

**Министерство здравоохранения
Республики Казахстан**

**Республиканский научно-практический Центр меди-
ко-социальных проблем наркомании**

М.Н.Валивач, М.Д.Бугембаева, А.П.Гаськов

**Основы эпидемиологии и
доказательной медицины**

Методическое письмо

Павлодар
2002

Основы эпидемиологии и доказательной медицины. Методическое письмо / М.Н.Валивач, М.Д.Бугембаева, А.П.Гаськов Павлодар. 2002 г.

В данном методическом письме изложены основные аспекты проведения эпидемиологических исследований. Методические рекомендации являются достаточно полными, чтобы можно было проводить эпидемиологические исследования, позволяют лучше понимать научные публикации. Рассматриваются цели, регистрация и статистическая обработка данных, основные расчетные данные, обобщенные данные когортного исследования.

Данное методическое письмо рассчитано на врачей, заинтересованных в проведении научных исследований

Пособие подготовлено в РГКП «Республиканский научно-практический Центр медико-социальных проблем наркомании»

Рецензент:
проф., д.м.н. Катков А.Л.

Данное методическое письмо подготовлено М.Н.Валивач, М.Д.Бугембаевой, А.П.Гаськовым

1.0 Введение

Эпидемиология – это (как и медицина) наука о здоровье, болезнях и смертях, но предметом эпидемиологии являются не отдельные люди, как в медицине, а большие группы людей (**популяции**).

Исследования в эпидемиологии проводятся либо методом наблюдения, либо методом эксперимента (например, клинические испытания).

Исследования, проводимые методом наблюдения бывают либо **кросс-секционными**, что означает – метод “поперечного среза” (то есть, в группах исследования одномоментно регистрируют явления/события, представляющее интерес) либо **лонгитудинальными** (то есть, продолжающимися во времени). На английском языке такие исследования чаще всего называют **follow-up study** (от слова follow, что означает “следовать за к.л.”, “следить”, “проследивать”). При лонгитудинальных исследованиях в группы наблюдения (группы сравнения) включают только лиц, у которых интересующее нас событие/инцидент еще не наступило. Под событием понимается болезнь (одна из болезней, либо какая-либо группа болезней. Это зависит от интересов исследователя) или смерть (смерть от какой-либо конкретной причины, группы причин, либо любая смерть).

Чаще всего проводятся **кросс-секционные** исследования, так как они требуют меньших затрат времени и финансов. Однако **кросс-секционные** методы считаются недостаточно доказательными в отношении **этиологических факторов**. Согласно законам **формальной логики** причина (этиологическое воздействие) должна предшествовать следствию (болезни). Поскольку как изучаемый **потенциальный причинный фактор**, так и начало

болезни относятся к прошлому, и информация собирается со слов пациента или родственников, то невозможно установить временную связь. Например, в кросс-секционном исследовании мы устанавливаем, связь между полнотой и ИБС (ишемическая болезнь сердца). Мы можем выдвинуть гипотезу, что нарушенный обмен жиров, одним из проявлений которого является полнота, приводит к отложению холестерина в коронарных сосудах и, следовательно, полнота является фактором риска по развитию ИБС. То есть, что причиной является нарушенный обмен жиров, а следствием – ИБС. Нам могут возразить, что у людей с заболеванием сердца ограничивается подвижность и вторично развивается полнота. При такой интерпретации причина – ИБС, а следствие – полнота. В связи с этим, на основании кросс-секционных исследований можно делать лишь гипотетические выводы, которые затем проверяются с помощью лонгитудинальных исследований.

Как уже говорилось, при лонгитудинальных исследованиях в группы наблюдения включают **людей, у которых интересующее событие еще не наступило** (то есть, свободных от данной болезни, если регистрируется болезнь, или живых, если регистрируется смерть). Такие группы при лонгитудинальных исследованиях называют **когортами**, а исследования называют также **когортными**. Если Вы набираете когорты в настоящее время, а затем прослеживаете, то такое исследование называется проспективным когортным исследованием. Если же когорта набирается по документам или данным опроса на какой-то период в прошлом, а затем по документам или данным опроса регистрируется интересующее событие, то такое исследование называется ретроспективным когортным исследованием. Понятно, что качество регистрации событий гораздо выше при проспективном исследовании, так как могут применяться единые стандарты.

Данное методическое пособие не является оригинальной работой авторов, а лишь кратким изложением четырех фундаментальных руководств по эпидемиологии:

1.Андерс Альбом, Стаффан Норелл. Введение в современную эпидемиологию. 1996.

2.Harold A. Kahn, Christopher T. Sempos. Statistical Methods in Epidemiology. 1989.

3.Clayton D., M.Hills. Statistical Models in Epidemiology. Oxford, New York, Tokyo.1993

4.David G. Kleinbaum, Lawrence L. Kupper, Hal Morgenstern. Epidemiologic research. Principles and quantitaitave methods. 1982

В связи с этим, после знакомства с данными методическими рекомендациями, мы советуем также изучить и эти публикации, где вы сможете познакомиться с массой нюансов. Первая из них издавалась на русском языке, у остальных существуют выборочные переводы на русский язык, которые вскоре будут доступны в Интернете по адресу <http://www.eksi.kz/consilium/>

Тем не менее, настоящие методические рекомендации являются достаточно полными, чтобы можно было производить эпидемиологические исследования.

1.1. Общие требования к эпидемиологическим научным исследованиям

Как правило, исследованию подвергаются не все лица из интересующей популяции, а лишь часть из них (выборка из интересующей популяции). Далее данные, полученные на исследуемой выборке, переносятся на всю интересующую популяцию. Следовательно, выборка должна быть репрезентативной, то есть, распределение различных изучаемых переменных (признаков) в ней должно быть близким к распределению этих признаков в интересующей популяции. Если не соблюдать этот принцип, то выборка получится смещенной. Другим важным моментом является “мера”, с помощью которой регистрируются те или иные признаки. Например, если часть обследуемых взвешивать на одних весах, а часть на других, которые дают показания отличные от первых, то мы можем получить систе-

матическую ошибку измерения.

