периодическое сопоставление качества данных по разным центрам, тестерам и т.д.

Когда несколько человек выполняют измерения, или когда сведения собираются в нескольких центрах, то важно сравнивать результаты, полученные разными техническими работниками и одним тем же техником по разным случаям. Это доказывает существование тесной корреляции результатов (сравнения результатов между наблюдателями и результатов самого наблюдателя), или по крайней мере у вас есть оценка различия в результатах между центрами и техническими работниками.

- определение конкретных обязанностей членов группы

Последним способом обеспечения высокого качества собранных данных, в особенности для больших проектов, является предоставление и признание прямой ответственности небольших исследовательских групп или отдельных лиц, принимающих участие в исследовании. Многие проекты эпидемиологического исследования вырабатывают большое количество данных, более чем это возможно изложить в одной научной публикации или докладе. Зачастую полезно решить заранее какие отчеты (или какие разделы одного большого доклада) будут разработаны от проекта и распределить ответственность за подготовку этих отчетов среди членов исследовательской группы.

7.1.3 Обеспечение эффективности

Следующие меры будут способствовать осуществлению исследования в рамках установленного времени и выделенных средств.

- расписание или сроки работ, изложенные в письменной форме
- регулярные совещания или отчеты о ходе исследования
- определение лиц, ответственных за сроки исполнения работ и расходы согласно бюджету
- информирование всего персонала о состоянии бюджета
 - здесь нет необходимости включать информацию о заработной плате сотрудников, однако следует упомянуть о сроках участия каждого члена в работе проекта
- для много-центровых или много-группных исследовательских проектов следует рассмотреть отдельно бюджет для каждой группы или центра (однако не забывайте о резервных ресурсах для финансирования затрат централизованного анализа данных).

7.1.4 Контролирование объема работы проекта

Редко случается так, чтобы исследователи сами захотели бы изменить некоторые аспекты протокола в середине осуществления проекта. Причинами для внесения изменения могут быть:

- недейственность применяемых методов

Пример:

Вы не можете привлечь пациентов, как надеялись на это первоначально; прибор, который вы купили для контроля выдоха пациента, оказался ненадежным, и слишком часто происходят неполадки в его работе; изучаемые субъекты не понимают как отвечать на многие вопросы составленного вопросника и т.д.

- возникновение некоторых научных событий (публикация новой научной работы, появление нового лекарства на рынке...), которые ставят под вопрос вашу гипотезу или ваши задачи.
- *получение* результатов, предполагающих, что ваша первоначальная гипотеза была неверной (или что гипотеза была верной)

Соответствующей реакцией на эти ситуации является временная приостановка проекта и проведение совещания исследовательской группы для рассмотрения следующих вариантов решения:

- полное *прекращение исследования* (и не продолжать его до разработки нового протокола, новых сроков работы и нового бюджета)

Это может быть правильным решением в случае вышеупомянутых первых двух ситуаций. Это также является основной причиной для экспериментального тестирования ваших методов до начала осуществления проекта.

- решение о *продолжении исследования в соответствии с существующим протоколом*

Данное решение возможно будет правильным для вышесказанной последней ситуации (т.е. вы *думаете*, что так или иначе получите ваши результаты). Важно помнить, что как и в случае с людьми, информация имеет тенденцию к возникновению в группах или кластерах.

Пример:

Не видя очевидной причины, вы можете обнаружить, что если большинство участников исследования, имеющих астму, появляются в течение первых один или двух месяцев вашего изучения, то на протяжении остальных 6 месяцев вы очень редко насчитываете субъектов с симптомами астмы. Если вы остановили ваше исследование после двух первых месяцев, то можете легко прийти к ложному заключению о распространенности астмы.

К удивлению, этот тип кластерных данных может возникнуть даже тогда, когда вы извлекаете результаты из существующей базы данных (например регистр туберкулеза в вашем регионе).

Изменение основного направления протокола является неприемлемым вариантом. Почему?

Почти каждый исследовательский проект является компромиссом между скудными ресурсами и статистической мощностью исследования (т.е. насколько велика изучаемая популяция). Как вы узнали на этом курсе, каждый протокол исследования включает в себя объем выборки/вычисление мощности статистического критерия. Если вы изменяете протокол, то завершаете двумя небольшими исследованиями (каждое из них имеет несколько отличающийся протокол) вместо одного большого исследования, которое вы планировали

вначале. Эти два небольших исследования будут иметь меньшую значимость по отношению к вашим задачам. С учетом того, что настоящая тенденция финансирующих организаций заключается в отказе выделения средств на те исследования, которые больше по объему, чем в этом есть необходимость, существует высокая вероятность того, что с вашим новым небольшим исследованием невозможно будет проверить изучаемую вами гипотезу, независимо от того, насколько тщательно вы собираете все остальные данные.

Клинические испытания часто имеют период промежуточного анализа с «правилом приостановления», предусмотренного в их первоначальном протоколе. Это означает, что исследование построено так (с достаточной мощностью статистического критерия), чтобы позволить проведение промежуточного анализа данных в определенный момент времени. Если очевиден эффект лечения (положительный или отрицательный), который *очень сильно* проявляется в данный момент, то исследование можно остановить (при условии, если это отвечает критерию «правила приостановления»). Заметьте, что даже при таких обстоятельствах, решение принимается просто остановить исследование, а не изменить протокол и продолжать его.

7.2 Менеджмент собранных сведений

Когда вы впервые собираете сведения в целях исследовательского изучения, то весьма сомнительно, что это будет организовано таким образом, что вы сразу сможете увидеть «результаты». Как вы узнали к этому моменту, ваши данные могут принимать много форм.

Некоторые примеры включают в себя следующее:

- сведения, изъятые из клинических записей и зарегистрированные в письменных формах
- фотокопии свидетельств о смерти
- компьютерные файлы с результатами тестирования функции легких у ряда пациентов
- вопросники, заполненные от руки
- переписанные больничные или клинические записи

Опытные исследователи признают, что сбор данных для исследовательского проекта занимает $\frac{1}{2}$ общего времени, необходимого для завершения исследовательского проекта. Меры, привлеченные для проверки, организации, анализа и сообщения результатов, обычно занимают по крайней мере столько же времени, что и первоначальный сбор данных.

Меры по обработке данных для их анализа.

7.2.1 Проверка форм и записей первоначального сбора данных

Первым шагом в менеджменте данных является просмотр записей необработанных данных с точки зрения их полноты и точности.

Начальная проверка письменных записей

- небольшие проекты: проверьте и исправьте каждую письменную запись ПРЕЖДЕ чем вводить информацию в компьютер
- большие проекты: проверьте выборочную совокупность записей, просмотрите характерные ошибки, и если возможно проверьте и исправьте все записи в тех местах, где большей частью были сделаны ошибки.

Общие правила для корректировки необработанных данных

Вносите изменения в необработанные данные для устранения только явных ошибок, но не делайте изменений, которые требуют оценки значения. Например: данные, которые были изъятые из клинических файлов: измените дату диагноза, если вы можете *подтвердить*, что была допущена ошибка; не изменяйте дату диагноза, если она вам лишь *кажется* неправильной.

7.2.2 Кодирование данных

Некоторые необработанные данные могут прямо вводиться в компьютерные файлы (например дата рождения, ответы да/нет на вопросники, количество выкуриваемых сигарет в день, размер реакции на туберкулиновую прививку). Что касается других типов информации (названия лекарств, причины смерти, клинические диагнозы, должность по работе) возможно было бы легче их сортировать или классифицировать в управляемые группы и приписать цифровой код к каждой группе данных. То есть код, а не название лекарства (заболевания, работы и т.д.), затем будет вводиться в компьютер.

Стандартным подходом является составление справочника кодов, который обеспечивает четкую установку стандартных правил для перевода текстовой информации в цифровые коды. Система кодирования может быть очень сложной (например несколько страниц с описанием обработки документаций – каждая с собственным кодом) или очень простой (например «1» - для обозначения «женщин»; «2» - для обозначения мужчин)

ВСЕГДА ИМЕЙТЕ НЕСКОЛЬКО ЭКЗЕМПЛЯРОВ СПРАВОЧНИКА КОДОВ!

Предварительное кодирование:

Во многих случаях рекомендуется выбирать коды ПРЕДВАРИТЕЛЬНО до сбора данных. Например, если вы хотите собрать информацию о предписанных лекарствах, необходимо заранее решить как вы будете классифицировать названия лекарств, и какие коды будут использоваться для этого. Затем предоставьте эту информацию тому человеку, который будет заниматься сбором данных. Таким образом интервьюирующий человек (или человек, который делает транскрипции) будет уверен в том, что регистрация сведений позволит позднее кодировать данные.

Другим вариантом предлагается отметка кодов (и правила кодирования) непосредственно на форме ввода данных.

некоторые варианты выбора относительно кодирования:

1. записывать только код, а не текст
преимущество: сокращает одно звено (меньше затрат времени, меньше ошибок)
недостаток: невозможно сверить кодирование позже
2. записывать текст, но вводить в компьютер только код
преимущество: сокращает одно звено (меньше затрат времени)
недостаток: необходимо обратиться обратно к письменным записям для сверки кодирования
3. вводить текст прямо в компьютер, а позже код с помощью компьютера
преимущество: сокращает одно звено (меньше ошибок), можно легко сверить кодирование
недостаток: компьютерное кодирование затруднено нестандартным написанием, стилем текста и т.д.

В прошлом в силу ограничений компьютерного хранения 3-ий вариант был невозможным. Теперь стало более возможным вводить текст прямо в компьютер. Вероятно до сих пор есть необходимость неавтоматизированного кодирования (т.е. исследователь или ассистент также вводят код непосредственно в компьютер), однако с обеспечением последующей сверки кодирования.

Как правило, чем меньше проводится операций переписывания между необработанными данными и данными, хранящимися в компьютере, тем меньше допускаются ошибки.

Проверка кодирования

Следует проверять кодирование (то же самое, что вы предпринимали в отношении необработанных данных). Стандартным способом проверки кодирования является перекодирование (без знания первоначальных кодов) случайной выборки данных. Если обнаруживается неприемлемое число различий, то следует перекодировать все данные и рассмотреть несоответствия. Это особенно важно, когда выборы кодирования требуют суждения (например диагнозы, причины смерти, работы, обнаружение отклонений на снимке грудной клетки).

7.2.3 Ввод данных в компьютерные файлы

Данные могут быть введены в компьютерные файлы разными способами

- прямой ввод данных с помощью компьютера в том виде, в котором они были собраны (например компьютеризованный вопросник)
- формы кодирования с помощью клавиатуры компьютера
- оптическое сканирование или штриховые коды

Записи и переменные величины

Единичная *запись* данных – это вся информация, которую вы собрали об одном человеке (с предположением, что единицей вашего наблюдения является отдельный человек) – подобно РЯДУ в электронной таблице.

Единичная *переменная* – это вся информация - на каждого человека в вашем исследовании – которую вы собрали относительно специфических характеристик – например возраст, диагноз, рост, ответ на вопрос по поводу кашля в настоящее время и т.д. – подобно СТОЛБЦУ в электронной таблице.

Некоторые программы компьютерного ввода данных могут исполнять автоматическую проверку ошибок (например Epi-Info). Компьютер не способен найти все ошибки, однако вы можете установить форму ввода данных для проверки значений, которые находятся вне диапазона или не имеют смысла.

7.2.4 Проверка компьютерных файлов

После ввода данных в компьютерные файлы необходимо снова их проверить.

а) проверка значений, находящихся вне диапазона и недействительных значений

Для переменных, представляющих категории (например да/нет, кодированные переменные): следует произвести на компьютере *частотное распределение* по каждой переменной (т.е. перечень того, как часто присутствует каждое значение) и проверить результаты. Для переменных, которые являются непрерывными измерениями (например возраст, рост, FEV₁): составить на компьютере перечень *минимума и максимума* по каждой переменной и проверить результаты.

б) проверка нечувствительных значений: (например если у человека нет диагноза туберкулеза, то не должно быть значений, зарегистрированных для переменных величин лечения)

С помощью компьютера произвести перекрестное табулирование двух переменных. Проверьте логически несоответствующие результаты (например человек с кодом, как неимеющий среднего образования, отмечен также под кодом профессии врача; человек в возрасте 12 лет, как имеющий 3 детей; курильщик без регистрации сведений о продолжительности курения и т.д.)

в) проверка результатов, которые *кажутся* невероятными

Проверьте частотное распределение (или среднее и стандартное отклонение) по каждой переменной и спросите себя, имеют ли результаты какой-то смысл. Например, если вы провели обследование всех жителей определенного региона, вам следует рассмотреть распределение по возрасту и полу. Если оно не соответствует тому, что вы знаете о регионе, то это может послужить сигналом значительной ошибки, допущенной при вводе данных. Или же если после исследования, проведенного среди медсестер, обнаруживается, что 80% из них были отмечены как мужского пола, то возможно вы захотите проверить сколько лиц, занимающихся кодированием, ввели неправильный код.

