

УДК 614.2 + 303.4

ИССЛЕДОВАНИЯ ТИПА «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ» В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

А. М. Гржибовский¹⁻³, С. В. Иванов⁴, М. А. Горбатова²

¹ Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия;

² Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

³ Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;

⁴ Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия.

В настоящей работе представлены основные принципы планирования, проведения и статистической обработки данных исследований типа «случай-контроль» в здравоохранении. Приведены практические примеры расчета размера выборки и оценки связи между факторами риска с помощью онлайн-калькуляторов и пакета для обработки эпидемиологических данных Epi Info. Авторы представляют практические примеры использования исследований типа «случай-контроль» в литературе, а также достоинства и недостатки данного типа исследований. Настоящая статья призвана дать общие сведения об исследованиях типа «случай-контроль», и не заменяет прочтения специализированной литературы по клинической эпидемиологии.

Ключевые слова: принципы планирования исследований, исследования типа «случай-контроль», статистическая обработка, эпидемиология, дизайн исследования.

CASE-CONTROL STUDIES IN HEALTH SCIENCES

A. M. Grjibovski¹⁻³, S. V. Ivanov⁴, M. A. Gorbatova²

¹ Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³ International Kazakh – Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.

In this paper we present basic principles of planning and carrying out case-control studies in health sciences as well as analyzing the data collected in these studies. We present practical examples of sample size and effect measures calculation for matched and unmatched case-control studies using online calculators and Epi Info software. Examples of studies using case-control design from international peer-reviewed literature are also presented. This article provides general introduction to case-control studies and does not substitute specialized literature in clinical epidemiology.

Keywords: principles of research planning, case-control studies, statistical analysis, epidemiology, study design.

ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДАҒЫ КӨЛДЕНЕҢ «ЖАҒДАЙ - БАҚЫЛАУ» ЗЕРТТЕУЛЕР

А. М. Гржибовский¹⁻³, С. В. Иванов⁴, М. А. Горбатова²

¹ Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;

² Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;

³ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;

⁴ И. И. Мечников атынд. Солтүстік – Батыс мемлекеттік медициналық университеті, Санкт-Петербург қ., Ресей.

Осы жұмыста денсаулық сақтаудағы көлденең «жағдай-бақылау» жоспарлау, өткізу және статистикалық өңдеудің негізгі принциптері көрсетілген. Epi Info эпидемиологиялық мәліметтерді өңдеу үшін онлайн-калькуляторлар мен пакет көмегімен қауіп факторлары арасындағы

байланысты таңдау және бағалау мөлшері есебінің практикалық мысалдары келтірілген. Авторлар әдебиеттегі көлденең «жағдай-бақылау» зерттеулерді пайдаланудың практикалық мысалдарын, сол сияқты осы зерттеу түрлері қасиеттері мен жетіспеушіліктерін келтіреді. Осы мақала көлденең «жағдай-бақылау» зерттеулер туралы жалпы мәліметтер беруге бейімделген, және клиникалық эпидемиология бойынша мамандандырылған әдебиетті оқуды ауыстырмайды.

Негізгі сөздер: зерттеулерді жоспарлау принциптері, «жағдай-бақылау» зерттеулер, статистикалық өңдеу, эпидемиология, зерттеу дизайны.

Библиографическая ссылка:

Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 4. С. 5-17.

Grijbovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Case-control studies in health sciences. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 4, pp. 5-17.

Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Денсаулық сақтаудағы көлденең «жағдай - бақылау» зерттеулер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 4. Б. 5-17.

Целью настоящей статьи является формирование у начинающего исследователя ключевых представлений об исследованиях типа «случай-контроль», области их применения в медицине, методологии проведения и корректном анализе полученных результатов.

Исследования типа «случай-контроль» в научной и врачебной практике

Исследования «случай-контроль» (case-control) относятся к категории обсервационных исследований, то есть при проведении научных изысканий исследователь собирает данные путем наблюдения событий в их естественном течении, активно не вмешиваясь в происходящие процессы, как это происходит в экспериментальных исследованиях [11, 2, 9]. Исследования «случай-контроль» также относятся к категории аналитических, так как они используются для выяснения причин, лежащих в основе изучаемого явления [3]. Они также являются ретроспективными, так как на момент начала исследования все интересующие исследователя события (развитие заболеваний) в популяции уже произошли. Основное предназначение исследований «случай-контроль» состоит в том, что они используются для изучения связей между факторами риска и интересующим исследователя заболеванием или состоянием [11, 2, 9, 3, 20, 13].