1.2. Случайный отбор как метод получения репрезентативной выборки

Представим себе ситуацию, что вы исследуете распространенность курения среди рабочих крупного предприятия. Вам нужно создать группу из 300 человек. На предприятии работает 89032 человека. С этой целью обычно в большой группе каждому человеку присваивается индивидуальный номер, а затем генератор случайных чисел производит отбор 300 человек из 89032. Если такого генератора нет, то можно воспользоваться таблицами случайных чисел. В тех случаях, когда таблицы случайных чисел недоступны, то можно применить какой-либо более простой метод. Например, разделим 89032 на 300 и получим 296,77. Округляем до 297. Далее открываем случайным образом книгу и обнаруживаем, что это страница 129. Используем последнюю цифру - 9, которую прибавляем к числу 297 ($297+9=306$). Значит первый, включенный в выборку человек должен иметь порядковый номер 306, далее отсчитываем по порядку вниз еще 306 номеров и отбираем следующего члена выборки. Производим такое действие до тех пор, пока не наберем группу из 300 человек.

В реальности часто возникают более сложные задачи. Например, вас интересует распространенность употребления психоактивных средств в городе с населением 500 000 человек. В исследуемую группу вы хотите включить 5000 человек. В данной ситуации необходимо принимать в расчет и такой факт, что распространенность употребления наркотиков может оказаться различной в разных районах города. Следовательно, нужно производить случайные выборки в разных микрорайонах (если не во всех, то сами районы должны быть отобраны случайным образом), причем число представителей каждого микрорайона в выборке должно быть пропорционально числу его жителей. Или, например, если вы исследуете характероло-

гические особенности лиц, употребляющих опиаты, на примере выборки из стационарных больных, то переносить полученные данные на всех лиц, употребляющих опиаты рискованно, так как вы, возможно, обнаружите не те черты, которые характерны для данных личностей в целом, а те, что привели их в стационар.

Одним из примеров неправильной выборки, который мы хотим привести является “**эффект здорового работника**”. Например, вы хотите исследовать влияние ртути на здоровье. В этих целях вы сравниваете обычных жителей города с лицами, контактирующими на работе с ртутью. Может оказаться, что многие показатели здоровья будут выше у работников, чем в общей популяции, так как при поступлении на работу они проходили тщательный профессиональный отбор. В качестве примера можно привести исследование смертности у солдат США, которые участвовали в открытых ядерных испытаниях. Смертность у них оказалась ниже, чем в среднем по США. Тогда был изменен подход к подбору группы сравнения. В качестве группы сравнения использовали лиц, которые в те же годы служили в армии США и подвергались не менее тщательному отбору. Такая мера позволила исключить “эффект здорового работника” и выявить отдаленные последствия радиационного облучения.

Ошибки, связанные с неправильным отбором, называются **систематическими ошибками отбора**, а полученная таким образом выборка называется **смещенной выборкой**.

К сожалению, ситуация каждого исследования уникальна и нельзя дать общего совета. Единственным советом может быть внимательность и серьезное отношение к проблеме получения репрезентативной выборки.

1.3. Стандартизация “меры”

При регистрации тех или иных нарушений или показателей важно стремиться к точности и единообразию. То есть, не-

обходимо ко всем исследованным применять наиболее точные и единые “меры”. Особый урон исследованию приносят исследования, где к разным лицам применяются разные способы измерения. Мы уже приводили пример с двумя весами. Аналогично, если части исследуемых измеряли какой-либо лабораторный показатель (например, уровень сахара крови) одним способом, а другой части – другим, то мы рискуем получить **систематическую ошибку измерения**.

Под мерой в данной ситуации мы понимаем не только аппаратные и лабораторные измерения, но критерии диагностики. Если осмотр у части исследуемых проводит один врач, а у другой части – другой врач, которые применяют разные критерии диагностики, то мы вновь можем столкнуться с систематической ошибкой измерения. Проявления ряда заболеваний очень разнообразны и трудно подобрать единые критерии для их диагностики. Тем не менее, нужно к этому стремиться. Примером такого заболевания является острый инфаркт миокарда. Диагностические критерии инфаркта миокарда, например, были сформулированы следующим образом (Henning, Lundman, 1975, цитируется по 1). “При инфаркте миокарда должно быть соответствие двум из трех критериев а, b и с, или должен быть выполнен критерий d:

а) Боль в загрудинной области, отек легких, коллапс или шок.

б) Появление патологического зубца Q и/или появление подъема сегмента ST с последующей инверсией зубца T в двух или более стандартных отведениях ЭКГ.

с) Повышение активности АСТ с максимумом приблизительно через 24 часа со времени возникновения признаков, перечисленных в (а) и (b); повышение активности АЛТ, менее выраженное, чем АСТ, с максимумом через 36 часов.

д) Выявление признаков свежего или ранее перенесенного инфаркта миокарда на вскрытии.

Первый критерий (а) основан на жалобах больного и симптоматики, обнаруживаемой врачом при объективном осмотре.

Второй и третий критерии (b) и (c) опираются соответственно на данные ЭКГ и биохимического исследования крови. Такие обследования делаются обычно для пациентов, обращающихся за медицинской помощью и подозреваемых на инфаркт миокарда. Четвертый критерий (d) – морфологический”.

Недопустимо также делать выводы о какой-либо специфической заболеваемости в разных микрорайонах города, основываясь на данных о заболеваемости, полученных от разных поликлиник. Эти поликлиники могут быть различно укомплектованы специалистами и иметь разные возможности параклинического обследования. В этих двух микрорайонах может также оказаться различная обращаемость за медицинской помощью. Следовательно, очень высок риск **систематической ошибки измерения**.

Во всех случаях, где это доступно нужно пользоваться стандартными критериями диагностики. В отношении же тех переменных (например, симптомов), регистрация которых сильно зависит от субъективного впечатления исследователя, можно рекомендовать либо осмотр всех исследуемых одним исследователем, либо независимый осмотр нескольких исследователей.

Во всех случаях, перед обследованием нужно провести тренинг участников и убедиться в том, что они единообразно регистрируют исследуемые нарушения и признаки.

Очень трудно, часто практически невозможно, избежать систематической ошибки при сборе анамнеза. Например, если вы опрашиваете родителей подростка, обратившихся к вам в связи с его наркотической зависимостью, в отношении поведенческих нарушений в прошлом, то они укажут на эти нарушения точнее, а возможно и более преувеличено, чем родители подростка, который не создает проблем в семье. В последнем случае можно даже ожидать, что они будут стремиться скрыть эти нарушения. Может быть, в таких случаях лучше полагаться на такие объективные данные как приводы в милицию, отметки по поведению в школе, опрос учителей и т.п.

1.4. Биномиальные и непрерывные переменные

Под переменными в статистике понимают любые признаки в популяции, которые могут быть различными у различных представителей популяции. Переменные подразделяют на биномиальные и непрерывные. Биномиальные (качественные, альтернативные, дихотомные) переменные могут принимать только два значения, они либо есть, либо их нет. Например, человек может либо иметь ИБС, либо нет.