«Каждый опытный исследователь знает, что даже несмотря на очень большие усилия при сборе данных, все же допускаются ошибки, которые обнаруживаются при внимательной проверке. Если такая проверка запланирована как обычная часть работы по обработке данных, то такие ошибки не обязательно приводят к серьезным проблемам. Однако если проверка игнорируется, то могут возникнуть проблемы.»

Выдержка из Rothman RJ, Greenland S. Modern Epidemiology, Lippencott-Raven, 1998

7.2.5 Меры по компенсации недостающих данных

Несмотря на тщательный сбор и проверку данных все равно некоторые данные будут упущены. Поэтому вам предстоит решить как поступать в таком случае.
Почему это так происходит?

Пример:

Предположим вы провели небольшое изучение (100 пациентов) для исследования знаний и мнения пациентов об эффективности лечения туберкулеза. В изучаемой вами популяции есть 12 пациентов, которые принадлежат к определенной социальной группе, и 10 из них имеют множественную лекарственную устойчивость болезни. Вы хотите проверить существует ли связь между множественной лекарственной устойчивостью и принадлежностью к данной социальной группе, или же эта видимая ассоциация имеет отношение к другим факторам (такие как образование, ВИЧ статус, возраст). Однако информация по ВИЧ статусу отсутствует у 8 человек из числа этих 12 пациентов (в данной социальной группе).

При анализировании ваших результатов каждый раз проводя любой анализ с учетом обоих факторов т.е. принадлежность к социальной группе и ВИЧ статус, вы включаете только 4 человека из числа вышесказанных пациентов. Когда вы делаете анализ только с одним фактором, то включаете все 12 пациентов. Почти определенно то, что ваши результаты будут путанными и трудными для интерпретации, если вы не проверили недостающие значения.

Типы недостающих сведений

- сведения, недостающие по «случайности»

Это не обязательно означает случайность в настоящем смысле этого слова, а говорит о том, что недостающие данные не имеют отношения к другим важным факторам в вашем исследовании.

Пример:

Недостающие результаты, касающиеся функции легких, при исследовании небольшого количества людей по причине неполадок спирометра в течение одного дня не являются случайными. Это относится к определенному дню тестирования. Поскольку нет ничего существенно важного для исследования относительно данного дня, такие результаты рассматриваются как бы недостающими «по случайности».

- «систематически» недостающие сведения

Они являются наиболее распространенным типом недостающих данных. Это означает, что недостающие данные имеют отношение к некоторым другим важным факторам, рассматриваемым в исследовании.

Пример:

Если вы исследуете причины случаев смерти и используете регистрационные записи государственных учреждений о смертности, то можете обнаружить, что записи становятся менее полными по мере изучения более раннего периода времени. Это может означать, что у вас не достают сведения о дате рождения субъектов самого старшего возраста в вашем исследовании. Если болезнь имеет отношение к возрасту (или к периоду времени в истории), тогда возникает смещение в вашем исследовании, которое ассоциируется с тем фактом, что многие субъекты, родившиеся в более ранний период времени, будут из него исключены (по крайней мере для некоторых ваших анализов).

Что предпринимается по поводу недостающих или явно неправильных сведений ?

1. Исключение

Наиболее распространенным подходом в исследовании в области здоровья является исключение (из анализируемых вами данных) каждого участника изучения с недостающими данными. Если вы выбираете этот вариант, то должны учесть, что теперь имеете дело с модифицированной популяцией изучения. Вы можете принять решение об исключении только тех субъектов, по которым не достают сведения для самых важных переменных в вашем исследовании, но тогда следует быть осмотрительным при анализе результатов с использованием других переменных.

2. Замена

а) замена средним значением

Если вы можете продемонстрировать, что недостающие сведения действительно являются «недостающими по случайности», то можно внести среднее значение, производное от всех других субъектов, в качестве замены недостающего значения.

Пример:

Вы изучаете взрослое рабочее население, и для 2% изучаемых субъектов нет сведений о дате рождения. Прежде всего вам следует удостовериться в том, что это не имеет отношения ни к чему другому в вашем исследовании. Убедившись в этом, вы просто приписываете к каждому из числа этих людей средний показатель года рождения по изучаемой вами популяции.

Такой вариант наиболее часто выбирается для исследования в области социальных наук – например для изучений, при которых очень большое количество людей отвечает на вопросники обследования.

б) замена вычисленным значением (с осторожностью!)

Иногда вы можете вычислить недостающее или неправильное значение с некоторой точностью.

Пример:

При изучении загрязнения воздуха и смертности в Мехико исследователи обнаружили, что даты смерти большого числа умерших, отмеченных в официальной регистрации, отличались от дат, указанных в больничной регистрации. У них было два выбора. Можно было приписать дату смерти (выбирая один источник как «более надежный» или принимая среднее значение даты из числа двух) или исключить такие субъекты из исследования. Поскольку в данном случае исследователи были заинтересованы в определении связи между датой смерти и уровнем загрязнения воздуха за день до смерти, им пришлось

исключить такие субъекты из исследования. Однако если бы они были заинтересованы только в изложении шаблонов определения смертности на среднемесечном или среднегодовом уровне, то приписывание даты смерти на основании другой информации, имеющейся в регистрации данных, возможно будет правильным выбором.

8. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

8.1 Обеспечение достоверности результатов

Значение исследования зависит от того в какой степени дается гарантия любым заключениям, извлеченным из исследования, в особенности, обобщениям, экстраполированным в отношении популяций, находящихся вне выборки изучения. Кроме ограничений, присущих методам исследования, вопросов о репрезентативности выборки изучения и природы популяции, из которой она производится, существуют ряд других проблем, которые могут подвергнуть опасности полезность исследования. В этом разделе мы определяем некоторые из вышеупомянутых проблем и обсуждаем как их избежать или как управлять теми, которые являются неизбежными. Среди них самыми значительными являются проблемы *ошибки и смещения*.

8.1.1 Определения

Ошибка: в эпидемиологических исследованиях можно различить два типа *ошибок*:

Случайная ошибка – это неустойчивая неточность в количественной оценке, которая может возникнуть случайно по причине неточности методов тестирования или небрежной техники исполнения измерений.

Систематическая ошибка – это неверная количественная оценка, производимая постоянно в одном направлении, которая может быть в силу неисправности инструмента, неправильной техники измерения или несоответствующего типа исследования.

Смещение: оно приводит к постоянным различиям между зарегистрированными и «истинными» значениями какой-либо переменной. Смещение может возникнуть на любой стадии сбора, анализа, интерпретации, публикации или просмотра данных. Оно может иметь следующие последствия:

- ошибочная оценка частоты изучаемого условия
- неверное отнесение детерминант к развитию заболевания
- ложная оценка связи между болезнью и ассоциируемыми детерминантами.

Для уменьшения риска допущения ошибки и смещения требуется ясное понимание их источников и соответствующая строгость в построении и проведении исследования. Даже при таких условиях не всегда их можно избежать, хотя возможно компенсировать смещение (но не

ошибку) и/или дать оценку его последствиям с использованием соответствующих методов анализа.

Анализ данных эпидемиологического исследования вовлекает расчеты и интерпретацию показателей или средних значений и сравнения различий в показателях или средних значениях между группами. Вычисление показателей и средних значений в выборках изучения является уязвимым местом для допуска ошибки и смещения, которые могут привести к недействительности сравнений между группами и ошибочным заключениям. Ошибки могут возникнуть по причине того, каким образом отбираются группы для изучения и как измеряются исследуемые переменные. Об этом будет подробно говориться в данном разделе.

8.1.2 Ошибка и смещение в результате отбора популяций для изучения (смещение отбора)

Неадекватные методы формирования выборки

Целевая популяция, от которой производится выборка, должна соответствовать цели исследования. В противном случае результаты исследования могут оказаться неприменимыми в целом.

Пример:

Если выбрано рабочее место с низким уровнем воздействия токсических веществ, то невозможно будет выявить отрицательное влияние на здоровье, ассоциированное с их воздействием. Если имеется тип смещения, так называемый «эффект здорового рабочего» (т.е. отбор для работы, находящейся под вопросом, основан на симптомах или эффектах воздействия), то невозможно будет обнаружить эффект воздействия.

Частота воздействия подозреваемого фактора должна быть достаточно высокой для обнаружения какого-либо неблагоприятного эффекта, и отбор для работы в изучаемой популяции не следует основывать на наличии или отсутствии симптомов, которые делают неясным отрицательный эффект воздействия.

Другие характерные проблемы:

- Неточность в определении популяции для исследования или популяции, из которой извлекаются случаи;
- Неполный охват в исследовании всех допустимых субъектов из целевой популяции или выборки;
- Отклонения от правил отбора, которые приводят к нерепрезентативности субъектов для целевой популяции;
- Пропуск «трудно находимых» лиц;
- Большое число отказов (в числе отказавшихся могут быть больше или меньше индивидов, подвергнутых воздействию или находящихся под отрицательным влиянием по сравнению с лицами, принявшими участие, в зависимости от побудительных мотивов для участия или неучастия, как например облегчение доступа к лечению или угроза увольнения с работы). Важно проследить и составить список участников из числа всех лиц, отобранных для исследования;
- Большое число «выбывших», особенно если это связано с риском воздействия предполагаемого фактора или вмешательства;
- Замена отказавшихся от участия, а также лиц в выборке, которых невозможно проследить или «выбывших» индивидов. Это приемлемо только тогда, если такие лица были включены в выборку по ошибке, например по причине использования устаревшего списка, согласно которой была составлена выборка. В таких целях *никогда* не допускаются лица по добровольной инициативе;
- Изменение статуса воздействия у лиц после начала исследования («заражение»), которые первоначально были классифицированы как подвергнутые воздействию.

Предотвращение ошибки и смещения отбора

Такие ошибки можно свести до минимума или избежать следующими способами:

- использование самых последних и полных регистров населения;
- поддержка полного участия всех отобранных субъектов без причинения им неудобств и дискомфорта;
- слежение и настаивание на полном участии уклоняющихся лиц;
- проверка схожести характеристик участвующих и неучаствующих лиц для уверенности в том, что нет систематического различия по ключевым переменным таким как возраст, пол, семейное положение и профессия.

Процедуры в анализе для уменьшения эффекта ошибки и смещения по причине потерь в изучаемой популяции :

На стадии анализа данных иногда можно сделать ограничение для смещения, возникающего по причине неучастия и «невозможности проследить» за некоторыми лицами в выборке, с использованием нижеуказанных способов:

- исключение таких лиц *одновременно* из числителя и знаменателя;
- включение *всех* участников на основании «периода риска»;
- включение всех «потерявшихся из виду» лиц на половину «периода риска» с предположением, что они как бы участвовали в среднем на половину всей продолжительности исследования;
- вычисление отдельных коэффициентов риска с одним предположением, что у всех «потерявшихся из виду» лиц развивалась болезнь, или что у них были самые плохие последствия и со вторым предположением в *противоположном направлении*. Таким образом устанавливается диапазон, в пределах которого может находиться «истинный» результат.

8.1.3 Ошибка или смещение в результате измерения (расхождения в информации)

Источники или ошибка и смещение в результате измерения или сбора данных могут быть классифицированы следующим образом:

- вариация субъекта
- вариация наблюдателя
- ограничения технических методов

Вариация субъекта происходит в результате различий при наблюдениях за одним и тем же субъектом по разным случаям и может возникнуть по причине следующего:

- физиологические изменения

Пример: функция легких у больных астмой

- факторы, влияющие на ответы по вопросам, включая точность информации о прошлых событиях, мотивацию, настроение, реакцию на окружение и взаимоотношение с интервьюирующим;
- изменения, вызванные осведомленностью субъекта об изучении (реакция шипов)

Вариация наблюдателя происходит в результате различий в наблюдениях за одним и тем же субъектом тем же самым наблюдателем по разным случаям (ошибка самого исследователя) или разными наблюдателями по одному и тому же случаю (ошибка между исследователями) и может возникнуть по причине следующего:

- осведомленность об исследуемой гипотезе

Пример: привычка курения в связи с симптомами респираторного заболевания;

- ошибки при выполнении теста или фразировании вопросов

Пример: интервьюирующий предлагает «приемлемый» ответ методом фразирования вопроса;

- небрежность и недостаток опыта или умения у наблюдателей

Пример: пропуск некоторых вопросов, содержащихся в вопроснике или недостаточные старания в работе со спирометром;

- смещение в тестировании

Пример: «терминальное числовое предпочтение» при чтении результатов туберкулиновой пробы

Техническая ошибка может произойти в результате неточных или неправильных показателей измерительных инструментов по причине следующего:

- несоответствие теста для цели

Пример: использование рентгеновских снимков грудной клетки для определения активности туберкулеза;

- ненадежность и неточность инструмента, в результате чего измерения становятся неповторяющимися или неимеющими корреляцию с тяжестью оцениваемого состояния

Пример: тесты для «функции бронхиол» в целях исследования астмы;

- недостатки в системе тестирования

Пример: утечка в спирометре или неправильная доза туберкулина

- принятый метод сбора данных позволяет получать сведения преимущественно относительно одного воздействия или результата нежелая чем других

Пример: в оценке пыли на шахтах регистрируются показатели уровня пыли в среднем за полную рабочую смену, которые однако не отражают частоту пиковых воздействий;

Пример:

Если не предпринята тщательная стандартизация измерений (как спирометрия), то результаты исследования могут оказаться недействительными. Классическим примером тому может послужить изучение рабочих гранитного предприятия в Вермонте, при котором в одном из случаев обследования был использован спирометр с необнаруженной утечкой, что привело к ложным выводам об ослаблении функции легких за определенное время. Заметьте, что если спирометр читал ложно низкие показатели в том же измерении на протяжении всего исследования, то сопоставления между подгруппами исследования и сравнения за определенный период времени были бы действительными, однако сравнения с популяциями, находящимися вне групп исследования, были бы недействительными.