Поскольку данный вид эпидемиологического исследования является ретроспективным, то в процессе формирования выборки в одну группу отбираются участники исследования, у которых имеется изучаемое заболевание или состояние (так называемые «случаи»), а в другую – лица без данной

патологии (так называемые «контроли»). В ходе исследования изучается информация о наличии или отсутствии действия фактора риска среди «случаев» и «контролей». Типичное исследование «случай-контроль» используется для выявления причин редких заболеваний и может включать все «случаи» из определенной популяции и случайную выборку здоровых лиц из оставшейся части популяции.

Таким образом, основное применение исследований «случай-контроль» – выявление связи между воздействием и исходом путем сравнения шансов (не рисков!) быть подверженным изучаемому воздействию в прошлом, определенных для группы «случаев» и группы «контролей». В исследованиях «случай-контроль» предполагаемая причинно-следственная связь между фактором риска и исходом выявляется путем оценки встречаемости предполагаемого фактора риска в основной группе («случаи») и контрольной группе («контроли»). В этом и заключается принципиальное отличие исследований «случай-контроль» от когортных исследований: в результате исследования «случай-контроль» невозможно измерить относительный риск воздействия и определить частоту новых случаев заболеваний в популяции, а можно только лишь оценить риск развития заболевания на основании полученного значения отношения шансов.

Шансы – это отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что данное событие не произойдет [11, 9]. Шансы могут рассчитываться как по отношению к заболеванию, так и по отношению к воздействию фактора риска

(шанс быть подвергнутым воздействию фактора риска у лиц, имеющих заболевание). Таким образом, в исследованиях «случай-контроль» оцениваются не шансы заболеть или не заболеть у лиц, подверженных действию фактора риска, а, наоборот, шансы быть или не быть подвергнутыми фактору риска при наличии заболевания.

Соотношение шансов и вероятности может быть представлено в виде формулы [11]:

$$\text{Шансы события} = \frac{\text{Вероятность события}}{1 - \text{вероятность события}}$$

Чтобы продемонстрировать, чем отличаются шансы от вероятности (например, вероятности развития заболевания), приведем пример: если в лотерее выигрывает один номер из четырех, то шансы выиграть составляют 1:3, а вероятность выигрыша – 25%.

Таким образом, в результате исследования «случай-контроль» рассчитываются шансы и их отношение, на основании которых делается вывод о наличии и степени выраженности связи между фактором риска и исходом.

В научной практике исследования «случай-контроль» обычно проводятся прежде когортных или экспериментальных исследований с целью идентификации возможных этиологических факторов заболевания и, соответственно, формирования гипотез о причинах развития

заболеваний, которые в дальнейшем проверяются с помощью других видов эпидемиологических исследований. Причина этого – относительная дешевизна исследований «случай-контроль» и быстрота их выполнения по сравнению с когортными исследованиями.

В медицинской практике исследования «случай-контроль» могут быть не только научными, но и рутинными. Примером типичного рутинного исследования «случай-контроль» может служить расследование вспышки инфекционного заболевания в организованном коллективе (например, армейская часть, детский сад), когда проводится обследование как всех заболевших, так и всех лиц, подверженных риску заболеть.

Одним из наиболее известных исследований типа «случай-контроль», опубликованное в British Medical Journal в 1950 году, было посвящено изучению связи между курением и развитием рака легкого [16]. Ознакомьтесь с данным исследованием в оригинале мы рекомендуем всем исследователям, которые планируют проведение исследования «случай-контроль».

Методология проведения исследований «случай-контроль»

Дизайн классического исследования «случай-контроль» представлен на рисунке 1.