Непрерывные (количественные переменные) могут принимать непрерывный ряд некоторых числовых значений. Например, систолическое артериальное давление может принимать ряд значений в пределах от 0 до 300 мм ртутного столба.

В зависимости от целей исследования можно превращать биномиальные переменные в непрерывные, а непрерывные – в биномиальные. Например, мы можем ранжировать ИБС по степени ее выраженности (0- ИБС не обнаружена, 1- ИБС в стертой форме, 2- ИБС легкой выраженности, 3 – ИБС умеренной выраженности, 4 – тяжелая ИБС). Наоборот, непрерывную переменную систолического АД можно перевести в биномиальную, то есть систолическое АД ≥ 165 мм ртутного столба принимается как значительно повышенное. Далее всех членов группы можно разделить на имеющих и не имеющих значительное повышение систолического АД.

Чаще всего в эпидемиологических исследованиях имеют дело с биномиальными переменными и переводят непрерывные переменные в биномиальные. В данном методическом руководстве мы тоже будем придерживаться такого подхода.

2.0. Кросс-секционные исследования

2.1. Меры частоты заболеваний при кросс-секционных исследованиях

Основной мерой частоты заболеваний при кросс-секцион-

ных исследованиях является распространенность или, иначе, болезненность. Термин распространенность (prevalence) имеет более широкое значение, чем термин болезненность (morbidity) так как он может касаться не только заболеваний, но любых интересующих исследователя признаков (переменных). Распространенность вычисляется по формуле:

$$P = C / N \quad (1)$$

где P – распространенность (prevalence), C – число наблюдений, где имеется интересующая болезнь или признак и N – общее количество членов группы. Например, при обследовании выборки из 520 мужчин мы обнаружили 158 курильщиков. Следовательно, распространенность курения среди исследованных мужчин $P = 158/520 = 0,30$. Распространенность можно также выражать в процентах. В данном случае $P = 0,30 * 100\% = 30\%$.

Очень часто в эпидемиологических исследованиях используется термин риск. При различных схемах исследования (кросс-секционных и лонгитудинальных) смысл этого термина различен. При кросс-секционных исследованиях речь идет о риске иметь болезнь (или признак) у члена данной популяции на данный момент времени, а при лонгитудинальных исследованиях – о риске заболеть за определенный период времени. Риск при кросс-секционном исследовании равен распространенности.

Еще одним часто используемым понятием являются шансы (odds). Шансы, количественно отличаясь от риска, тем не менее, по своей сути отражают ту же меру частоты заболевания, что и риск.

$$O = C / (N - C) \quad (2)$$

где O – шансы иметь болезнь, C – число наблюдений, где имеется интересующая болезнь или признак и (N-C) – количество членов группы, не имеющих данную болезнь или признак. В данном случае $O = 158 / (520 - 158) = 0,44$.

Понятие шансов введено в связи с тем, что они позволяют производить с ними некоторые математические действия, которые невозможно производить с рисками. Подробнее об этом

можно прочесть в перечисленных выше руководствах.

Поскольку обычно эпидемиологические исследования проводятся не на общей популяции (генеральной совокупности), а на случайной выборке из нее, то всегда возникает вопрос, насколько полученные данные могут быть перенесены на общую популяцию, то есть о степени доверия к полученным результатам. С этой целью вводится понятие 95% доверительного интервала или 95% доверительных границ, 95%CL (confidence limits).

$$95\%CL = P \pm 1,96 (P(1-P)/N)^{0,5} \quad (3)$$

В нашем случае с курильщиками $95\%CL = 0,3 \pm 1,96 * (0,3(1-0,3)/520)^{0,5} = 0,3 \pm 0,04$. То есть, мы можем с 95% вероятностью ожидать, что распространенность курения в общей популяции мужчин окажется в пределах от 0,26 до 0,34. Следует обратить внимание, что 95% доверительный интервал окажется тем уже, чем выше будет число наблюдений, N. Например, если бы мы получили распространенность курения 0,3 на 10 наблюдениях, то 95%CL был бы равен $0,3 \pm 1,96 * (0,3(1-0,3)/10)^{0,5} = 0,3 \pm 0,14$. То есть, от 0,16 до 0,44.

2.2. Экспозиция и меры сравнения при кросс-секционных исследованиях

Часто эпидемиологические исследования проводятся не столько для того, чтобы изучить распространенность того или иного заболевания (признака) в популяции, сколько для обнаружения воздействия того или иного вредного (полезного) фактора на распространенность. В качестве синонима воздействия в эпидемиологии используется термин – экспозиция, которым мы и будем пользоваться в дальнейшем. Для оценки эффекта экспозиции создаются две группы – экспонированная и не-экспонированная (контрольная). Далее при кросс-секционных исследованиях в качестве меры эффекта экспозиции используют отношение шансов распространенности (формула 2) между экспонированной (O_1) и неэкспонированной группами (O_0). То

есть, отношение шансов (odds ratio) равно

$$OR = O_1 / O_0 \quad (4).$$

Мы уже приводили пример с распространенностью курения среди 520 мужчин, который был определен равным 0,3, а шансы распространенности, O_1 , были равны (в соответствии с формулой 2) 0,44. Если мы примем в качестве воздействующего фактора (экспозиции) мужской пол и захотим определить эффект этой экспозиции на распространенность курения, то нужно будет произвести сравнение с распространенностью курения у женщин. Допустим, что мы исследовали группу из 390 женщин и обнаружили, что 21 из них курят. По формуле 1 определим, что распространенность курения у женщин $P = 21 / 390 = 0,05$, а шансы распространенности (по формуле 2) $O_0 = 21 / (390 - 21) = 0,06$. По формуле 4 определяем отношение шансов у экспонированной и неэкспонированной групп и находим, что $OR = 0,44 / 0,06 = 7,3$. То есть, оказалось, что при экспозиции (принадлежность к мужскому полу) шансы распространенности курения возрастают в 7,3 раза.

Мерой сравнения при кросс-секционных исследованиях может также выступать относительный риск распространенности (relative risk или синоним – risk ratio, отношение рисков). Поскольку риск распространенности при кросс-секционных исследованиях равен самой распространенности, то относительный риск

$$RR = P_1 / P_0 \quad (5).$$

В приводимом примере $RR = 0,3 / 0,06 = 5$.

Как для OR так и для RR критическим значением является единица. Если этот показатель меньше единицы, то экспозиция уменьшает распространенность заболевания, если больше, то – увеличивает. Если показатель равен или близок к единице, то эффект экспозиции не выявлен.