Случайная ошибка может делать неясным настоящее различие между группами и тем самым привести к ложным выводам о недостаточном эффекте, в то время как систематическая ошибка (смещение) может привести к явному различию, которое не существует на самом деле.

Предупреждение ошибок и смещения в собранной информации

Для предупреждения вышеназванных ошибок полезным может послужить следующее:

- диагностические критерии должны быть ясными и строго соблюдаться, даже если рискуете пропустить несколько случаев;
- классификация тяжести болезни или клиническая градация по возможности должна быть количественной и охватывать полный диапазон вероятностей;
- все субъекты должны наблюдаться с проведением тестирования при одинаковых условиях и без причинения им дискомфорта
- вопросы должны быть по возможности простыми; могут использоваться контрольные вопросы для проверки соответствия ответа; (например «трудно ли вам дышать при напряжении?» и «всегда ли вам трудно дышать, когда спешите на подъеме?»)
- следует придерживаться минимального числа наблюдателей; после их подготовки необходимо проверить различия в оценке между наблюдателями и самого наблюдателя по одному и тому же субъекту и тем же самым наблюдателем по разным случаям путем проведения повторных наблюдений.
- субъекты и наблюдатели не должны знать о проверяемой гипотезе во избежание риска возможного влияния ввиду личных предположений, а значит смещения в результатах;
- используемые тесты должны соответствовать диагнозу изучаемого условия, быть точными, воспроизводимыми и приемлемыми для субъекта;
- оборудование для тестирования должно быть функциональным, простым, надежным и легким в использовании;

- методы тестирования и вопросники следует стандартизовать с применением регулярных процедур гарантии качества с тем, чтобы не было отклонений в точности результатов.

8.1.4 Оценка ошибки, свойственной тесту или инструменту

Мощность теста для обеспечения полезной информации с присущей ему подверженностью ошибкам может быть выражена несколькими разными показателями.

Дискриминация – это способность теста отделять лица с заболеванием (или относить по признаку) от тех, кто не имеет заболевание или точно распределять субъекты по шкале тяжести болезни (например измерение пикового течения при астме, микроскопия мазка мокроты при туберкулезе).

Воспроизводимость (повторяемость или точность) – оценка соответствия, с которым тест или вопрос производит тот же самый результат или ответ у одного того же субъекта при одинаковых условиях в ряде случаев. Это оценивается следующим способом:

- повторение тестов или вопросов одним и тем же или разными наблюдателями с использованием одинакового инструмента в отношении одной и той же группы субъектов (или совокупности образцов);
- сравнение используемой системы тестирования с другим инструментом или системой;
- использование контрольных вопросов (вопросы одинакового характера, которые должны произвести сопоставимые ответы – например возраст и дата рождения);
- случайное распределение субъектов для повторных собеседований.

Оценкой воспроизводимости является:

Процент совпадения = (число совпадающих результатов/ всего тестов с положительным результатом) x 100

Достоверность (точность) – это оценка мощности теста производить достоверные результаты, то есть правильно выявлять наличие или отсутствие условия или правильно распределять субъекты по шкале измерения.

Она имеет два компонента:

- *чувствительность*, способность теста правильно определять лица с заболеванием;
- *специфичность*, способность теста правильно определять лица без заболевания.

При анализе непрерывных переменных решение о том, где расположить отсечку между положительными и отрицательными значениями, обычно требует балансирования между чувствительностью и специфичностью.

Прогностическое значение теста – это оценка его способности правильно предсказать положительный или отрицательный результат. Оно оценивается как для положительных, так и для отрицательных результатов:

Положительное прогностическое значение = случаи с положительным результатом тестирования / все случаи заболевания

Отрицательное прогностическое значение = случаи с отрицательным результатом тестирования / все лица без заболевания.

Прогностическое значение увеличится с увеличением распространенности болезни при постоянной величине чувствительности и специфичности. Оно также увеличится с возрастанием специфичности теста при постоянной величине распространенности и чувствительности.

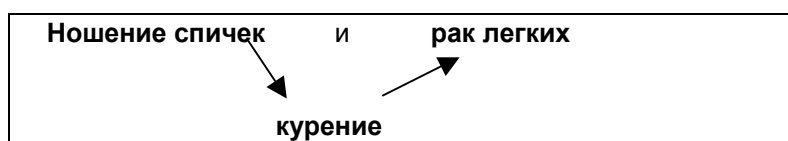
8.1.5 Смешивание (особый тип смещения отбора)

На интерпретации ассоциаций, видимых в результатах исследования, могут повлиять внешние переменные, которые имеют отношение как к детерминанте (фактору риска), так и к изучаемому воздействию – так называемый *смешивающий эффект*.

Определение

Положительная или отрицательная корреляция между фактором риска и болезнью, которая возникает в силу того, что фактор независимо ассоциирован с причиной болезни, *не являясь сам по себе ее причиной*.

Пример: Ложноположительная корреляция: ношение спичек вызывает рак легких



Пример: Ложноотрицательная корреляция: астма защищает от рака легких



Контролирование смешивания

Контроль в структуре исследования

- рандомизация: если выборка большая, то это обеспечивает равномерное распределение потенциальных смешивающих переменных по всех группах сравнения;
- рестрикция: ограничивает вход в исследование для лиц в определенных однородных категориях, представляющих потенциальные смешивающие переменные (например отдельное исследование для лиц из одной возрастной или этнической группы);
- подбор: обеспечивает равномерное распределение потенциальных смешивающих переменных по изучаемым группам (например подбор с учетом привычки курения в двух вышеприведенных примерах). Существует опасность, присущая *избыточному подбору*, при котором роль любого фактора риска в связи с подобранной переменной невозможно будет оценить.

Контроль на стадии анализа

- Стратифицированный анализ:

Определите степень риска для ассоциации в пределах категории смешивающей переменной; пример устранения эффекта смешивания методом стратификации дается в последующем разделе по теме статистического анализа.

Пример

Если мы хотели сравнить число случаев смерти в популяциях, имеющих очень разную возрастную структуру, то могли бы это сделать следующим образом: во-первых, разделить популяции на возрастные группы (слои), а затем вычислить число случаев смерти в каждой группе и сравнить две популяции в каждой группе (слое).

- Стандартизация

Альтернативной стратегией устранения смешивания по возрасту является вычисление суммарного значения, которое учитывает различия в возрастных структурах двух популяций. Это называется *стандартизацией* возраста. Хотя по теории стандартизация может быть сделана для других факторов кроме возрастных, однако на практике стандартизация большей частью предпринимается для устранения смешивания по возрасту.

Непрямая стандартизация

При использовании этого метода число случаев смерти для определенного условия в данных слоях (по возрасту, полу и т.д.) общей (или эталонной) популяции применяют к изучаемой популяции для получения числа случаев смерти, ожидаемого в изучаемой популяции (в соответствии с ситуацией в общей или эталонной популяции). Затем все это сравнивается с наблюдаемым числом в каждом слое или же в целом и получают соотношение (стандартизованный коэффициент смертности).

Прямая стандартизация

С этим методом число случаев смерти для данных слоев (например возрастных групп) в изучаемой популяции применяется к возрастной структуре «эталонной» популяции. В данном случае две популяции с очень разными возрастными структурами могут затем сравниваться с «корректировкой» для различия в возрастной структуре путем вычисления числа случаев смерти, ожидаемого в каждой группе изучения, от числа случаев смерти для определенной возрастной категории, применяемого к той же «эталонной» популяции.

Смотрите сопроводительный текст для практических упражнений по теме смещения, стандартизации и смешивания.

8.2 Смысловая обработка результатов – Анализ данных

Исследовательская работа напоминает работу скульптора. Один начинает с простых блоков мрамора, внутри которых находится прекрасная фигура. Задачей скульптора является «раскрытие» образа, заложенного в этом блоке.

Точно также исследователь работает с простым «блоком» (масса информации – обычно набор собранных и записанных цифр). Внутри блоков находятся шаблоны, которые следует выявить. Как неправильное использование инструментов или недостаточное усердие в исполнении скульптуры приводят к неудаче в раскрытии образа, так и без внимательного отношения исследователя к анализированию этих блоков информации будет невозможно раскрыть имеющиеся знания.

Смотрите сопроводительный текст для практических упражнений по теме понимания роли статистики в исследовании.

Ниже приведен рекомендательный список литературы по обзору статистического анализа:

McNamee R, Cockcroft A. Statistical and epidemiological reviewing. Occup Environ Med. 1994; 51:721.

Greenhalgh T. How to read a paper. (a series of articles from the British Medical Journal; 1997: 315)

The Medline database. p180-3

Getting your bearings (deciding what the paper is about). p243-6

Assessing the methodological quality of published papers. P.305-8
 Statistics for the non-statistician. I: Different types of data need different statistical tests. P.364-6
 Statistics for the non-statistician. II: "Significant" relations and their pitfalls. P.422-5
 Papers that report drug trials. P.480-3
 Papers that report diagnostic or screening tests. P.540-3
 Papers that tell you what things cost (economic analyses). P.596-9
 Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). P.672-5
 Papers that go beyond numbers (qualitative research). P.740-3

Motulsky H. Intuitive Biostatistics. Oxford University Press. 1995. New York

8.2.1 Ознакомление с данными

Первым шагом в организации данных является ознакомление с ними. Поскольку затрачено много времени на планирование работы и сбор информации, вероятно вы уже точно не знаете что собрали, пока специально не предпринимаете усилия для изучения и обобщения этих данных.

**Не спешите слишком переходить к анализу результатов без
предварительного изучения данных**

Стадия 1 – изучение переменных

Подготовьте ряд таблиц для показа распределения каждой переменной, по которой были собраны данные. Просмотрите распределение каждой переменной в целях проверки и определения конфигурации распределения каждой переменной.

Совет: Составьте таблицу по каждому типу переменной (т.е. одну для всех «да/нет» или дискретных переменных; другую таблицу для всех дискретных переменных с небольшим числом категорий ответов; и еще другую для всех непрерывных переменных величин).

Стадия 2 – обобщение важной информации

Дискретные (или категориальные) переменные:

- вычислите численность (или отношение, процент) популяции с определенными характеристиками (распределение частоты)
- может быть диаграмма (в виде столбцов / частей) или таблица

Непрерывные переменные:

- составьте гистограмму частоты
- сделайте перечень минимума, максимума, среднего значения (или медиана) и оценку варьирования (например стандартное отклонение)

Примечание к программе EPI-INFO

- Чтобы получить гистограмму частоты в программе Epi-Info для непрерывной переменной необходимо категоризовать переменную (в новую переменную)
- Пример: Определить возрастную группу _____
 Перекодировать возраст в возрастную группу 5-ью
 ГИСТОГРАММА возрастная группа

Стадия 3 – сравнение без статистического тестирования

Дискретные переменные:

- Простое сравнение чисел (или отношений) «по порядку»
- Перекрестные табулирования
- Разница показателей (вычесть одно отношение из другого)
- Коэффициенты показателей или избыточные коэффициенты (поделить одно отношение на другое)

Непрерывные переменные величины:

- Сравнить средние значения (или медиану) «по порядку»
- Перекрестить две гистограммы частоты

Смотрите сопроводительный текст для практических упражнений по теме изложения результатов исследования без статистического анализа.

8.2.2 Подходы к статистическому анализу

Для проведения статистических тестов данных вы должны определить *в первую очередь*:

- Какой тип данных или измерений вы имеете (дискретные или непрерывные)
- Какие сравнения или описания вы хотите сделать

Наиболее трудной задачей в статистическом анализе является решение о том, какие составлять сравнения. Приняв решение о том, как демонстрировать ваши результаты и какие сравнения делать, вы готовы сейчас применить статистические тесты для этих сравнений.