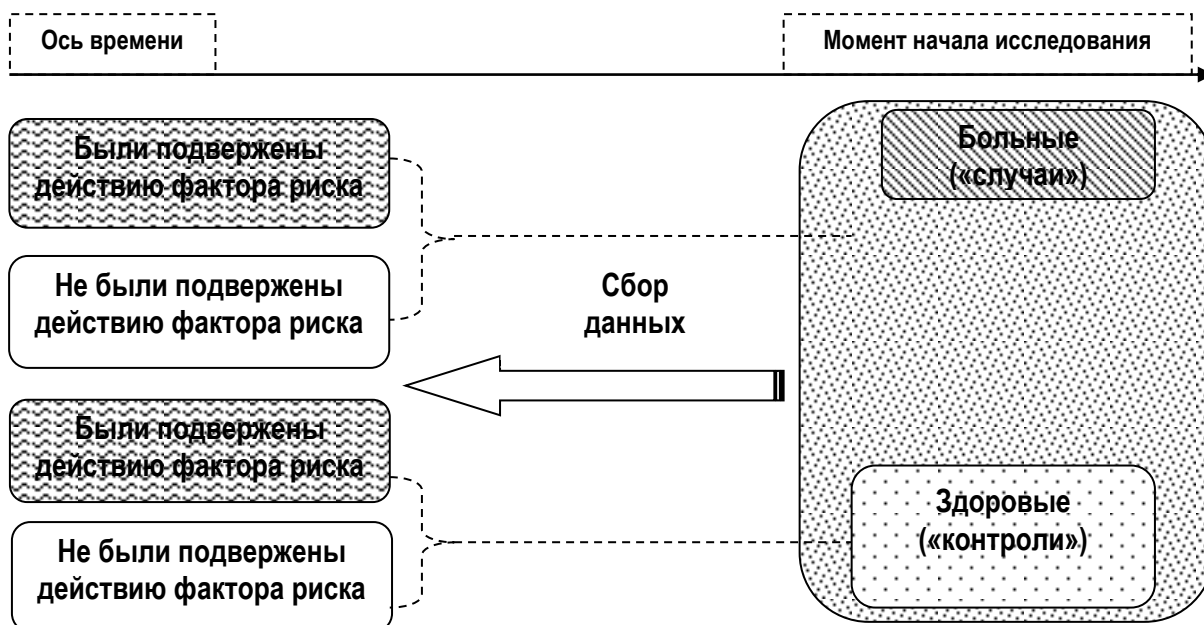


Рисунок 1. Дизайн исследования «случай-контроль».

Как и другие аналитические исследования, исследование «случай-контроль» предполагает разделение изучаемой выборки на

группы сравнения. Методология проведения данного вида исследований включает следующие этапы:

1. Определение изучаемой популяции («генеральной совокупности»), в которой возникают случаи изучаемого заболевания.

2. Определение группы «случаев».

3. Подбор группы «контролей», репрезентативных для генеральной совокупности (популяции), из которой произошли случаи.

4. Получение сведений о подверженности «случаев» и «контролей» действию изучаемого фактора риска.

5. Анализ полученных данных с расчетом отношения шансов.

Одна из особенностей исследования «случай-контроль» заключается в том, что популяция, подвергающаяся воздействию фактора риска, изначально не всегда ясно определена. Исследователь должен определить данную популяцию риска исходя из цели и задач исследования, изучаемого заболевания и действующего фактора риска, и в дальнейшем учитывать эти допущения при переносе результатов исследования на генеральную совокупность.

Перед началом сбора научных данных очень важно однозначно определить, что следует считать «случаем». Как правило «случай» – это пациент с уже имеющимся заболеванием (состоянием), поэтому для подбора «случаев» требуется использовать четкие критерии включения в исследование, следовательно, диагностические тесты, направленные на выявление заболевания, должны иметь высокую валидность. Следует учесть, что в исследование по возможности желательно включать недавно выявленные случаи болезни, поскольку при длительном течении заболевания возможны трудности с выявлением информации о факте воздействия фактора риска (так называемая «ошибка памяти» (англ. «recall bias»), когда наблюдаемые лица затрудняются вспомнить, имело ли место изучаемое воздействие).