Для расчета 95%CL (доверительных границ) RR пользуются следующей формулой:

$$e^{\ln(RR) \pm 1,96 (\text{var}[\ln(RR)])^{0,5}} \quad (6),$$

где e - основание натурального логарифма, приблизительно

равное 2,718, а \ln - логарифмическая функция по основанию e , натуральный логарифм, $(\text{var}[\ln(\text{RR})])^{0.5}$ - корень квадратный из вариации натурального логарифма RR .

$$\text{var}[\ln(\text{RR})] = (N_1 - C_1)/N_1 * C_1 + (N_0 - C_0)/N_0 * C_0 \quad (7),$$

где N_1 и N_0 – число наблюдений в экспонированной и неэкспонированной группах, соответственно, C_1 и C_0 – число случаев заболевания, зарегистрированных в экспонированной и неэкспонированной группах.

Для нашего примера с курильщиками среди мужчин и женщин $\text{var}[\ln(\text{RR})] = (520-158)/520*158 + (390-21)/390*21 = 362/82160 + 369/8190 = 0,05$. Квадратный корень из этого числа равен 0,22.

Подставим это значение в формулу 6 и получим $2,716^{\ln(5) \cdot 1,96 * 0,22} = 2,716^{1,6 \cdot 0,43}$. Таким образом, нижняя граница 95% CL будет равна $2,716^{1,6 \cdot 0,43} = 2,716^{1,17} = 3,22$. Верхняя граница 95%CL = $2,716^{1,6 \cdot 0,43} = 2,716^{2,03} = 7,60$.

Расчет этих формул несложно произвести, пользуясь специальными компьютерными программами, например, Excel. Очень важно знать статистическую достоверность полученных результатов. **Если обе доверительные границы больше или меньше 1**, то вероятность отсутствия различия между группами, $P < 0.05$. Более точные расчеты P не входят в задачи данного методического пособия. Их можно найти в выше перечисленной литературе.

2.3. Стратификация при кросс-секционных исследованиях

Представим ситуацию исследования, когда нам нужно сравнить распространенность курения среди студентов в возрасте от 20 до 25 лет с распространенностью курения среди рабочей молодежи того же возраста. Мы обнаруживаем, что среди 200, случайно отобранных рабочих имеется 100 курильщиков, а среди 300 студентов – 50 курильщиков. В данном случае мы предполагаем, что фактором экспозиции является низкий уровень

образования. Распространенность курения среди рабочих равна $100/200=0,5$, а среди студентов – $50/300=0,1$. Соответственно, шанс распространенности курения среди рабочих, $O_1 = 100/(200-100) = 1$, а среди студентов - $O_0 = 50/(300-50)= 0,2$. Таким образом, $RR=0.5/0.1=5$ и $OR=1/0.2=5$. Казалось бы, можно сделать вывод, что низкий уровень образования повышает распространенность курения. Однако в группе рабочих было 210 мужчин и 90 женщин, а среди студентов – 250 женщин и 50 мужчин. В предыдущем примере мы видели, как сильно пол влияет на распространенность курения. Таким образом, в данном примере пол оказывается спутывающим фактором, так как мы не можем сделать вывод, что на самом деле оказывает влияние на распространенность курения в изучаемых группах – уровень образования или пол. Спутывающий фактор на английском языке получил название *confounder*, а само спутывание – *confounding*.

Для того, чтобы разобраться нужно произвести стратификацию (от латинского слова *stratum* – слой), то есть разделить обе группы на мужчин и женщин и вначале произвести отдельно сравнение однополых групп, а затем, пользуясь специальными формулами, произвести объединение OR и выяснить истинное влияние образования на распространенность курения.

В группе студентов мужчин из 50 человек было 15 курящих (соответственно, $P=15/50 = 0,3$, а $O=15/(50-15) = 0,43$). В группе мужчин рабочих из 210 мужчин было 63 курильщика ($P= 63/210 = 0,3$ и $O= 63/(210-63) = 0,43$). В группе студентов женщин из 250 человек было 35 курильщиц ($P = 35/250= 0,14$ и $O = 35/(250-35) = 0,16$), а в группе работниц из 90 женщин было 47 курильщиц ($P = 47/90 = 0,52$ и $O = 47/(90-47) = 1,09$).

Таким образом, у мужчин $RR = 0,3/0,3 = 1$ и $OR = 0,43/0,43 = 1$. Оба показателя равны единице, то есть не обнаруживается значимая разница. У женщин $RR = 0,52/0,14 = 3,71$ и $OR = 1,09/0,16 = 6,81$). Следовательно, низкий уровень образования в данном случае ассоциируется с большей распространенностью курения именно в группе женщин.

Теперь, нам нужно объединить эти данные для получения скорректированного по полу OR. Для этого применяется процедура Мантела-Ханзела.

$$OR_{\text{м-н}} = \text{Sum}[C_1(N_0 - C_0)/N] / \text{Sum}[C_0(N_1 - C_1)/N] \quad (8),$$

где C_1 – число больных (курящих) в экспонированной группе (рабочие), C_0 – число больных (курящих) в неэкспонированной группе (студенты), N_1 и N_0 – количество членов экспонированной и неэкспонированной групп, N – суммарное количество человек в экспонированной и неэкспонированной группе. Термин Sum в данном случае означает, что расчет $[C_1(N_0 - C_0)/N]$ проводится вначале для одной страты (например, для женщин), затем для другой страты (мужчины) и результаты обеих страт суммируются. Для нашего примера, $[C_1(N_0 - C_0)/N]$ для женщин = $47 \cdot (250 - 35) / (90 + 250) = 29,72$. То же самое, продельвается и в отношении $[C_0(N_1 - C_1)/N]$. В нашем примере, это - $35 \cdot (90 - 47) / (90 + 250) = 6,27$. Теперь получим $[C_1(N_0 - C_0)/N]$ для мужчин, который будет $63 \cdot (50 - 15) / (50 + 210) = 8,48$. $[C_0(N_1 - C_1)/N]$ для мужчин на нашем примере равен $15 \cdot (210 - 63) / (50 + 210) = 8,48$. Теперь произведем суммирование $\text{Sum}[C_1(N_0 - C_0)/N] = 29,72 + 8,48 = 38,20$ и $\text{Sum}[C_0(N_1 - C_1)/N] = 6,27 + 8,48 = 14,75$. Подставим эти значения в формулу 8 и получим скорректированное по полу значение $OR = 38,20 / 14,75 = 2,59$. Как мы помним до коррекции по полу величина OR была равна 5. В результате коррекции она снизилась до 2,59. В эпидемиологии величины RR и OR до стратифицированного анализа называют грубыми (crude), а после стратификации и объединения – скорректированными (adjusted). Более высокая величина OR до коррекции объясняется тем, что в группах сравнения неодинаково были представлены мужчины и женщины.