ОБЗОРНЫЕ ВОПРОСЫ: Спросите себя:

1. Каков был вопрос исследования?
2. Является ли исследование просто описательным без сравнений?
3. Какие основные сравнения требуются для ответа на вопрос исследования (снова рассмотреть гипотезу)?
4. Будете ли вы сравнивать 2 или более групп (или подгрупп)?
5. Будете ли вы сравнивать 2 или более измерений только в одной группе?
6. Выражены ли изучаемые факторы как отношение (или число) или как значения, измеряемые по непрерывной шкале?

8.2.3 Описательная статистика: для изложения результатов без сравнений

а) дискретные данные: вычислить показатель и 95% доверительного интервала вокруг показателя

Пример: в выборке, состоящей из 2000 детей, обнаружено 123 случаев астмы
показатель распространенности: $123/2000 = 6.15\%$
95% доверительного интервала: 5.1% - 7.5%

б) непрерывные данные: вычислить среднее значение и 95% доверительного интервала вокруг него

Пример: регистрируемый возраст в выборке, состоящей из 165 взрослых людей
Средний возраст: 42.7 (стандартное отклонение = 18.5)
95% ДИ = 42.5 – 42.9

Пояснение к программе EPI-INFO

- Чтобы получить 95% ДИ для показателя необходимо выполнить команду: ЧАСТОТА название переменной /С
- В программе Epi-Info не имеется команда, которая дает 95% ДИ для среднего

значения, поэтому существует формула:

$$95\% \text{ ДИ} = \text{среднее значение} \pm \{1.96 \times (\text{станд. откл} / \sqrt{n-1})\}$$

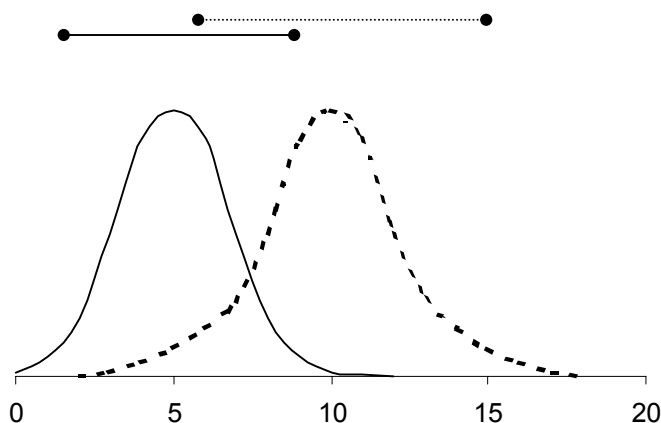
Что такое 95% доверительного интервала?

Когда вы составляете выборку людей для исследования (из целевой популяции), то результат (например показатель распространенности астмы) является точным для выборки. Однако поскольку задача заключается в понимании «истины» в отношении целевой популяции (а не только выборки), то важно знать отражает ли результат исследования истинный показатель распространенности в целевой популяции.

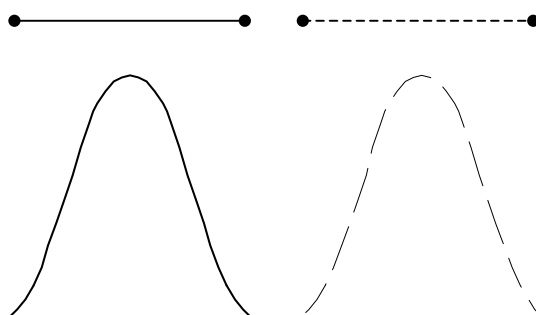
Доверительный интервал указывает на диапазон, в котором находится истинный показатель распространенности в целевой популяции. Он основан на наблюдавшемся показателе (в вашем исследовании), объеме выборки и формуле, выработанной согласно теории вероятности.

Чтобы понять, что означает 95% доверительного интервала, представьте, что проводите одно и то же исследование 100 раз в той же самой целевой популяции с использованием тех же методов и выборки того же самого объема, но с участием разных субъектов изучения, отбираемых заново каждый раз. Прделав это и вычислив показатель распространенности астмы в каждом случае, вы получите 100 незначительно различающихся показателей распространенности. Большинство из показателей будет довольно близко по значению, однако некоторые из них будут совершенно другими. (просто по случайности или в силу случайной вариации).

95% доверительного интервала является диапазоном, в котором будут находиться 95% из числа 100 результатов. Чем ближе доверительный интервал, тем больше можете быть уверены в том, что ваши результаты (в вашем одном исследовании) являются хорошим отражением истинного показателя в целевой популяции.



Однако если 100 отдельных выборок были произведены из другой (более отличающейся) популяции и сопоставлены с выборочной популяцией, которая изображена сплошной линией на вышеприведенном рисунке, то результаты могут выглядеть как это показано ниже, с 95% доверительными интервалами, которые не заходят один за другой.



8.2.4 Статистические тесты для сравнения дискретных переменных между группами

а) сравнение 2 групп (или 2 переменных) –обе дискретные и каждая, имеющая по 2 категории

примеры дискретной переменной с 2 категориями:

- Пол (м/ж)
- Перенаселенность (да/нет)
- Соответствующий менеджмент случаев (да/нет)
- Наличие образовательного вмешательства (да/нет)
- Подвергнутость воздействию высокой концентрации вредных газов на рабочем месте (да/нет)
- Реактивация туберкулина (да/нет)
- Астма (да/нет)

Пример ответа на вопрос исследования: Имеется ли связь между астмой (да/нет) и подверженностью воздействию вредных газов в силу профессиональной занятости (да/нет)

Возможные подходы:

- (i) вычислить два показателя и 95% доверительных интервалов вокруг каждого показателя (и сравнить их визуально)

Пример:

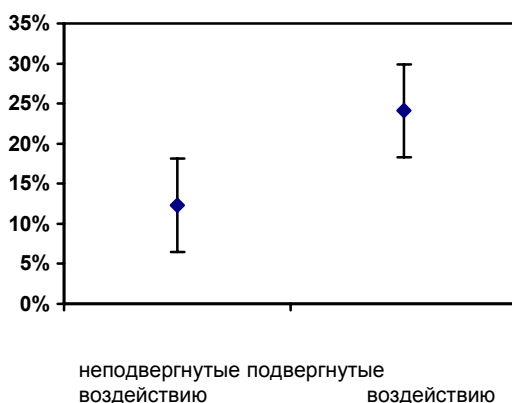
Распространенность симптомов астмы среди рабочих, подвергнутых наивысшему воздействию вредных газов

48 / 199 = 24.1%, 95% ДИ: 17.1 – 30.6

Распространенность симптомов астмы среди рабочих, неподвергнутых воздействию

16 / 130 = 12.3%, 95% ДИ: 6.9 – 19.3

Распространенность симптомов астмы



При данном визуальном подходе хорошо показаны различия в распространенности симптомов между двумя группами (величина эффекта) и вероятность того, что показатели по-настоящему отличаются. Если 95% доверительных интервалов перекрываются в значительной степени, то маловероятно, что вы придите к заключению о различии показателей распространенности в этих группах.

Для вычисления действительной статистической вероятности используйте тест хи-квадрат

(ii) тест хи-квадрат

Используйте тест хи-квадрата для проверки статистической вероятности того, что две подгруппы (т.е. рабочие, подвергнутые и неподвергнутые воздействию вредных газов) фактически имеют одинаковый исходный показатель симптомов астмы. С помощью этого теста проверяется вероятность того, что два разных показателя извлечены на самом деле из одного и того же исходного «семейства» или распределения показателей (однако случайно оказались разными).

тест хи-квадрата (сравнивая 48/199 и 16/130): $p=0.008$

Что означает p -значение?

Интерпретация данного результата такова, что вероятность того, что две подгруппы фактически имеют один и тот же исходный показатель симптомов астмы (т.е. происходят из одного и того же исходного «семейства» показателей) составляет около 8 в 1000.

Пояснение к программе EPI-INFO

- для получения результата теста хи-квадрат для сравнения двух показателей дается команда:**

SET PERCENTS=ON

ТАБЛИЦЫ переменная 1 название

переменная 2 название

Где переменная 1 является детерминантой и переменная 2 является последствием, или заболеванием

Эти же самые данные могут быть показаны другим способом (таблица 2 на 2):

	С симптомами астмы	Без симптомов астмы	Всего
Подвергнутые воздействию	48	151	199
Неподвергнутые воздействию	16	114	130

Если вы проводите небольшое исследование и завершаете с менее 5 лицами в одной или более ячейках в таблице 2 на 2, то используйте вариант теста хи-квадрат, который это учитывает. EPI-INFO дает такие же результаты для этих тестов как обычный тест хи-квадрат. Значения являются очень близкими к тем, что и для обычного хи-квадрата.

- Используя тот же самый пример и сравнивая распространенность симптомов астмы среди рабочих, подвергнутых и неподвергнутых наивысшей степени воздействия вредных газов, сопоставьте два показателя распространенности следующим образом:**

Можно также вычислить доверительный интервал для коэффициента:

Пояснение к программе EPI-INFO

- SET PERCENTS=ON**

Где переменная 1 является детерминантой и переменная 2 является последствием, или заболеванием

Вспомните, что если два показателя распространенности были почти одинаковыми, то коэффициент показателя будет равным (или близким к) 1.0. Поэтому если мы заинтересованы узнать являются ли показатели распространенности не одинаковыми, то значит хотим узнать является коэффициент показателя *не равным* 1.0 или нет (т.е. больше или меньше чем 1).

97

неподвергнутой такому воздействию. (Мы называем это значение, т.е. 1.96, «точной оценкой»).

95% доверительного интервала говорит нам о том, что если бы нам пришлось произвести выборку всей популяции снова 100 раз и сравнить показатели симптомов астмы 95 раз из 100, то коэффициент показателя будет больше чем 1.2 и меньше чем 3.3. С другой стороны, это говорит нам о том, что существует вероятность значительно меньшая чем 5% (или $p < 0.05$) того, что коэффициент показателя равен 1.0.

Тест хи-квадрат и доверительный интервал для коэффициента показателя говорит нам то же самое, что касается «статистической значимости». Преимущество подхода доверительного интервала заключается в том, что он также показывает величину различия между группами, что не может продемонстрировать статистика хи-квадрат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

При интерпретации коэффициента показателя мы заинтересованы в следующем:

- величина самого коэффициента; и
- включает или нет 95% ДИ (или исключает) 1.0

б) сравнение > 2 групп или подгрупп – обе дискретные, или сравнение групп с > 2 категориями

примеры переменных с 3 или более категориями:

- статус курения: никогда, в прошлом, в настоящее время
- тяжесть заболевания астмой: умеренная, средняя и значительная
- группы жителей: большого города, среднего и небольшого города, сельской местности
- этническая группа

(i) вычислить показатели для каждой группы и 95% ДИ вокруг каждого показателя (затем сравнить)
Это в точности то же самое, что было изложено по 2 показателям.

(ii) тест хи-квадрат

Данный тест является таким же, что и для 2 показателей, однако он сравнивает все 3 (или более) показателей. Он определяет происходят ли они (совместно) из одного и того же исходного «семейства», или один или несколько из них могут быть из разных «семейств» чисел.

Пример:

	Некурящие	Курившие в прошлом	Курящие в настоящее время	P-значение (хи-квадрат)
Общее число обследованных	259	267	196	
N (%) с заболеванием дыхательных органов	20 (7.4%)	34 (13.2%)	26 (13.3%)	0.05

(iii) коэффициенты показателя

Вы не можете вычислить только один коэффициент показателя, когда имеется более чем 2 группы, поэтому вы должны полагаться только на тест хи-квадрат для сравнения более 2 групп.

В некоторых ситуациях вы можете вычислить коэффициент любых двух из 3 или более показателей. Это следует делать только в том случае, если тест хи-квадрат показывает, что

группы не являются одинаковыми, и если планом вашего исследования было предусмотрено сравнение 2 определенных групп.

Например, если гипотеза вашего исследования вовлекает сравнение лиц, которые никогда не курили с теми, которые курят в настоящее время, то вы можете исключить из вышеприведенного примера людей, куривших в прошлом и вычислить относительный риск для заболевания дыхательных органов и курения следующим образом:

Распространенность заболевания дыхательных органов среди курящих:	13.3%
Распространенность заболевания дыхательных органов среди некурящих:	7.4%

Относительный риск = 1.78; 95% ДИ: 1.03 – 3.10

Почему использована такая рестрикция?

В исследовании 3 или более групп всегда будет одна группа с самым высоким показателем и другая - с самым низким показателем. Если вы просто проверяете различаются ли эти две группы, то возможно статистический тест ОКАЖЕТСЯ в поддержку заключения об их различии. Такой подход является неверным. Вы должны ПРЕЖДЕ ВСЕГО проверить происходят ли все группы из одной и той же исходной популяции. Только затем вы можете сравнивать пары от двух групп (называется двусторонним сравнением). *Делайте только двусторонние сравнения, которые соответствуют вопросам вашего исследования.*

8.2.5 Статистические тесты, относящиеся к непрерывным измерениям: перекрестное сравнение 2 или более групп.