Ключевым моментом исследования, на который следует обратить самое существенное внимание, является формирование группы «контролей». В исследовании «случай-контроль» исследователь самостоятельно определенным образом формирует группу «контролей», и нарушение принципов подбора «контролей» и несопоставимость основной и контрольной групп может в значительной мере снизить достоверность результатов исследования, вследствие появления систематических ошибок, что является часто

встречающимся недостатком исследований типа «случай-контроль».

В идеальном представлении, «контроли» должны быть похожи на «случаи» во всем, кроме наличия изучаемого заболевания, но подобная ситуация фактически невозможна. Поэтому существует ряд принципов подбора «контролей», которые позволяют сделать «контроли» и «случаи» максимально сопоставимыми [11, 9, 20, 9, 10].

В первую очередь, «контроли» должны быть извлечены из той же популяции, что и «случаи». Например, если при изучении связи между уровнем физической активности и раком ободочной кишки «случаями» являются все новые случаи рака ободочной кишки, которые были зарегистрированы в 2010-2014 гг. в Южно-Казахстанской области, то подбор «контролей» из Северно-Казахстанской области заведомо приведет к ложным результатам по причине несовпадения генеральных совокупностей, из которых произошли «случаи» и «контроли». Желательно также, чтобы подбор «контролей» произошел примерно в течение того же временного промежутка, что и отбор «случаев». Часто «контроли» отбираются на основании ключевых сходств со «случаями», например, по возрасту, полу и месту проживания. В этом случае говорят об исследованиях «случай-контроль» с использованием метода подобранных пар (matched case-control study).

В исследованиях наиболее часто используют следующие виды подбора «контролей»:

1. Госпитальные «контроли». Сведения о «контролях» извлекаются из документации медицинских учреждений (например, из регистров заболеваний). Данный способ технически самый простой и удобный, но госпитальные «контроли» далеко не всегда могут быть репрезентативны по отношению к изучаемой популяции.

2. Лица, проживающие на той же территории, что и «случаи» (популяционный контроль). Например, в ходе исследования, направленного на изучение влияния регулярной физической активности на риск внезапной остановки сердца, группу «контролей» могут составить жители, случайным образом отобранные по телефонным номерам той же местности, на которой проживали «случаи».

3. Формирование нескольких контрольных групп, например, из лиц, госпитализированных в то же время, что и выявленные «случаи», и одновременно из лиц, проживающих на той же территории.

4. Метод подобранных пар (matching) о котором будет сказано ниже, так как он заслуживает отдельного представления.

Помимо способа отбора «контролей», перед исследователем стоит задача определить их

количество по отношению к количеству «случаев».

Для расчета размера выборки в исследовании «случай-контроль» используются различные программы [9,10], но мы воспользуемся для примера бесплатной программой «Epi info™» (официальный сайт <http://www.cdc.gov/epiinfo/>). Установив программу, необходимо войти в раздел «StatCalc» - «Sample Size and Power» - «Unmatched case-control» (рисунок 2).