Стратификацию можно производить по нескольким показателям, например, делать страты по нескольким возрастным группам, по расе и т.д. После этого можно использовать для объединения формулу 8. Единственным ограничением для стратификации является требование, чтобы ни одна из величин C_1 , C_0 , N_1 , $(N_1 - C_1)$, $(N_0 - C_0)$ и N_0 не была равна 0.

Для получения 95% CL для скорригированного OR можно использовать формулу Woolf:

$$e^{\ln OR - [1.96/\sqrt{\sum w_i}]} \quad e^{\ln OR + [1.96/\sqrt{\sum w_i}]} \quad (9),$$

где $w = \frac{1}{1/C_1 + 1/C_0 + 1/(N_1 - C_1) + 1/(N_0 - C_0)}$

W рассчитывают для каждой страты и суммируют. В нашем случае w для мужчин будет равно

$$\frac{1}{1/63 + 1/15 + 1/(210 - 63) + 1/(50 - 15)}$$

В результате расчета получаем $w = 8,45$.

Аналогичным образом получаем расчет w для женщин

$$\frac{1}{1/47 + 1/35 + 1/(90 - 47) + 1/(250 - 35)}$$

В результате w у женщин равна 12,88. Сумма w у мужчин и w у женщин будет $8,45 + 12,88 = 21,33$. Корень квадратный из этой суммы равен 4,62. Сделаем подстановки в формулу 9.

$e^{\ln 2,59 - [1.96/4,62]}$ и $e^{\ln 2,59 + [1.96/4,62]}$, что равно $e^{0,95 - 0,42}$ и $e^{0,95 + 0,42} = e^{0,53}$ и $e^{1,37} = 1,70$ и 3,94. Таким образом, 95% CL для скорригированного OR равны 1,70 и 3,94.

2.4. Исследования случай-контроль (case-control)

В тех случаях, когда заболевание встречается в популяции редко, то вместо обычного кросс-секционного исследования, где набирают и сравнивают экспонированную и неэкспонированную группы, можно провести исследование по схеме случай-контроль. Это означает, что в группу случаев мы набираем людей, страдающих интересующим нас заболеванием, а в группу контролей – лиц, не страдающих данным заболеванием. Например, в группу случаев мы включаем 50 человек, страдающих опиатной зависимостью, а в группу контроля – 100 человек, не страдающих этой болезнью. Желательно при отборе контрольной группы создать половое и возрастное распределение близкое к группе случаев. Далее мы распределяем эти груп-

пы по экспозиции к тому или иному фактору риска. Например, в качестве возможного фактора риска по опиатной зависимости мы исследуем курение в возрасте до 15 лет. Данные полезно представлять в форме, так называемых, 2 x 2 или четырехпольных таблиц. Для того, чтобы мы могли пользоваться всеми приведенными выше формулами внесем в ячейки привычные нам обозначения.

Четырехпольная таблица в исследовании случай-контроль

Таблица 1.

	Случаи	Контроли	В сумме
Экспозиция +	C_1	$N_1 - C_1$	N_1
Экспозиция -	C_0	$N_0 - C_0$	N_0

На нашем примере, в возрасте до 15 лет курили 15 человек из группы случаев и 10 человек из группы контролей. Внесем данные в таблицу.

	Случаи	Контроли	В сумме
Экспозиция +	15	10	$15+10= 25$
Экспозиция -	$(50-15)= 35$	$(100-10)= 90$	$(90+35)= 125$

Далее мы можем по описанным выше формулам 4-7 произвести расчеты. Так по формуле 5, $RR = P_1/P_0$, что соответствует $(C_1/ N_1)/(C_0/N_0) = (15/25)/(35/125) = 0.6/0.28 = 2.14$. По формуле 4, $OR = O_1/ O_0$, что соответствует $[C_1/ N_1 - C_1]/[C_0/(N_0 - C_0)] = [15/10]/[35/90] = 1.5/0.39= 3.85$.

При исследовании случай-контроль можно также производить стратификацию для OR по формулам 8 и 9.

Исследования случай-контроль не считаются точными и применяются лишь для выдвижения этиологических гипотез.

Далее эти гипотезы должны проверяться в когортных исследованиях, если это доступно.

3.0. Когортные исследования

3.1. Цель когортных исследований

Чаще всего целью когортного исследования является изучение влияния того или иного фактора на развитие болезни или смерти. Такой вредный (или полезный) фактор в эпидемиологии называют **экспозицией** (воздействием). Создается группа (или группы) **экспонированных** (подвергшихся или подвергающихся воздействию изучаемого фактора) и группа **неэкспонированных** (не подвергшихся воздействию) или **контрольная** группа.

Далее в течение запланированного срока наблюдения регистрируется число интересующих нас событий у экспонированных и неэкспонированных. Если у экспонированных данное событие (болезнь или смерть) наблюдается чаще или реже, то выдвигается гипотеза, что экспозиция оказывает влияние на наступление события. Эта гипотеза в дальнейшем подвергается статистической проверке.

3.2 Регистрация и статистическая обработка данных когортных исследований

3.2.1. Измеряемые показатели, регистрируемые при когортных исследованиях

Показатели когортных исследований подразделяют на измеряемые и расчетные (их также называют параметрическими), которые выводятся из измеряемых показателей.

Измеряемыми показателями, обязательно регистрируемыми в когортах являются:

- количество членов когорты;

- присутствие экспозиции;
- продолжительность наблюдения у каждого члена когорты*;
- количество событий (интересующих заболеваний или смертей), наступивших в когорте за время наблюдения.

(***Примечание:** На первый взгляд может показаться, что период наблюдения у всех членов когорты один и тот же, но это не так. Представим себе пятилетнее когортное исследование, в качестве события регистрирующее развитие рака щитовидной железы. В его исходе мы будем иметь (а) людей **переживших** весь период наблюдения без наступления интересующего события (то есть продолжительность наблюдения у них будет 5 лет); (б) людей, у которых в разные сроки наступило интересующее событие (с момента наступления события, по правилам когортного исследования, человек выходит из под дальнейшего наблюдения), и которые, следовательно, не наблюдались все пять лет; (в) людей вышедших из-под наблюдения по различным причинам (смерть от другой причины, переезд, нежелание продолжать наблюдение и т.д.) и, соответственно, ненаблюдавшихся весь срок; а также (г) людей, которых включили в когорту уже после начала исследования и тоже наблюдавшихся менее 5 лет.)