Тесты для измерений «Нормального» распределения (или примерно такого)

а) 2 группы или подгруппы

- (i) вычислить средние значения и их 95% доверительного интервала (и сравните/проследите перекрывание)

пример:

При рандомизированном контролируемом испытании применения новой комбинированной терапии сравните возраст пациентов в группе экспериментального лечения с пациентами в группе традиционного лечения:

	Группа экспериментального лечения	Группа традиционного лечения
Возраст (лет), среднее значение (станд. откл.)	33.5 (17.4)	36.8 (16.2)
95% ДИ:		
если n=120 в каждой группе	33.2 – 33.8	36.5 – 37.1
95% ДИ		
если n= 15 в каждой группе	31.1 – 35.9	34.5 – 39.1

Пояснение к программе EPI-INFO:

- для получения средних значений используйте команду:

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ переменная 1 название переменная 2 название /N

Где переменная 1 является непрерывной переменной и переменная 2 является переменной группировки.

Часть «/N» команды предупреждает длинный перечень всех печатаемых данных

Эта команда НЕ дает 95% доверительных интервалов. Вы можете вычислить их с использованием формулы:

$$95\% \text{ ДИ} = \text{среднее} \pm \{1.96 \times (\text{станд. откл.} / \sqrt{n-1})\}$$

(ii) Анализ дисперсии (ANOVA)

Тест z-статистики (для больших групп)

t-тест (для групп с $n < 30$)

Эти статистические тесты по существу то же самое, что и сравнение доверительных интервалов для проверки гипотезы о том, что 2 группы происходят из одной и той же исходной популяции. Результаты представлены как «p-значения». P-значение является вероятностью того, что две группы ПРОИСХОДЯТ из одной и той же исходной популяции (т.е. группы НЕ являются разными).

Проследим за вышеприведенным примером:

	Группа экспериментального лечения	Группа традиционного лечения	p-значение*
Возраст (лет), среднее значение (станд. откл.)	33.5 (17.4)	36.8 (16.2)	
95% ДИ:			
если $n=120$ в каждой группе	33.2 – 33.8	36.5 – 37.1	< 0.01
95% ДИ:			
если $n=15$ в каждой группе	31.1 – 35.9	34.5 – 39.1	> 0.10

* t-тест или ANOVA: вероятность принадлежности групп к одной и той же популяции

б) 3 или более групп или подгрупп

ANOVA (анализ дисперсии)

Данный статистический тест является тестом z-статистики для проверки гипотезы о том, что 3 или более группы сформированы из одной и той же исходной популяции. Здесь применяется то же самое, что и для приведенных выше показателей, т.е. вы должны проверить ПРЕЖДЕ ВСЕГО происходят ли все группы из одной той же исходной популяции и только затем сравнивать пары от 2-х групп. *Делайте только двусторонние сравнения, которые соответствуют вопросам вашего исследования.*

Тесты для измерений, НЕ имеющих «нормального» распределения (т.е. смещенные)

- Где вы будете использовать t-тест, то применяйте Mann-Whitney U тест (непарные данные)
- Где вы будете использовать ANOVA, то применяйте анализ дисперсии Kruskal-Wallis (по рангу)

Пояснение к программе EPI-INFO:

- Для получения результатов ANOVA или тестов Mann-Whitney и Kruskal Wallis используйте ту же команду для СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ переменная 1 название переменная 2 название /N

Где переменная 1 является непрерывной переменной и переменная 2 является переменной группировки

8.2.6 Статистические тесты, относящиеся к непрерывным измерениям: ассоциация между 2 измерениями

Тесты для измерений “нормального” распределения (или примерно такого)

а) рассмотреть *зависимость* между 2 разными измеренными значениями (в одной группе)

- i) сделать схему 2-х измерений с сопоставлением одного против другого и рассмотреть связь

Пояснение к программе EPI-INFO:

- Составить схему 2-х непрерывных переменных с сопоставлением одной против другой:

РАССЕЯНИЕ переменная 1 название переменная 2 название

(схема переменной 1 размещается на оси «х», а схема переменной 2 – на оси «у»)

- Если вы введете «/ R» после названий переменных, то программа Epi-Info произведет «четкую» ПРЯМУЮ ЛИНИЮ для схемы

ii) Коэффициент корреляции Пирсона (Pearson) ('r')

- Коэффициент корреляции ' r ' говорит нечто о ПРЯМОЙ линейной зависимости между 2 непрерывными переменными
- r может быть или положительным, варьируясь от 0 (означает отсутствие зависимости) до 1 (означает, что 2 переменные совершенно одинаковые), или отрицательным (между 0 и -1) ;
- r^2 : говорит о том, какое соотношение всей дисперсии разделено между этими 2 измерениями (или приблизительно какое соотношение дисперсии в одном учитывается для другого – и наоборот); заметьте, r^2 всегда варьируется между 0 и 1.

б) рассмотреть *объясняет или прогнозирует ли* одно измерение другое

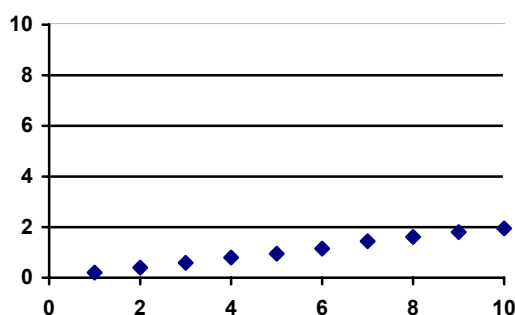
- Где коэффициент корреляции говорит **насколько близко** зависимы две переменные, коэффициент линейной регрессии говорит **насколько** переменная «у» изменяется для данного изменения в переменной «х»
- Математически: это есть ОТКЛОНЕНИЕ самой прямой линейной зависимости между переменными

- Коэффициенты регрессии могут принять любое значение (положительное или отрицательное)
- Значение зависит от единиц двух сравниваемых измерений – это просто изменение в «у» на каждую «1-единицу» изменения в «х»
- Коэффициент линейной регрессии (классицируемая «бета»): смотрится только в пределах, в которых одно измерение объясняет дисперсию в другом (**и не наоборот**)

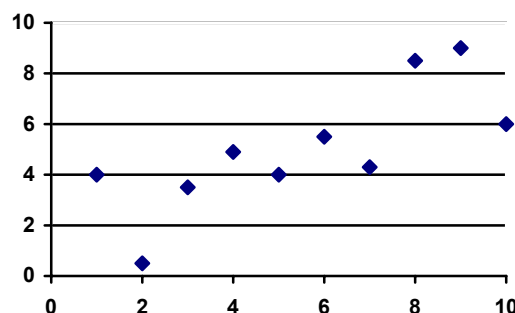
«р-значение» коэффициентов корреляции и регрессии

«Р-значение» для коэффициента корреляции и для коэффициента регрессии говорит ТОЛЬКО о вероятности того, что коэффициент равен нулю. Однако не говорит вам ничего о том, насколько коэффициент отличается от нуля.

Пример:



Коэффициент регрессии (отклонение) для этой зависимости является 0.2 и р-значение составляет $<.001$ в сравнении с:



эта зависимость имеет коэффициент регрессии (отклонение) 1.0, но р-значение > 0.05

Пояснение к программе EPI-INFO:

- Для получения коэффициента корреляции и коэффициента регрессии для зависимости между двумя непрерывными переменными следует:

РЕГРЕССИЯ переменная 1 название = переменная 2 название

Где переменная 1 является переменной «последствия», или переменной, которую вы хотите объяснить; и переменная 2 является «детерминантой» или переменной, которая как вы ожидаете, может прогнозировать или объяснять изменения в переменной 1

- Результат показывает ' r ' ' r^2 ', коэффициент бета и 95% ДИ для r^2 и бета

8.2.7 Статистические тесты, которые рассматривают сравнения с одновременным «контролированием» для других переменных

Структура исследования с устранением смещения требует, чтобы изучаемые две (или более) группы были одинаковыми во всех отношениях *за исключением фактора или факторов, которые вы изучаете*. В структуре вашего исследования следует попытаться это обеспечить. Однако на практике в эпидемиологии так бывает редко.

Поэтому вам необходимо учесть как сравниваются (по основной линии) и затем «контролируются» различия между группами в вашем исследовании.

Пример:

Мы изучили показатели заболевания дыхательных органов среди 2 групп рабочих, которые подвергаются высокому воздействию древесной пыли ($n=174$) и которые не подвергаются воздействию древесной пыли ($n=126$). Две группы людей имели разное распределение по возрасту.

Вопрос: Является ли возраст потенциальным смешивающим критерием (для связи между заболеванием дыхательных органов и воздействием древесной пыли) в этом исследовании?

Ответ: *Смешивающим критерием является переменная, которая относится к последствиям для здоровья (в данном случае заболевание дыхательных органов) И (случайно) также относится к воздействию.*

Примечание: по определению мы не называем фактор смешивающим критерием, если это относится к подверженности воздействию, поскольку он находится между воздействием и болезнью.

Данные из исследования:

	Возраст ≤ 40	Возраст > 40	К.П. (95% ДИ)
Число обследованных	137	163	
% с заболеванием дыхательных органов*	2.9%	16.6%	5.7 (2.4, 13.7)
% подвергнутых воздействию древесной пыли	70.1%	47.9%	1.7 (1.3, 2.3)

* FEV1 < 80% прогнозируемого

Как это было показано выше, в данном исследовании возраст относился как к последствиям для здоровья, так и воздействию, поэтому он является потенциальным смешивающим критерием.

Статистические подходы для контролирования смешивания:

а) стратификация

Если мы просто проверяем связь между заболеванием дыхательных органов и воздействием древесной пыли в данном исследовании, то получим следующие результаты:

	Подвергнутые воздействию древесной пыли	Неподвергнутые воздействию древесной пыли	К.П. (95% ДИ)
Число обследованных	174	126	
% с заболеванием дыхательных органов *	12.1%	7.9%	1.5 (0.7, 3.1)

* FEV1 < 80% прогнозируемого

Результаты предлагают незначительное, но не являющееся статистически значимым, увеличение заболевания дыхательных органов в группе людей, подвергнутых воздействию древесной пыли.

Однако когда мы разделяем группы людей, подвергнутых воздействию, на возрастные группы (например < 40; > 40 лет) и сравниваем показатели заболевания дыхательных органов в ассоциации с воздействием в пределах слоя, то получаем следующее:

	Подвергнутые воздействию древесной пыли	Неподвергнутые воздействию древесной пыли	К.П. (95% ДИ)
Число обследованных	174	126	
Возраст < 40 лет			
% с заболеванием дыхательных органов	4.1%	0	**** 3.9
Возраст > 40 лет			
% с заболеванием дыхательных органов	21.8%	11.8%	1.9 (0.9, 3.8)
Суммарный относительный риск Mantel –Haenszel			2.1 (1.1, 4.2)

*** приближение

Суммарный относительный риск Mantel-Haenszel (и суммарный избыточный коэффициент МН – для исследований типа случай-контроль) является взвешенным относительным риском, который проверяет *типичную* ассоциацию между фактором риска (воздействие древесной пыли) и заболеванием (дыхательных органов) после осуществления контроля для возрастной группы.

На данном примере мы видим, что поскольку были учтены различия в возрасте в группах, подвергнутых воздействию, то вероятно число рабочих с заболеванием дыхательных органов в группе людей, подвергнутых воздействию древесной пыли, было бы в два раза больше по сравнению с теми, кто не подвергался такому воздействию, и это различие было статистически значимым.

Пояснение к программе EPI-INFO

- Для получения стратифицированного анализа следует:

SET PERCENTS=on

ТАБЛИЦЫ переменная 1 название

переменная 3 название

переменная 2 название

Где переменная является детерминантой, или прогностической переменной, переменная 2 является последствием для здоровья, или заболеванием, и переменная 3 является потенциальной смешивающей переменной, или переменной, которую вы хотите контролировать

Выявление взаимодействия с помощью стратификации

Многие пакеты статистических программ, которые вычисляют суммарные коэффициенты риска МН также проводят тест на значительное взаимодействие (например в Epi-Info это называется « тестом на однородность избыточного коэффициента или коэффициента риска)

Таким образом проверяется гипотеза о том, что ассоциация (например коэффициент показателя или избыточный коэффициент) является разной в различных слоях (т.е. связь между заболеванием дыхательных органов и воздействием древесной пыли не является одинаковой для молодых людей по сравнению с рабочими старшего возраста). Другим словом для выражения взаимодействия является «модификация эффекта».

В вышеприведенном примере относительные риски были не совсем одинаковыми (т.е. КП составлял 1.9 у молодых рабочих и 3.9 у рабочих старшего возраста), однако тест на «однородность» этих избыточных коэффициентов не был статистически значимым.