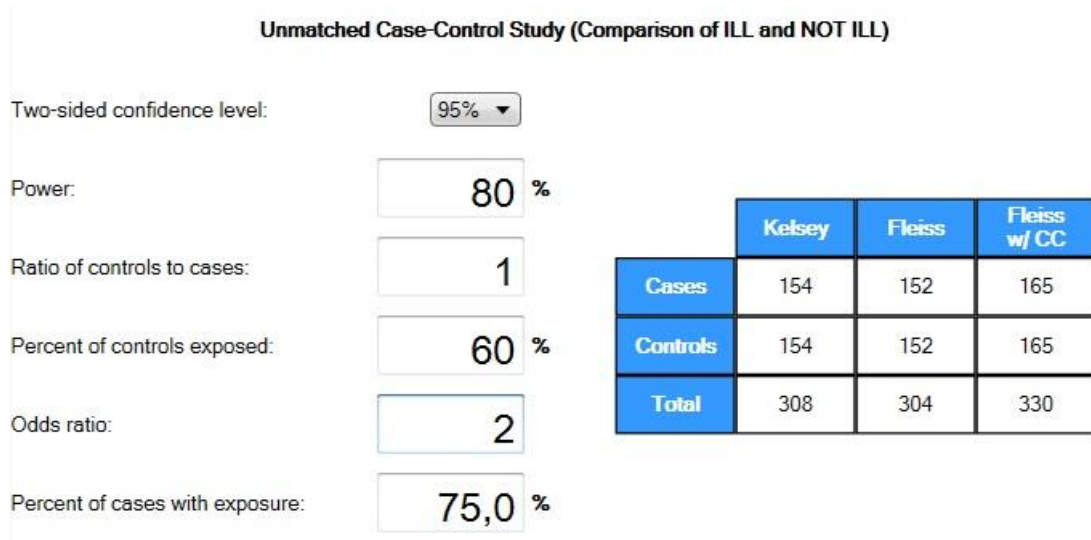


Рисунок 2. Расчет размера выборки в программе «Epi info™»

Данный калькулятор требует ввода следующих данных:

– Доверительный интервал («Two-sided confidence level»): указываем общепринятое для биомедицинских исследований значение, равное 95%.

– Мощность исследования («Power»): для биомедицинских исследований данный показатель, как правило, составляет 80%.

– Ориентировочная доля «контролей», которые были подвержены действию фактора риска («Percent of controls exposed»): процент лиц, которые находятся под воздействием фактора риска в изучаемой популяции, указывается на основании данных литературы. Например, если фактор риска – курение, изучаемый исход – развитие артериальной гипертензии, а популяция риска – мужчины, то указываем значение 60%, так как из данных литературных источников известно, что среди мужского населения, в среднем, курят 60% лиц.

– Ожидаемое отношение шансов («Odds ratio»): исходя из примера, указанного в предыдущем пункте, предположим, что шансы

быть курильщиком у лиц, имеющих артериальную гипертензию, как минимум в 2 раза выше, чем у тех, кто не имеет артериальной гипертензии. Ожидаемое отношение шансов определяется самим исследователем на основании того, какие различия исследователь считает клинически важными.

– Соотношение количества «контролей» и «случаев» («Ratio of controls to cases»): в данном примере укажем часто используемое соотношение 1 : 1.

Размер выборки программа рассчитывает по трем формулам – Kelsey J.L., Fleiss и Fleiss с поправкой на непрерывность. Воспользуемся результатами расчета по методу Kelsey J.L. [18], на основании которых в группу «случаев» и «контролей» следует включить по 154 человека в каждую, то есть всего в исследование надо включить 308 человек.

Поскольку контрольная группа подбирается самим исследователем, то возникает вопрос, какое количество «контролей» необходимо включить в исследование. Теоретически,

можно подбирать различные соотношения «контроли»: «случаи» – 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1, 4 : 1, 10 : 1 и выше, но в реальной исследовательской практике существует предел такого увеличения. Известно, что при фиксированном количестве «случаев» увеличение соотношения «контроли»: «случаи» будет увеличивать размер выборки, а по законам статистики увеличение размера выборки увеличивает статистическую мощность исследования, то есть вероятность того, что в исследовании будут найдены статистически значимые различия, если эти различия

действительно существуют. Но в реальной практике размер выборки лимитирован имеющимися ресурсами, выделенными на проведение исследования. Значит, следует выбрать некую «золотую середину» – такое соотношение «контролей» и «случаев», при котором статистическая мощность была бы оптимальной при допустимых затратах. На рисунке 3 представлен график зависимости статистической мощности исследования от размера выборки, рассчитанный для гипотетического исследования, в которое включены 100 «случаев».