Помимо перечисленных выше основных данных регистрируются и другие показатели, которые могут оказать влияние на результаты исследования, например, пол, возраст, раса, наличие других экспозиций, которые не являются предметом данного исследования, но могут оказать влияние на его исход. Например, вы исследуете влияние алкоголя на развитие рака легкого. Вы обнаруживаете, что большинство из часто пьющих оказываются также курильщиками. Если не учитывать фактор курения, то ваш вывод о влиянии алкоголя на развитие рака легкого окажется неверным. На самом деле повышенная частота этой болезни у пьющих была связана не с алкоголем, а курением.

Решение о регистрации тех или иных дополнительных дан-

ных принимается исходя из ваших знаний о патогенезе интересующего вас события, а также о тех дополнительных (кроме исследуемой) экспозициях, которым могут подвергаться члены когорты.

3.2.2. Основные расчетные показатели, характеризующие когорту

Подводя итоги (окончательные или промежуточные) исследования когорты, суммируют годы наблюдения каждого из членов когорты. Полученная цифра получила название **человеко-время** или **человеко-годы** наблюдения. Далее выясняют, какое число событий пришлось на один человеко-год наблюдения. Для этого число зарегистрированных событий делят на сумму человеко-лет наблюдения. Данный показатель называют **уровнем инцидентности** (incidence rate, **IR**) или **уровнем заболеваемости** (morbidity rate) (если регистрируется наступление какой-либо болезни, например, гепатита А) и **уровнем смертности** (mortality rate) от данной причины (если регистрируется наступление смерти от данной причины, например, от рака легкого). Уровень инцидентности и уровень заболеваемости иногда называют также **коэффициентом заболеваемости**. Это основной **расчетный параметр**, характеризующий когорту. Он отражает *среднюю вероятность наступления данного события для члена данной когорты за период в 1 год*. Часто уровень инцидентности отражают не на 1 человеко-год, а на 10000 или 100000. То есть, в отчете может быть записано, что “уровень смертности в когорте от травм был 22.1 на 100000”.

Пример, исследуется уровень заболеваемости гепатитом А у детей, посещающих детский сад. В когорту вошло 20 детей дошкольников ранее не болевших гепатитом. Наблюдение продолжалось 5 лет. В последний день третьего года наблюдения у 5-х детей во время эпидемии развился гепатит А. (Последний день года выбран для упрощения расчетов). Один ребенок вышел из-под наблюдения в последний день 4 года в связи с пере-

ездом на новое место жительства. Нужно определить уровень инцидентности гепатита А в данной когорте. Вначале нам нужно подсчитать человеко-годы наблюдения. Пять детей вышли из-под наблюдения в конце третьего года в связи с развитием гепатита А, следовательно они наблюдались в сумме 3 года + 3 года + 3 года + 3 года = 15 человеко-лет. У одного ребенка наблюдение было прервано через 4 года. Остальные (14 человек) наблюдались по 5 лет. Суммируем: 15 человеко-лет + 4 человеко-года + 14 x 5 человеко-лет = 89 человеко-лет. За 89 человеко-лет наблюдения развилось 5 событий (инцидентов) интересующего нас заболевания, следовательно уровень инцидентности был $5/89=0,0562$ или 5620 на 100000.

3.2.3. Сравнение экспонированной и неэкспонированной когорт

Главной целью когортных исследований является изучение воздействия той или иной экспозиции на уровень инцидентности (заболеваемости или смертности, от интересующей нас причины). То есть, нам нужно сравнить уровни инцидентности в экспонированной и неэкспонированной группах.

Например, уровень смертности от рака легкого в экспонированной когорте (курильщики) был 0.02, а в неэкспонированной когорте (некурящие) – 0.005. Мерой сравнения уровней инцидентности (рисков) является **соотношение уровней инцидентности (incidence rate ratio, IRR)**.

IRR=(уровень инцидентности у экспонированных)/(уровень инцидентности у неэкспонированных).

Для нашего примера:

$$IRR= 0.02/0.005 = 4.0.$$

То есть, в когорте курильщиков вероятность развития рака легкого была в 4 раза выше.

Соотношение уровней инцидентности между экспонированной и неэкспонированной когортами является мерой влияния экспозиции на наступление интересующего инци-

дента/события (болезни или смерти).

Для наглядности сравнения когорт, данные для расчетов записывают в форме таблиц, как это показано ниже.

Первичные данные экспонированной и неэкспонированной когорт

Таблица 2.

	Категории экспозиции		
	Экспонированные (1)	Неэкспонированные (0)	В сумме
Число новых случаев (инцидентов/событий)	D_1	D_0	$D_1+D_0=D$
Человеко-годы наблюдения	Y_1	Y_0	$Y_1+Y_0=Y$

Если пользоваться условными обозначениями таблицы 2, то общая формула для расчета уровней инцидентности для экспонированной когорты (экспозиция –1) примет вид

$$IR_1 = D_1/Y_1, \quad (10)$$

а для неэкспонированной когорты (экспозиция – 0)

$$IR_0 = D_0/Y_0.$$

Соотношение уровней (IRR) будет

$$IRR = IR_1/IR_0 = (D_1/Y_1)/(D_0/Y_0) \quad (11)$$

Пример: Исследуется группа женщин в возрасте 70-75 лет на предмет влияния полноты на уровень смертности независимо от причины смерти. То есть, регистрируемым инцидентом является любая смерть. В группу экспонированных (полные) в начале исследования включили 120 человек. В группу неэкспонированных (неполные) включили 100 человек. Смертность регистрировали на протяжении 4-х лет. Чтобы не иметь дело с десятичными числами упростим задачу и допустим, что все смерти наступали в последний день годов наблюдения. На конец первого года наблюдения в экспонированной группе наступило 5 смертей, в неэкспонированной – 4 смерти, на конец

2-го года – 10 смертей в экспонированной группе и 3 смерти в неэкспонированной группе, на конец 3-го года в экспонированной группе наступило еще 7 смертей, а в неэкспонированной группе – 5 смертей.

Внесем в таблицу 3 данные по количеству в обеих когортах. Далее рассчитаем человеко-годы наблюдения в когортах. В экспонированной когорте было 98 человек переживших весь срок наблюдения (120 человек на начало наблюдения минус 22 умерших), что составит $98 \times 3 = 294$ человеко-года. К этому числу прибавим 5 человеко-лет наблюдения за счет умерших к концу первого года наблюдения, $10 \times 2 = 20$ человеко-лет за счет умерших на конец второго года наблюдения и $7 \times 3 = 21$ человеко-год за счет умерших на конец третьего года наблюдения. Итого умершие дали $5+20+21=46$ человеко-лет наблюдения. Всего экспонированная когорта дала $294+46=340$ человеко-лет. Внесем эту цифру в таблицу.