Поэтому там было смешивающее (поскольку наши группы различались по возрасту), однако незначительное **взаимодействие** (т.е. поскольку мы осуществляли контроль по возрастному различию, то обнаружили большее число заболеваний дыхательных органов среди рабочих, подвергавшихся воздействию в обеих возрастных группах).

Пример:

Следующий пример, взятый из исследования типа случай-контроль относительно астмы среди взрослых в общем населении, показывает связь между астмой и воздействием на рабочем месте веществ, предполагаемых как вызывающие астму, с контролированием статуса курения.

	Астматики	Не имеющие астму	И.К. (95% ДИ)
Число обследованных	173	285	
% курящих	19.6%	27.7%	
% с большим риском подверженности воздействию на рабочем месте :			
Курящие и некурящие в совокупности	24.7%	16.4%	1.7 (1.1, 2.6)
% с большим риском подверженности воздействию на рабочем месте:			
Только некурящие	25.9%	13.6%	2.1 (1.1, 4.2)
Только курящие	17.7%	24.0%	0.7 (0.2, 1.8)

МН суммарный ИК

1.7 (1.0, 2.7)

Тест Breslow-Day на однородность избыточных коэффициентов (т.е. тест на взаимодействие) $p=0.04$

В данном примере “приблизительный” ИК для связи между астмой и воздействием на рабочем месте (т.е. избыточный коэффициент без какой-либо стратификации) был таким же как суммарный избыточный коэффициент МН с учетом курения. Такой результат получен по причине того, что хотя курение относилось к астме (т.е. там было больше курящих лиц без астмы), но оно не относилось к воздействию (соотношение курящих было приблизительно одинаковое среди лиц, подвергнутых воздействию (27%) и неподвергнутых воздействию (26%).

Поэтому курение не привело к смешиванию общей связи между астмой и воздействием на рабочем месте.

ОДНАКО со стратификацией обнаружилось, что было важное различие в связи между воздействием и астмой для курящих по сравнению с просто курящими, т.е. курение модифицировало эту связь. Данное ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ (или модификация эффекта) не было вы очевидным без стратификации данных.

б. Стандартизация – об этом обсуждалось ранее в разделе по теме смешивания

в. Моделирование – с использованием множественной регрессии

Одним из ограничений стратификации в осуществлении контроля для других переменных является необходимость категоризации ваших переменных. Кроме того, стратифицирование для одной переменной обычно действует хорошо, однако если вы хотите осуществить «контроль» для нескольких переменных, то вы быстро придете к небольшим числам в слоях .

Модели множественной регрессии позволяют проверить в совокупности эффект (по результату) более чем одного фактора риска. Важно то, что эти модели тестируют эффект одного фактора риска с одновременным осуществлением контроля для всех других факторов в данной модели.

Что делается при анализе множественной регрессии?

В основном при анализе множественной регрессии делается то же самое, что и при простом анализе регрессии (изложенный ранее) – т.е. он говорит о том, *насколько* переменная «у» (оценка последствия для здоровья) изменяется для данного изменения в любой из «х» переменных (потенциальные прогностические переменные в регрессионной модели) с *одновременным осуществлением контроля для всех других переменных в данной модели.*

Регрессионная модель является простым уравнением в следующем выражении:

Переменная последствия («у») = отрезок (а) + (коэффициент 1, β_1 X прогностическая переменная x_1)

+ (коэффициент 2, β_2 X прогностическая переменная x_2)

+ (коэффициент 3, β_3 X прогностическая переменная x_3) и т. д.

Хотя моделирование множественной регрессии является относительно легким с применением многих современных компьютерных программ статистического анализа, все же стратегии для принятия решения, что должно быть в модели и как интерпретировать результаты, оказываются более трудными. *Исследователям, которые незнакомы с моделированием, следует обратиться за помощью к коллегам, имеющим опыт и подготовку для использования этих методов.*

С множественной регрессией преодолеваются некоторые проблемы стратификации, однако вместе с тем появляются новые проблемы, ассоциированные с попыткой “осуществления контроля” для многих

переменных. Поскольку вы все еще ограничены объемом вашей изучаемой популяции, то должны быть очень осторожными, чтобы не включать слишком много переменных, а также переменные, которые находятся в высокой корреляции друг с другом.

Например, если вы изучаете риск туберкулезной инфекции, то возможно захотите учесть при этом социально-экономический статус, географический регион, стесненные жилищные условия, присутствие инфицированного контакта и уровень дохода. Однако тот факт, что эти потенциальные прогностические переменные ассоциированы друг с другом, может привести к трудностям в интерпретации результатов моделирования множественной регрессии.

- Для непрерывного результата (например FEV1) – используйте линейную регрессию

Как и в случае простой линейной регрессии математически коэффициент линейной регрессии представляет собой ОТКЛОНЕНИЕ **четкой прямой линии зависимости** между результатом и прогностической переменной с контролирующим для всех других переменных.

- Для двоякого результата (например заболевание: да/нет) – используйте логистическую регрессию

Математически коэффициент регрессии (β) от модели логистической регрессии может быть использован для вычисления ИЗБЫТОЧНОГО КОЭФФИЦИЕНТА для ассоциации между последствием для здоровья и увеличением «1 единицы» в прогностической переменной с использованием формулы:

$$ИК = e^{(\beta)}$$

Некоторые пакеты статистических программ делают для вас расчеты и обеспечивают 95% ДИ для избыточного коэффициента.

Пояснение к программе EPI-INFO

- **Для выполнения множественной ЛИНЕЙНОЙ регрессии следует:**

**РЕГРЕССИЯ переменная 1 название = переменная 2 название
переменная 3 название ... т.д.**

Где переменная 1 является последствием для здоровья, или переменной, которую вы хотите объяснить - и переменные 2, 3 и т.д. являются «детерминантами» или переменной, которая как вы ожидаете может прогнозировать или объяснять изменения в переменной 1

Результат показывает r^2 (для всей модели), коэффициент β и его 95% ДИ для каждой прогностической переменной

СОВЕТ: если вы хотите включить дискретные прогностические переменные в модели регрессии, то кодируйте их так, чтобы «1» представляла «да», а «0» представлял «нет». Коэффициент регрессии (математически) является численным увеличением в переменной результата для увеличения «1 единицы» в прогностической переменной. Это позволит вам интерпретировать коэффициент регрессии как изменение в «у» или переменной результата при сравнении «да» в отношении категории «нет» прогностической переменной.

Пример:

В нашем исследовании рабочих, подвергнутых воздействию древесной пыли, были получены следующие результаты из модели множественной регрессии для проверки ассоциации между FEV1 (% прогнозируемое) и возрастом (в годах), курением в настоящее время (отмеченное как 0=нет, 1=да), астмой (0=нет, 1=да); и воздействием древесной пыли (0=нет, 1=да).

РЕГРЕССИЯ

FEV1 (% прогнозируемое) = возраст курение астма древесная пыль

	Коэффициент	95%Д И	p
Отрезок прямой	111.6	107.1, 116.1	0.0001
Возраст (лет)	- 0.31	-0.41, -0.22	0.0001
Курение в настоящее время (0=нет, 1=да)	- 2.12	-4.27, 0.03	0.05
Астма (0=нет, 1=да)	- 5.84	-9.09, -2.58	0.005
Воздействие древесной пыли (0=нет, 1=да)	- 2.98	-5.07, -0.88	0.005

Данные результаты показывают:

- На каждый год прибавления в возрасте, FEV1 (% прогнозируемое) уменьшилось на 0.3%
- Среди курящих в настоящее время (по сравнению с некурящими), FEV1 (% прогнозируемое) было ниже на 2.1%
- Среди астматиков (по сравнению с не имеющими астму), FEV1 (% прогнозируемое) было ниже на 5.8%
- Среди рабочих, подвергнутых воздействию древесной пыли (по сравнению с теми, кто не подвергается такому воздействию), FEV1 (% прогнозируемое) было ниже на 2.9%

Что означает здесь 95% ДИ и р-значение?

Если НЕТ связи между последствием и какой-либо из прогностической переменной, то коэффициент будет равен 0 (или близок к этому), что говорит об отсутствии изменения в результате, ассоциированного с данным фактором. Это сообщает далее, что если 95% ДИ не включает 0, то существует значительная ассоциация между последствием и детерминантой.

Поэтому в регрессии р-значение является показателем вероятности того, что коэффициент равен нулю.

8.2.8 Другие вопросы в статистическом анализе

а. Спаренный против неспаренного

Спаренный анализ следует проводить, если вы измерили что-либо дважды по одному и тому лицу (или группе), или когда субъекты изучения индивидуально подбирались к субъектам сравнения.

примеры:

- **спаренный t-тест (вместо обычного неспаренного t-теста)**

- **Анализ подобранных пар Wilcoxon-а (вместо U-теста Mann-Whitney – для смещенных данных)**

б) отдаленные значения

На стадии описательного анализа вы возможно обнаружили экстремальные или необычные значения в ваших данных. Они могут быть или ошибочными или истинными (но необычными) значениями.

Прежде всего рассмотрите возможность того, что это данная представляет субъект изучения из другой популяции, нежели та, что вы планировали изучить.

Пример:

В исследовании связи между функцией легких и воздействием на рабочем месте мы обнаружили некурящего, неимеющего астму субъекта с чрезвычайно низкими значениями для функции легких. Оказалось, что данный субъект имел только 1 половину легких.

Если значение является ошибочным – или представляет на самом деле другую группу изучения, то вы можете исключить данный субъект из исследования. Однако, если вы не можете обосновать исключение данного субъекта, то следует предупредить вас о том, что экстремальные значения могут оказать сильное влияние на ваши некоторые сравнения.

в) множественные сравнения

Если статистический анализ указывает на р-значение равное 0.05, то это значит, что найденный вами результат возможно возник только по случайности в 5 сравнениях из 100 (или 1 раз в 20).

То есть ... если вы делаете 20 сравнений в исследовании, то существует вероятность того, что по крайней мере 1 такое сравнение будет иметь р-значение равное 0.05 только по случайности. В этом заключается «проблема множественных сравнений».

г) интерпретация «отрицательных» результатов

Когда результаты не являются «статистически значимыми», то имеет смысл рассмотреть вероятность того, что это оказалось результатом проведения слишком недостаточно большого исследования, чтобы проверить гипотезу. Вы никогда не сможете ответить на этот вопрос определенно, однако вам следует рассмотреть верхний доверительный интервал (например коэффициент показателя) и узнать находится ли этот верхний доверительный предел в клинически соответствующем диапазоне.

д) параметрические тесты против непараметрических

Понятие «параметрический» относится к статистическим тестам, которые предполагают, что распределения являются приблизительно «нормальными», и что количество различий в данных является

приблизительно таким же на всех уровнях. Стадия описательного анализа данных необходима для определения типов тестов, которые вам нужно будет использовать.

е) результаты, основанные на очень больших объемах выборки

Обычно сравнения или ассоциации являются «статистически значимыми» при проведении очень больших исследований, даже если эти сравнения не представляют интерес с точки зрения биологии или здоровья.

ж) корреляция/причинная обусловленность (этиология)

Присутствие статистически значимой ассоциации между фактором риска и возникновением заболевания в исследовательском изучении просто указывает на связь между факторами. Следует рассмотреть другое доказательство прежде чем делать заключение о том, что данная ассоциация является «причинной». О таких факторах говорилось в других разделах данного пособия.

8.3 Отчет о результатах

Исследование не является завершенным до тех пор, пока его результаты не будут ознакомлены партнерам по проведению исследования и представлены для независимого обзора экспертами, назначаемыми извне и для публикации в научной литературе.

8.3.1 Подготовка отчета исследования

Исследование следует изложить в форме письменного отчета партнерам по проведению исследования (как обсуждалось в соответствующих разделах). Такой отчет обычно составляется в соответствии с общим планом протокола исследования и с достаточным использованием материалов, подготовленных для протокола. Это включает основу научных знаний, описание популяции и методов, презентацию результатов наряду с обсуждением их значения и перечень рекомендаций, вытекающих из этих результатов.

8.3.2 Подготовка научной статьи

Не существует какого-либо особого предписания для составления научной статьи. Однако имеются некоторые общие правила, которые следует соблюдать. Научная статья имеет название и состоит из следующих частей: резюме, введение, материалы (субъекты) и методы, результаты, обсуждение и рекомендательный список литературы.

Прежде чем как приступить к написанию статьи вам следует определить журнал, который является самым подходящим для публикации вашего исследования. Затем вам необходимо просмотреть инструкции для авторов статей, которые опубликованы в журнале и точно их придерживаться (несоблюдение инструкций может привести к отказу публикации вашей статьи). Вам следует прочитать некоторые статьи, опубликованные в журнале на подобную тему, чтобы получить представление о предпочитаемом в нем стиле статей.