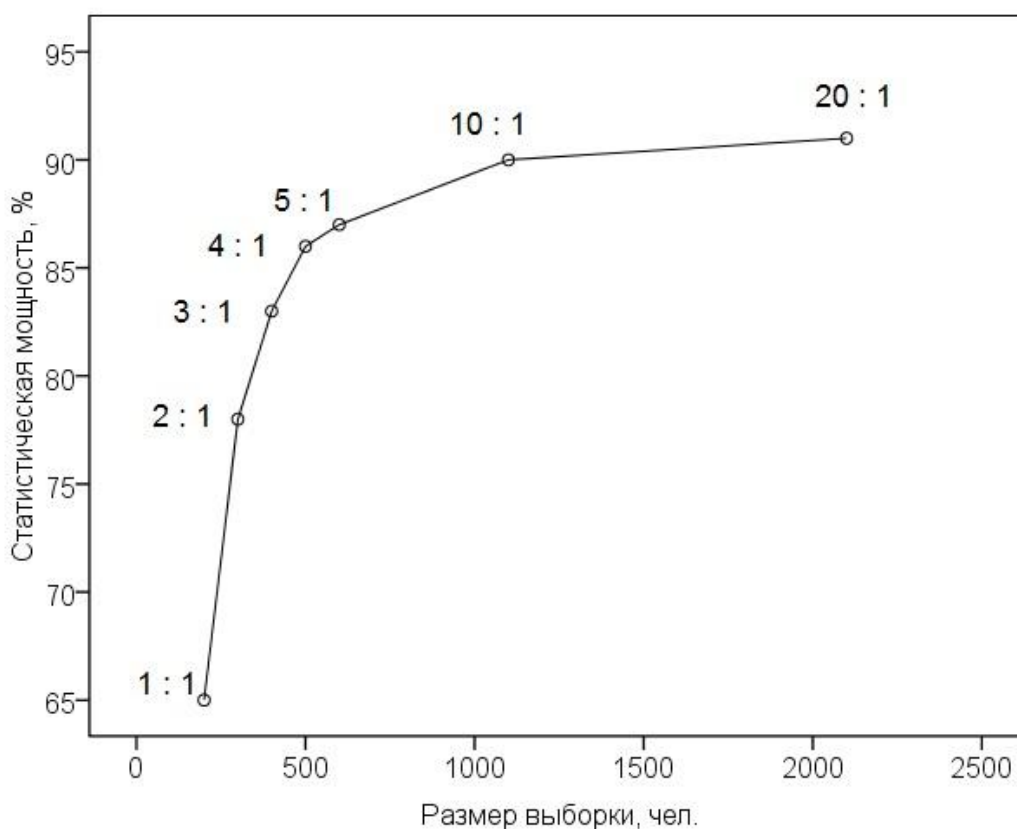


Рисунок 3. Связь между размером выборки и статистической мощностью исследования «случай-контроль». Количество «случаев» – 100, прогнозируемое отношение шансов – 2,0, ожидаемая доля «экспонированных» лиц среди «контролей» – 30%. Расчет проведен с помощью онлайн-калькулятора <http://sampsize.sourceforge.net/iface/s3.html>.

На графике видно, что статистическая мощность становится больше 80% после достижения размера выборки в 300 человек, а после достижения размера выборки в 500 человек (соответствует соотношению 4 «контроля» к 1 «случаю»), и с увеличением размера выборки статистическая мощность прирастает все меньше и меньше, поэтому

дальнейшее увеличение размера выборки нецелесообразно.

На следующем этапе исследования проводится анализ полученных данных с помощью стандартной четырехпольной таблицы (Таблица 2), которая широко применяется для анализа результатов эпидемиологических исследований различных типов [11, 9].

Таблица 2.

Четырехпольная таблица для анализа результатов исследования «случай-контроль».

| | | Исход | | |
|-----------------|---------------|-----------------------|--------------------------|---------------|
| | | «случаи» (больные) | «контроли» (здоровые) | Всего |
| Фактор риска | Действовал | A | B | A + B |
| | Не действовал | C | D | C + D |
| | Всего | A + C | B + D | A + B + C + D |

Для проверки статистической значимости различий между группой «случаев» и «контролей» используется критерий χ^2 Пирсона [4, 1, 8, 14, 5, 6], а отношение шансов рассчитывается с учетом 95% доверительного интервала [7].

На основании данной таблицы можно рассчитать шансы наличия фактор риска у «случаев» (A / C) и у «контролей» (B / D) [11, 9, 10].

Отношение шансов (Odds ratio – OR) рассчитывается по формуле:

$$OR = \frac{A / C}{B / D} = \frac{A \times D}{B \times C}$$

На основании отношения шансов исследователь делает вывод о том, есть ли связь между изучаемым исходом и действием фактора риска. Значение отношения шансов, равное 1, говорит о том, что фактор риска не оказывает влияние на развитие заболевания. Если отношение шансов больше 1, то можно сделать вывод о том, что действие изучаемого фактора увеличивает риск развития заболевания, и чем больше значение отношения шансов, тем выше риск его развития. Если отношение шансов меньше 1, то фактор, наоборот, снижает вероятность развития заболевания.