Аналогичным образом рассчитаем человеко-годы наблюдения в неэкспонированной когорте. $(86 \times 3) + (4 \times 1) + (3 \times 2) + (5 \times 3) = 258 + 4 + 6 + 15 = 283$

Общая смертность в когортах полных (120 человек) и неполных (100 человек) пожилых женщин за 3 года наблюдения

Таблица 3.

	Категории экспозиции		В сумме
	Экспонированные (1)	Неэкспонированные (0)	
Число новых случаев (инцидентов/событий)	$D_1=5+10+7=22$	$D_0=4+3+7=14$	$D=36$
Человеко-годы наблюдения	$Y_1=340$	$Y_0=283$	$Y=623$

Уровень смертности у экспонированных был

$$IR_1 = 22/340 = 0.0645$$

и у неэкспонированных –

$$IR_0 = 14/283 = 0,0495.$$

Соответственно, соотношение уровней смертности (инцидентности) в экспонированной группе был

$$IRR = 0.0645/0.0495 = 1.303.$$

В данном примере для упрощения расчетов мы допускали, что смерти могли наступать только в последний день годов наблюдений, что явно противоречит реальности. В идеале нужно как можно точнее отмечать человеко-годы наблюдения для каждого члена когорты. Например, если человек умер через 1 год 2 месяца и 12 дней от начала наблюдения, то период наблюдения составил 1 год + 61 день (2 месяца) + 12 дней = 1 год и 73 дня. 73 дня делим на 365 дней (продолжительность года) и получаем 0.2 года. 1 года + 0.2 года = 1.2 года наблюдения. Однако при очень больших когортах такие подробные расчеты затруднительны. В таких случаях применяют допущение, что *смерти наступают в середине года наблюдения*. Это стандартная практика. Точно также, все выходы из-под наблюдения, не связанные с интересующим событием (например, переезд в другой город), также *относят на середину года наблюдения*.

Приведем пример, Исследуется уровень заболеваемости (инцидентности) инфарктом миокарда у 90 мужчин в возрасте 60-65 лет потребляющих большое количество животных жиров (экспозиция -1) и 140 мужчин того же возраста, не употребляющих животные жиры (экспозиция - 0, или неэкспонированные). Наблюдение продолжается 5 лет. События (инфаркт миокарда) и выходы из исследования, несвязанные с интересующим событием (миграция, отказ от обследования, смерть в связи с иной причиной), отражены в таблице 4.

Произведем расчет человеко-лет наблюдения в экспонированной когорте.

На первом году из-под наблюдения вышло 5 человек в связи с наступлением события и 0 человек по иным причинам. Это составило $5 \times 0.5 = 2.5$ человеко-года.

На втором году из-под наблюдения вышло $8 + 0$ человек,

Регистрация событий и выходов в экспонированной и неэкспонированной когортах

Таблица 4.

Год наблюдения	Экспонированная когорта			Неэкспонированная когорота		
	К-во членов когорты на начало года	Наступление интересующего события (инфаркт миокарда)	Выход из исследования	К-во членов когорты на начало года	Наступление интересующего события (инфаркт миокарда)	Выход из исследования
1	90	5	0	140	1	0
2	85	8	0	139	0	0
3	77	2	0	139	0	0
4	75	7	3	139	2	0
5	65	9	1	137	3	2
Итого по окончании наблюдения	55	31	4	132	6	2

что составило $8 \times 0.5 = 4.0$ человеко-года.

На третьем году из-под наблюдения вышло $2 + 0$ человека, что составило $2 \times 0.5 = 1.0$ человеко-год.

На четвертом году из-под наблюдения вышло $7 + 3 = 10$ человек, что составило $10 \times 0.5 = 5.0$ человеко-лет.

На пятом году из-под наблюдения вышло $9 + 3 = 10$ человек, что составило $10 \times 0.5 = 5.0$ человеко-лет.

До конца срока наблюдения в когорте оставалось 55 человек, что составило $55 \times 5 = 275$ человеко-лет. Соответственно, сумма человеко-лет наблюдения в экспонированной когорте составила $2.5 + 4.0 + 1.0 + 5.0 + 5.0 + 275 = 292.5$.

В неэкспонированной когорте на первом году из-под наблюдения вышел 1 человек в связи с наступлением события и 0 человек по иным причинам. Это составило $1 \times 0.5 = 0.5$ человеко-года. На втором и третьем годах выходов не было.

На четвертом году из-под наблюдения вышло $2 + 0 = 2$ человека, что составило $2 \times 0.5 = 1.0$ человеко-год.

На пятом году из-под наблюдения вышло $3 + 2 = 5$ человек,

что составило $5 \times 0.5 = 2.5$ человеко-года.

До конца срока наблюдения в когорте оставалось 132 человека, что составило $132 \times 5 = 660$ человеко-лет. Сумма человеко-лет наблюдения в неэкспонированной когорте составила $0.5+1.0+2.5+660 = 664$.

Внесем эти данные в таблицу 5.

**Смертность от инфаркта миокарда в когортах
употребляющих животные жиры (90 человек) и
неупотребляющих животные жиры (140 человек)
мужчин 60-65 лет за 5 лет наблюдения.**

Таблица 5.

	Категории экспозиции		В сумме
	Экспонированные (1)	Неэкспонированные (0)	
Число новых случаев (инцидентов/событий)	$D_1=31$	$D_0=6$	$D=37$
Человеко-годы наблюдения	$Y_1=292.5$	$Y_0=664$	$Y=956,5$

По данным таблицы 4 произведем расчет основных показателей.

$$IR_1 = 31/292.5=0.1060$$

$$IR_0 = 6/664= 0.009$$

$$IRR=RR=0.1060/0.009=11.78$$

Таким образом, риск развития инфаркта миокарда за год наблюдения в экспонированной когорте был в 11.78 раз выше, чем в неэкспонированной когорте.

Отметим, что если уровень в группе экспозиции равен уровню в контрольной (неэкспонированной) группе, то есть, влияние экспозиции отсутствует, то $IRR=1$. Если уровень в экспонированной группе выше (присутствует неблагоприятное влияние экспозиции), то $IRR>1$, а если уровень в экспонированной группе ниже (благоприятное влияние экспозиции), то $IRR<1$. Примечание, IRR всегда больше 0. Часто вместо терми-

на IRR используют термин RR или относительный риск в когортном исследовании.