Название

Название должно быть точным и привлекать внимание читателей к вашей статье. Название статьи в форме вопроса может быть иногда хорошим решением. Например, если вы изучили ассоциацию между социально-экономическим статусом и неудачей лечения туберкулеза, то название статьи может быть следующего рода:

«Связь между социально-экономическим статусом и неудачей лечения больных туберкулезом» или же «Имеет ли отношение социально-экономический статус к неудаче лечения туберкулеза?»

Резюме

Во многих журналах авторам статей даются инструкции как следует писать резюме, и сколько слов должно в нем содержаться. Это следует детально соблюдать. Зачастую резюме пишется после завершения работы над остальными частями вашей статьи. Важно, чтобы содержание резюме соответствовало тексту статьи.

Введение

Вы можете начать введение с определения предмета вашей статьи в общих чертах и его значения. Затем вам следует более сконцентрироваться на вашей теме. Для введения читателя в курс дела вы должны дать краткий обзор того, что было опубликовано прежде по данной теме и определить, что было неизвестно в этих прежних исследованиях.

Если вы например хотите изучить в какой мере практикующие врачи частных больниц в Пакистане придерживаются руководства по менеджменту туберкулеза, то вы можете начать введение следующим образом:

«Ежегодно в мире регистрируется около 8 миллионов новых случаев заболевания туберкулезом. Руководство по менеджменту туберкулеза было опубликовано для обеспечения правильного лечения и наблюдения за состоянием здоровья пациентов. Знание того в какой мере это руководство применяется на практике является предпосылкой для программ вмешательства с целью их осуществления. В странах А, Б и В, X-Y% врачей осведомлены о таком руководстве. Что касается Пакистана, то таких данных не имеется.»

В следующей части введения вам следует сформулировать вашу гипотезу и в конечном итоге задачи исследования. Следует изложить не более 2-3 задач.

Объем введения должен быть приблизительно от $\frac{3}{4}$ страницы до одной полной страницы печатного текста с двойным пробелом между строками и размером шрифта в 12.

Материалы и методы

Начните с описания типа исследования и выборки популяции для вашего изучения. Если проводится исследование типа случай-контроль изложите откуда была произведена выборка случаев и контрольных лиц. Следует указать сколько лиц, приняли и не приняли участие в исследовании обеих групп, т.е. в группе случаев и в группе контроля. При исследовании вмешательства должны быть представлены такие же данные в группах, где предусмотрено вмешательство. Иногда может быть полезным привести схему структуры исследования.

Вам следует определить последствия для здоровья или зависимые переменные величины и детерминанты или независимые переменные

величины. Далее вам следует изложить как были измерены эти переменные. Это изложение должно содержать достаточно подробную информацию с тем, чтобы позволить другим исследователям оценить или повторить тесты или эксперименты. Что касается ранее опубликованных методов, то сделайте только их краткое описание и укажите справочный материал, в котором это излагается. Если применялись лекарства, то вам следует включить их общие названия, дозу и схему назначения.

Если вы использовали вопросник, то необходимо дать его краткое описание с указанием количества вопросов и тем, к которым они относятся. Затем вам следует представить формулировку вопросов, использованную для данной статьи, включая альтернативы для ответов. Если вы использовали стандартный вопросник, то достаточно указать справочный материал, где была опубликована эта формулировка вопросов.

Следует представить статистическую обработку данных. Изложите статистические методы, используемые для каждого анализа. Если тесты хорошо известны, то назовите относящийся к ним справочный материал. Вы также должны привести расчеты объема выборки. Презентация вычисления размеров выборки часто делается в стандартном порядке. Если вы например хотите изучить эффект вмешательства на показатели неудачи лечения туберкулеза, то можете привести расчеты мощности статистического критерия следующим образом:

“Уменьшение показателя неудачи лечения от 10 до 5% рассматривалось как клинически важным. Основываясь на мощности в 80% и уровне значимости в 5% , нам будет необходимо иметь по 431 субъектов в группе вмешательства и в контрольной группе. С показателем ожидаемых ответов равным 70% необходимо было привлечь всего 616 субъектов в каждой группе.”

Вся работа, предусматривающая привлечение людей к исследованию, должна быть одобрена комитетом по этике в соответствии с Хельсинской Декларацией. В части статьи о материалах и методе исследования следует подтвердить получение одобрения со стороны комитета по этике.

Результаты

Вам следует включить только важные результаты, то есть результаты, которые помогают ответить на вопросы исследования. В целом большинство результатов должны быть представлены в виде таблиц или диаграмм. Текст должен подчеркивать наиболее важные наблюдения или наиболее важные части диаграмм или таблиц.

В части статьи о результатах следует начать с краткого описания выборки исследования. Затем изложите связь между переменной результата и детерминантами на основе одностороннего анализа. В конечном итоге вы можете изложить эти связи в свете многостороннего анализа. При использовании последнего подразумевается рассмотрение независимых ассоциаций между каждой детерминантой и переменными результата.

Текст части статьи о результатах должен быть кратким, не более 2 страниц печатного текста с двойным пробелом между строками и размером шрифта в 12. Следует включить более 6-8 диаграмм и /или таблиц. Возможно

главную мысль зачастую бывает легче представить на примере диаграммы, нежели в виде таблицы. Недостаток диаграммы по сравнению с таблицей заключается в том, что обычно возможно бывает представить небольшое количество деталей.

Обсуждения

Обсуждение следует начинать с краткого изложения основных результатов вашего исследования. Затем следует обсудить использованные вами методы, их преимущества и ограничения по сравнению с другими методами, которые можно было бы использовать. Вам следует прокомментировать возможные предположения по результатам с выбором этих конкретных методов. Например, если вы обследовали больных туберкулезом, то можете обсудить ваш метод диагностирования туберкулеза в сравнении с другими методами, которые можно было бы применить.

Далее вы обсуждаете достоверность исследования как внешнюю, так и внутреннюю. Затем следует обсудить основные результаты, полученные в вашем исследовании, объяснить противоречащие или неожиданные результаты и сравнить их с результатами предыдущих исследований.

Чтобы привлечь внимание редактора вам следует подчеркнуть новые и важные аспекты исследования. Возможно будет разумным обсудить значение ваших результатов и сформулировать возможные темы для будущих исследований. Последний аспект является особенно важным, если вы уже начали исследование по одной из этих тем. В заключение, в части обсуждения вам следует изложить выводы, вытекающие из исследования. Важно, чтобы выводы соответствовали задачам, изложенным в конце вводной части.

Обычно бывает невозможно включить наряду с авторами имена всех тех, кто содействовал проведению исследования. По традиции имена лиц, внесших вклад в проведение исследования, но неупомянутых в списке авторов, отмечают в части «Выражения признательности», которая следует после части обсуждения.

Справочный материал

Рекомендательный список литературы должен быть выдержан в формате, рекомендуемом в «Инструкциях для авторов», предписываемых журналом, в котором вы намереваетесь опубликовать статью. Вам следует обратить внимание на точном соблюдении инструкций по ознакомлению справочного материала. Обычно их отмечают в порядковой последовательности, в которой они упомянуты в тексте. Многие журналы предпочитают употребление не более 30-40 ссылок.

По завершению написания статьи зачастую бывает полезным направить ее лицу, неучаствующему в работе вашей исследовательской группы, для получения критических замечаний. После возвращения вам статьи от редактора вы должны внимательно рассмотреть комментарии рецензентов и ответить точно и конкретно на их замечания. Если было отказано в

публикации статьи, вам следует ее пересмотреть с учетом критических замечаний рецензентов и затем предложить статью другому журналу.

9. ДРУГИЕ ВОПРОСЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Технические аспекты структуры и проведения исследования зачастую отнимают у нас слишком много времени, но существуют другие важные вопросы, которые необходимо при этом учесть.

9.1 Кому принадлежит исследование?

Исследование – это деятельность, предпринимаемая группой сотрудничающих лиц, которая включает в себя исследователей, их персонал, институты, которые они представляют, и тех, кто обеспечивает финансирование, а также участников исследования, их общины и учреждения, в которых проводится данное исследование.

9.1.1 Распределение обязанностей

Поскольку исследование является партнерством, идеально было бы ясно подкрепить это созданием «руководящего комитета», состоящего из представителей всех партнеров. Обычно исследователи и спонсоры исследования регулярно встречаются (или общаются) в целях определения компетенции, условий и сроков проведения исследования. Другие важные партнеры такие как представители общины, в которой будет проводиться исследование, управленческие агентства, отвечающие за здравоохранение, включаются здесь менее часто.

Руководящий комитет должен начинать свою работу с концепции исследования и принять активное участие в процессе его планирования. Комитет должен также помогать в осуществлении исследования. Существенно важно, чтобы результаты исследования взаимно сообщались, а рекомендации относительно основных направлений исследовательской деятельности выполнялись.

9.1.2 Соответствие необходимым требованиям

В процессе проведения исследования необходимо учитывать понимание об исследуемых состояниях здоровья и детерминантах со стороны тех, кто находится под изучением (община). Это можно частично достигнуть, имея в руководящем комитете представителей общины. Возможно необходимо будет организовать встречи с членами общины для рассмотрения их вопросов, поддержания сотрудничества, объяснения целей и процедур исследования. У общины могут быть важные вопросы, которые не были включены в первоначальном протоколе исследования, но могут легко рассматриваться в контекста изучения. Иные исследователи предполагают, что у общины не может быть ничего существенного, что дополняло бы такое интеллектуальное предприятие как исследование. Хотя те исследователи, которые узнали многое, сотрудничая с изучаемыми ими общинами, могут свидетельствовать об ошибочности такой точки зрения.

9.1.3 Обеспечение дальнейшего наблюдения за результатами

Наблюдение за процессом исследования бывает намного легче осуществлять, если оно тщательно спланировано, а руководящий комитет создан с привлечением общественности.

Исследователи должны иметь в виду, что задачей исследования является создание знаний в целях предпринятия действия по укреплению здоровья. Чтобы достичь этого, результаты исследования и четкие рекомендации для таких действий должны сообщаться через соответствующие каналы (смотрите ниже) общественности и тем, кто несет ответственность за медицинское обслуживание в населении.

Иногда в ходе исследований возможно выявить неизвестное ранее заболевание или медицинскую информацию, имеющее важное значение для здоровья участников изучения. Для таких случаев должен иметься хорошо составленный план последующих действий с сохранением конфиденциальности в отношении отдельных участников исследования.

9. 2 Получение поддержки для проведения исследования

Брундланд, бывший Председатель Всемирной комиссии по вопросам окружающей среды и развития и ныне Генеральный директор Всемирной Организации Здравоохранения заявил, что «Развивающиеся страны должны создать их собственную базу для научных исследований. Только они могут установить диагноз и осуществить лечение, и международное сообщество должно помочь им в этом процессе.»

9.2.1 Местные ресурсы

Если рассмотреть все ресурсы (и человеческие и материальные), расходуемые на исследования в странах с низким уровнем дохода, то очевидно, что эти страны сами вкладывают основную часть ресурсов.

Соответствующие исследования, которые также оправдывают расходы, почти всегда исходят непосредственно возле «больного» (или в случае мероприятий общественного здравоохранения является программой). Исследование и практика должны всегда идти рядом. По этой причине Комиссия по исследованиям в области здравоохранения в целях развития предложила (и многие финансирующие агентства приняли это), чтобы часть

(2-5%) бюджета всех программ общественного здравоохранения выделялась на исследование. Это является наиболее важным источником финансирования

исследования, поскольку по всей вероятности будет направлен на практическое осуществление соответствующего исследования в населении.

Вторым источником финансовой поддержки для исследования на местном уровне является центральное управление. Такая помощь обычно оказывается через официальные каналы страны как университеты, научно-исследовательские институты. Для получения такой поддержки исследователи обычно должны сотрудничать с соответствующими институтами или группами.

Для клиницистов и менеджеров программ такое сотрудничество должно быть плодотворным для проведения исследования. Если имеется возможность получения поддержки непосредственно в рамках программ и от специальных фондов исследования, то можно иногда совместить два источника в целях достижения высокой продуктивности исследования, которое берет свою гипотезу из

области, однако использует эпидемиологию и статистику в качестве научной экспертизы.

Третьим источником финансовой поддержки для исследования на местном уровне является фармацевтическая промышленность. Если тема представляет особый интерес для фирмы, то имеется хорошая возможность получить поддержку для исследования. Многие из последних исследований в странах с низким уровнем дохода относительно распределения и детерминант астмы были финансированы таким образом.

Последним источником местного финансирования являются агентства развития как правительственные (через дипломатические миссии), так и неправительственные. Часто отделы развития аккредитованных посольств имеют ограниченные (но зачастую достаточные) ресурсы для поддержки гуманитарной и общественной деятельности. Организации обслуживания такие как клубы Львов и Ротари клубы могут оказать поддержку в проведении исследования на местном уровне. Можно получить финансирование, если есть возможность подготовить хороший отчет совместно с официальными представителями таких программ и представить исследование, как имеющее прямое практическое отношение к ситуации в стране.