Особо следует выделить исследование «случай-контроль» с использованием метода подбора пар (matched case-control study) [20, 13]. Данный метод является более сложным вариантом проведения исследования «случай-контроль», чем классический метод, но зато он позволяет минимизировать вариабельность по нескольким признакам. Метод подбора пар заключается в подборе для каждого «случая» одного или нескольких «контролей», сходных с ним по возрасту, полу, социо-демографическим характеристикам и проч. Таким образом, лица из группы «контролей»

подбираются таким образом, чтобы они были максимально подобны лицам из группы «случаев». Главная сложность данного метода в том, что часто бывает затруднительно подобрать к «случаям» соответствующие пары. Кроме того, если провести подбор пар по слишком большому числу признаков, то существует вероятность того, что «контроли» перестанут быть репрезентативной выборкой из генеральной совокупности, из которой произошли «случаи». Поэтому чаще всего подбор пар производят не более, чем по трем признакам. Обычно в качестве признаков для подбора используют возраст, пол и время появления заболевания. Однако следует помнить, что в таких исследованиях невозможно оценить эффект тех признаков, по которым производился подбор пар.

Метод подбора пар предполагает принципиально иной подход к формированию выборки и анализу результатов исследования.

Расчет размера выборки в данном случае можно провести с помощью онлайн-калькулятора <http://sampsizе.sourceforge.net/iface/s3.html> (рисунок 4).

Результат расчета размера выборки для исследования «случай-контроль» по методу подобранных пар для соотношения «контроли» : «случаи», равному 1 : 1, прогнозируемого отношения шансов, равного 2,0, ожидаемой доли «экспонированных» лиц среди «контролей», равной 30%, и статистической мощности, равной 90%, показывают необходимость включения в исследование 187 наблюдаемых пар, то есть размер выборки составит $187 \times 2 = 374$ человека.

Статистический анализ данных исследования «случай-контроль» по методу подобранных пар проводится с использованием критерия Мак-Немара [6], а не критерия χ^2 , как в случае классического исследования «случай-контроль».

Sample size for a case-control study

Minimum Odds Ratio to detect

Percentage exposed among controls %

Power % (default 90%)

Number of controls per case (default 1)

Alpha risk % (default 5%)

One-sided test

1:1 matched study design

Sample size results

Assumptions:

| | | |
|--|---|----------|
| Odds ratio | = | 2 |
| Exposed controls | = | 30% |
| Alpha risk | = | 5% |
| Power | = | 90% |
| Probability of an exposure-discordant pair | = | 48.4615% |

Estimated sample size (number of pairs):

| | | |
|-------------------------------------|---|-----|
| Number of exposure discordant-pairs | = | 91 |
| Number of pairs | = | 187 |
| Total sample size | = | 374 |

Рисунок 4. Расчет размера выборки для исследования «случай-контроль» по методу подобранных пар. Соотношение «контроли» : «случаи» – 1 : 1, прогнозируемое отношение шансов – 2,0, ожидаемая доля «экспонированных» лиц среди «контролей» – 30%, статистическая мощность – 90%. Расчет проведен с помощью онлайн-калькулятора <http://sampsizе.sourceforge.net/iface/s3.html>.

Расчет отношения шансов исследования «случай-контроль» по методу подобранных пар можно провести с помощью программы «Epi info™». Установив программу, необходимо войти в раздел «StatCalc» - «Matched pair case-control study». На рисунке 5 представлены результаты обработки данных

гипотетического исследования, в котором дискордантными были 66 пар: у 45 наблюдаемых пар «случай» был подвержен действию фактора риска, а «контроль» – нет, а у 21 пары, напротив, «случай» не был подвержен действию фактора риска, а «контроль» имел фактор риска.