3.2.4. Обобщение данных когортных исследований с переносом на общую популяцию

3.2.4.1. Возможность переноса уровней инцидентности на общую популяцию

До сих пор мы говорили о когортах и о мерах заболеваемости и смертности, а также о мерах влияния экспозиции в исследуемых когортах. Под когортами мы понимаем группы людей, представляющие собой выборки из общей популяции (см. 1.0), осуществленные по тем или иным принципам. В идеале выборка должна быть **репрезентативной (представительной)**, то есть процентная представленность в ней интересующих нас явлений должна быть как можно ближе к общей изучаемой популяции.

Выше, говоря об экспозиции, связанной с употреблением большого количества животных жиров, мы на примере когорты из 90 экспонированных мужчин и когорты из 140 неэкспонированных мужчин в возрасте 60-65 лет пришли к выводу, что экспозиция повышала уровень заболеваемости инфарктом миокарда в 11.78 раз. Возникает вопрос, если допустить, что эти выборки (когорты) репрезентативны в отношении всех мужчин 60-65 лет, экспонированных либо неэкспонированных, то сохранится ли эта взаимосвязь между экспозицией (потребление животных жиров) и инцидентностью (заболеваемостью инфарктом миокарда) в общей популяции. Если эта взаимосвязь сохранится, то насколько совпадут результаты исследования на репрезентативной выборке с результатами исследования (гипотетического, конечно) всех мужчин этого возраста? То есть, какова возможная ошибка когортного исследования, насколько мы можем ему доверять?

Для ответа на этот вопрос обычно производят расчет 95%

доверительного интервала уровней, то есть такого интервала (в центре которого находится уровень в исследуемой когорте), для которого существует 95% вероятность того, что уровень в общей популяции окажется в границах этого интервала (95%CL).

Расчет производится по формуле:

$$IR \pm 1,96 (IR/Y)^{0,5} \quad (12).$$

Для нашего случая в экспонированной когорте $95\%CL = IR \pm 1,96 (IR/Y)^{0,5} = 0,1060 \pm 1,96*(0,1060/292,5) = 0,1060 \pm 0.037 = 0,069$ и $0,143$. У неэкспонированной когорты $95\%CL = IR \pm 1,96 (IR/Y)^{0,5} = 0,009 \pm 1,96 (0,009/664)^{0,5} = 0,009 \pm 0,0072 = 0,0018$ и $0,0162$.

Запись результатов когортного исследования, приведенная в таблице 4, может принять форму, показанную в таблице 5.

Смертность от инфаркта миокарда в когортах употребляющих животные жиры (90 человек) и неупотребляющих животные жиры (140 человек) мужчин 60-65 лет за 5 лет наблюдения.

Таблица 6.

	Категории экспозиции	
	Экспонированные (1)	Экспонированные (1)
Человеко-годы	292,5 (Y ₁)	664 (Y ₀)
Новые случаи	31 (D ₁)	6 (D ₀)
Рассчитанный уровень	0.1060	0.009
95% интервал	(0.069→ 0.1143)	(0.0018→ 0.0162)

3.2.4.2. Возможность переноса соотношения уровней (как меры влияния экспозиции) на общую популяцию

После того как мы разобрали вопрос возможного переноса уровня инцидентности (заболеваемости или смертности), полученного в когорте, на общую популяцию путем определения 95% доверительного интервала, рассмотрим другой вопрос. С какой долей доверия мы можем относиться к оценке влияния экспозиции, которая рассчитана на данных когортных исследований, при переносе ее на общую популяцию? Мерой влияния экспозиции является отношение уровня инцидентности в экспонированной когорте к уровню инцидентности в неэкспонированной когорте (Incidence Rate Ratio, IRR). Для оценки доверия при переносе данных на всю когорту рассчитывается 95% доверительный интервал для IRR

Доверительный интервал для соотношения уровней IRR есть

$$e^{\ln(\text{IRR}) \mp 1.96v(1/D_1 + 1/D_0)} \quad (13).$$

В нашем примере $\text{IRR} = 11.78$. $e^{\ln(\text{IRR}) \mp 1.96v(1/D_1 + 1/D_0)} = e^{\ln(11.78) \mp 1.96v(1/31+1/6)} = e^{2.466 \mp 0.874} = 4,91$ и $27,46$. То есть 95% доверительный интервал для $\text{IRR} = 4,91$ и $27,46$. Поскольку он не включает число 1, то можно говорить, о его статистической значимости, $P < 0.05$. Существуют более точные методы определения статистической значимости различий, но их изложение не входит в задачи настоящего пособия.

3.2.4.4. Стратификация в когортных исследованиях

Принципы и цели стратификации в когортных исследованиях не отличаются от таковых в кросс-секционных исследованиях, что изложено в разделе 2.3. Поэтому мы не будем повторяться. После того, как получены значения IRR для каждой страты их объединяют с помощью процедуры Мантела-Ханзела:

$$\text{IRR}_{\text{M-H}} = \text{Sum}(D_1 * Y_0 / Y) / \text{Sum}(D_0 * Y_1 / Y) \quad (14),$$

где используются символы из таблицы 5.

Формулы для расчета 95% доверительного интервала скор-

ригированного по конфаундерам значения IRR_{M-H} довольно сложны и их изложение выходит за рамки данного методического пособия. Заинтересованному читателю мы рекомендуем обратиться к более подробным руководствам, перечисленным в разделе 1,0.

4.0. Трактовка данных эпидемиологических исследований

Как уже упоминалось для того, чтобы признать обнаруженные статистические различия значимыми необходимо добиться вероятности ошибки, $P, <0.05$. Это, тем не менее, означает, что каждый 20-й статистический вывод может оказаться ошибочным. Следовательно, при трактовке результатов статистического анализа нужно полагаться не только на полученные цифры, но и на здравый смысл, то есть общемедицинские и биологические знания в области патогенеза изучаемого заболевания. Нужно помнить, что статистика только инструмент, анализ же производит и несет ответственность за его результаты сам исследователь.

5.0. Заключение

Не смотря на то, что текст насыщен формулами и описанием большого количества методов анализа, мы с вами лишь немного прикоснулись к огромной области эпидемиологии и доказательной медицины. Авторы выражают надежду, что знакомство с настоящими методическими рекомендациями позволит заинтересованному читателю лучше понимать научные публикации и самому производить простые эпидемиологические исследования. Надеемся также, что эта публикация окажется вашим первым шагом и побудит вас к дальнейшему серьезному изучению и использованию методов эпидемиологии в ваших научных и практических исследованиях.

Для заметок