9.2.2 Международные ресурсы

Существуют несколько международных агентств, которые поддерживают исследования в странах с низким уровнем дохода и выделяют достаточно средств для таких целей. Агентства могут быть многосторонними (система ООН и Европейский Союз) или двусторонними (Соглашения Купертино между индустриальными странами и странами с низким уровнем дохода).

Многосторонние агентства

Система ООН является наиболее активной в этом смысле. Большая часть помощи ООН для исследований в области здравоохранения обеспечивается через Всемирную Организацию Здравоохранения (ВОЗ). Такой бюджет значительно увеличился в 1980-х годах до более чем 50 миллионов долларов в год. Большая часть данного бюджета (более двух трети) была использована на предупреждение и борьбу с заболеваниями. В основном средства выделялись через два агентства ВОЗ, т.е. Программу человеческого воспроизводства и Программу исследования тропических заболеваний. В рамках последней программы было расходовано много средств на исследование малярии, шистозомоза, филяриатоза, трипаносомоза,

лейшманиоза и лепры. Интересно то, что хотя заболевания легких в отдельности наиболее часто являются причиной смерти в мире среди малолетних детей и молодых людей, однако для исследований в данной области выделяется относительно мало денег. В приоритетные вопросы деятельности ВОЗ на будущее будут включены предупреждение и борьба с курением, и таким образом возможно это будет плодотворной сферой для получения финансовой поддержки в ближайшее время.

Европейский Союз имеет очень большой бюджет для исследований в области здравоохранения, а также особые структуры для содействия сотрудничеству в проведении исследований в странах с низким уровнем дохода. Однако такие исследования почти однозначно приобретают форму международного совместного исследования и обычно требуют сотрудничества нескольких исследовательских центров в Европе с тем, чтобы получить финансирование.

Двусторонние агентства

Традиционно было только два агентства, специально уполномоченных для оказания помощи в проведении исследований в области здравоохранения в странах с низким уровнем дохода. Такими агентствами являлись SAREC, правительственное агентство Швеции (которое теперь сотрудничает с Европейским Союзом) и IDRC, правительственное агентство Канады, полномочия которых заключаются в исследовании развития. По традиции большая поддержка оказывалась исследованиям в области здравоохранения, однако за последнее время меньше упора делается на специфических исследованиях в данном направлении. В настоящее время агентство акцентирует внимание на исследовании медицинского обслуживания и системы здравоохранения.

Другие двусторонние агентства сотрудничества также оказывают финансовую поддержку исследованиям, хотя это не является их прямым предназначением. Международное агентство сотрудничества Японии финансирует в сотрудничестве с их гражданами ряд проектов, осуществляемых в разных странах с низким уровнем дохода. Другие агентства (например в США и Великобритании) часто оказывают помощь через национальные научно-исследовательские институты в их странах.

Фонды

Поддержку исследованиям оказывали ряд международных фондов. Основной фокус исследований, финансируемых этими фондами, был направлен на инфекционные и тропические заболевания (одна треть) и эпидемиологию, политику и менеджмент (одна треть). Основными донорами в осуществлении исследований в области здравоохранения в странах с низким уровнем дохода были:

- The Aga Khan Foundation, Швейцария (менеджмент первичной медицинской помощи),
- Carnegie Corporation, США (развитие людских ресурсов),
- Edna McConnell Clark Foundation, США (исследование тропических заболеваний),

- Ford Foundation, США (здоровье воспроизводства),
- MacArthur Foundation, США (тропические заболевания, женское здоровье),
- Pew Charitable Trusts, США (политика и менеджмент в области здравоохранения),
- Rockefeller Foundation, США (население, запущенные заболевания),
- Sasakawa Memorial Health Foundation, Япония (лепра),
- Wellcome Trust, Великобритания (медицинское и ветеринарное исследование).

9.3 Вопросы этики в исследовании

В последние годы горячо обсуждалась этика медицинских исследований, в особенности проводимых в странах с низким уровнем дохода. Вопросы этики были обобщены в “Хельсинской Декларации”⁸. Конкретные вопросы, относящиеся к исследованиям в странах с низким уровнем дохода, были затронуты Советом международных организаций медицинских наук в публикации от 1982 года⁹.

9.3.1 Основные принципы

Биомедицинские исследования с привлечением человеческих субъектов

Основными принципами, которыми руководствуются при проведении биомедицинских исследований с привлечением человеческих субъектов, являются:

Технические аспекты

- исследование должно соответствовать приемлемым научным принципам и быть основанным на лабораторном экспериментировании и тестах на животных, а также на значительном знании научной литературы;
- процедуры исследования должны быть полностью изложены в его протоколе и рассмотрены независимым комитетом по вопросам этики исследования;
- те, кто проводят исследование, должны иметь научную квалификацию и работать под руководством компетентного лица в медицине;

Ответственность

- ответственность за благополучие участников исследования всегда должен нести человек, имеющий медицинскую квалификацию, а не субъект;
- значение задачи исследования должно быть сбалансировано с каким-либо риском, присущим процедурам исследования;
- должно быть сделано четкое заявление о возможном риске в связи с предусматриваемой пользой для субъекта и общества;
- интересы субъекта всегда должны быть превыше интересов науки и общества;
- должна быть обеспечена неприкосновенность и сохранение тайны субъекта;
- исследование может проводиться только тогда, когда предусмотрена опасность, и его преимущества перевешивают потенциальный вред

Достоверность

- должны быть обеспечены точность и объективность в сообщении о результатах исследования;
- исследователи всегда должны полностью сообщать о любом конфликте интересов;
- исследования, которые не соответствуют основным принципам, не должны приниматься для публикации;

⁸ Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki Finland in 1964 and revised by the 29th World Medical Assembly, Tokyo Japan in 1975

⁹ Council for International Organizations of Medical Sciences. *Human experimentation and medical ethics*. Geneva:Bankowski Z, Howard-Jones N, ed. 1982, pp505

Коммуникация и согласие

- субъекты должны быть полностью и соответствующим образом информированы о целях, методах, пользе и риске исследования;
- субъекты должны быть информированы о том, что они имеют право воздержаться или отказаться от участия в исследовании в любое время и без каких-либо ограничений;
- субъект должен предварительно дать согласие на участие в исследовании на основании предоставленной ему полной информации;
- согласие дается лицу, от которого субъект не зависит и на добровольной основе;
- согласие дается от лица юридического опекуна в случае юридической некомпетентности субъекта;

Процедуры протокола

- в протоколе исследования всегда должно быть обсуждение этических соображений и оговариваться соблюдение принципов Хельсинской Декларации.

Клиническое исследование (исследование, совмещаемое с медицинской помощью)

При проведении клинических исследований соблюдаются еще другие принципы кроме вышесказанных:

- новые диагностические инструменты или лечение могут быть использованы врачом, если их применение подает надежды на сохранение жизни человека, восстановление здоровья или устранение страданий;
- польза, вред и дискомфорт, связанные с применением новых инструментов, должны быть взвешены против методов, используемых в настоящее время;
- всем участникам должен быть обеспечен доступ к лучшим методам диагностики и лечения;
- отказ от участия не должен влиять на предоставление или на качество медицинской помощи;
- где не требуется согласие на участие, то это должно четко оговариваться с соответствующим обоснованием;
- исследование должно обещать потенциальное диагностическое или терапевтическое значение для пациента/общества.

Неклинические биомедицинские исследования (без привлечения медицинской помощи)

- врач должен нести ответственность за жизнь и здоровье участников исследования;
- исследование должно быть немедленно остановлено, если причинен какой-либо вред, или имеется риск причинения вреда кому-либо из его участников.

9.3.2 Принципы, относящиеся к исследованиям, которые проводятся в странах с низким уровнем дохода с финансовой помощью спонсоров

Все биомедицинские исследования, где бы они ни проводились под каким-либо патронажем, должны осуществляться в соответствии с вышесказанными принципами. Некоторые исследования, проводимые в странах с низким уровнем дохода, финансируются зарубежными спонсорами и часто донорами из индустриальных странах. Такие исследования вовлекают дополнительно другие этические соображения кроме тех, что излагались выше :

- исследования могут служить внешним интересам, нежели местным;
- зарубежные партнеры могут недостаточно глубоко знать местные особенности, традиции и правовые системы;
- неоправданные ожидания на местах могут быть результатом недостатка долгосрочных обязательств в отношении субъектов и их общин;
- компенсация ущерба может быть подвергнута опасности по причине недостаточной подотчетности.

Эти вопросы требуют четкого обязательства в отношении страны, где проводится исследование и ее научной общественности, которое предусматривает местные приоритеты с обеспечением обслуживания населения или подготовки местных ученых и практикующих

врачей. Должен существовать механизм, который позволяет учесть местные особенности, традиции и правовые системы и гарантирует компенсацию в случае причинения ущерба в ходе исследования. Предусматриваемые трудности и меры по их преодолению должны четко излагаться в протоколе исследования.

Разные интересы, вовлеченные в совместном исследовании и в особенности в тех, что проводятся в странах с низким уровнем дохода с финансовой помощью спонсоров, должны четко выражаться и обсуждаться. Исследователи и официальные органы в странах с низким уровнем дохода не должны соглашаться с такими исследованиями, где нет четкого определения или изложения положительных результатов для субъектов, местных исследователей и/или для общества. В протоколе таких исследований должны четко определяться интересы каждой из сотрудничающих сторон и оцениваться «риск» и «польза» самого сотрудничества.

Процедуры обозрения вопросов этики

- все исследования должны быть одобрены после их обозрения как с научной (технической), так с этической стороны;
- принципы этики, которые соблюдаются во всех таких исследованиях, должны соответствовать тем, что обусловлены в «Пересмотренной Декларации Хельсинки» (изложено выше);
- должно быть предпринято независимое обозрение вопросов этики в общине, где проводится данное исследование;
- стандарты этического обозрения должны быть по крайней мере точно такими же, которых придерживаются в тех общинах, откуда происходят исследователи.

Согласие на основании информирования об исследовании

- внимание должно быть уделено любому признаку возможного непонимания участниками информации о задачах, риске и пользе исследования и отказа их от участия в исследовании. В таких случаях для преодоления проблемы должны предлагаться четкие механизмы действий, приемлемые для местного комитета по этике;
- следует получить согласие руководителей общины на проведение предлагаемого исследования, в особенности, если данное население состоит из числа бедных и неграмотных людей;
- даже там, где дается согласие руководителей общины относительно протокола исследования, люди имеют право отказаться от участия в изучении без каких-либо ограничений.

Юридическая ответственность

- участники, которые пострадали в результате их участия в исследовании, имеют право на компенсацию причиненного им ущерба;
- право на компенсацию ущерба, причиненного в результате проведения исследования, не может реализоваться участником или его опекуном;
- институт, организация или лицо, являющиеся спонсором, обязаны обеспечить механизм компенсации;
- одним из механизмов предоставления компенсации может быть система страхования.

9.3.3. Соответствующие структуры для этического обозрения

Первое требование, которое должно выполняться исследователями до представления протокола исследования для этического обозрения – это гарантия того, что его техническое (научное) содержание будет соответствовать приемлемому стандарту (обычно посредством независимого и равноправного обозрения).

Этическое обозрение является неотъемлемой частью всех биомедицинских исследований, проводимых на человеческих субъектах. Обычно оно проводится Комитетом по этике. Роль Комитета заключается в том, чтобы удостовериться, что все предлагаемые вмешательства

приемлемы с точки зрения безопасности для человеческих субъектов и адекватно отвечают по всем другим аспектам этики (изложено выше). Членами Комитета по этике должны быть разные профессионалы, компетентные в области здравоохранения, а также лица, которые могут представлять культурные и моральные ценности своей общины. Члены, работающие в составе обозревателей, должны заявить об отсутствии конфликта интересов в отношении лиц, которые представляют протокол, а также изучаемых субъектов до проведения этического обозрения.

Где существуют процедуры для этического обозрения, там они должны соблюдаться. Если на местах нет установленных процедур, то исследователи обязаны обеспечить создание соответствующих механизмов и соблюдение требований этического обозрения. Исследование не может быть начато без проведения этического обозрения и его одобрения.

Этическое обозрение должно основываться на материалах, представленных исследователями, включая протокол исследования и обычно форму, специально разработанную для рассмотрения вопросов этики. Исследователи должны представить следующее:

Общие положения

- четкое изложение задач исследования;
- краткое сообщение о знаниях, имеющихся на настоящее время;
- обоснование для проведения исследования;

Технические аспекты

- четкое сообщение о квалификации исследователей;
- описание всех вмешательств включая дозировку, продолжительность и все, что известно о потенциальном риске для участников;
- статистический план, включая число субъектов, привлекаемых к исследованию;

Участие субъектов

- критерии допуска и выхода из исследования;
- способы получения согласия на участие на основании информирования

Исследования, не отвечающие точно критериям этического обозрения, не должны приниматься для публикации в научных журналах.