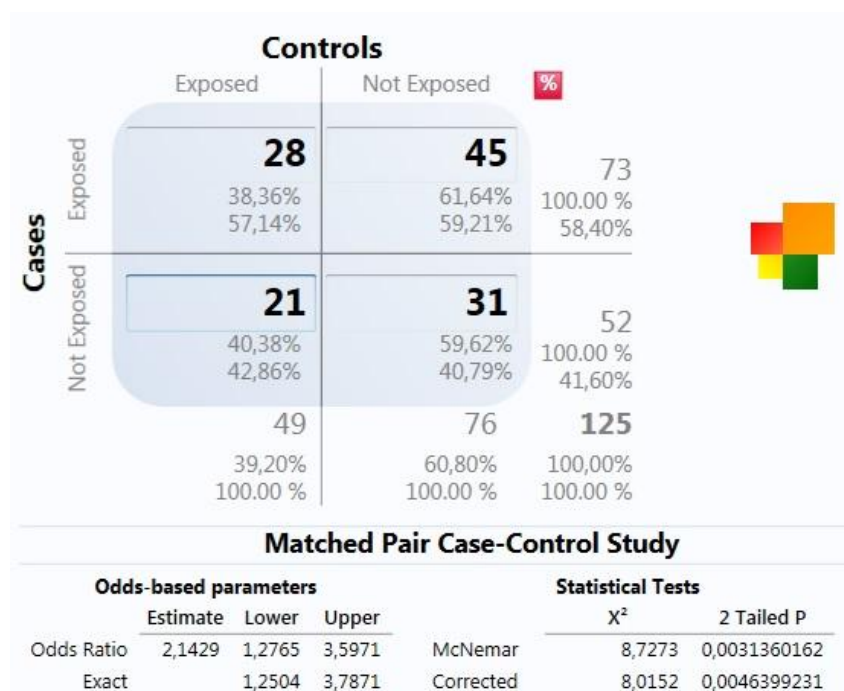


Рис. 5. Обработка данных исследования «случай-контроль» по методу подобранных пар в программе «Epi info™»

Результаты расчета критерия Мак-Немара демонстрируют, что различия между группами «случаев» и «контролей» были статистически значимыми (p=0,003), отношение шансов равно 2,1 (95% CI: 1,3-3,6).

Как и любой вид эпидемиологических исследований, исследование «случай-контроль» имеет свои преимущества и недостатки [11, 9].

Преимущества исследования «случай-контроль»:

1. Экономичность.
2. Быстрота получения результатов.
3. Возможность изучения редких заболеваний.
4. Возможность изучать большой спектр факторов риска.
5. В случае адекватного подбора контрольной группы мало отличаются по своей ценности от когортных исследований.
6. Отсутствует потеря наблюдаемых лиц в ходе исследования.

Недостатки исследований «случай-контроль»:

1. Большая вероятность систематических ошибок исследования (в том числе из-за «ошибок памяти»).
2. Сложность подбора контрольной группы.
3. Не подходят для изучения редких факторов риска.
4. Имеют ограниченные возможности установления временной последовательности событий.
5. Не позволяют определить распространенность и инцидентность изучаемого заболевания (состояния).

Алгоритм проведения и анализа результатов исследования «случай-контроль»

Для создания у начинающего исследователя представлений о непосредственном проведении данного вида исследований, в качестве рабочего примера рассмотрим гипотетический случай расследования вспышки острой кишечной инфекции среди пассажиров круизного лайнера. Данная работа, по сути, является исследованием «случай-контроль», так как на момент начала исследования все наблюдаемые события уже произошли

(пассажиры заболели), и имеется четко определенная популяция риска, подверженная воздействию фактора риска – недоброкачественных продуктов питания (все пассажиры круизного лайнера).

Исходно имеются следующие данные:

1. Острая кишечная инфекция была выявлена у 86 пассажиров.
2. Общее количество пассажиров на судне – около 700.
3. Накануне вечером за 6-10 часов до манифестации кишечной инфекции пассажиры судна в ресторане употребляли в пищу только два варианта меню с разным набором продуктов (условно – «меню №1» и «меню №2»).

Цель исследования – выяснить, с каким из двух вариантов меню связана вспышка острой кишечной инфекции. В данном исследовании «случаи» – это все пассажиры, заболевшие кишечной инфекцией, а «контроли» – здоровые пассажиры лайнера. Следует отметить, что основное условие данного типа исследований выполняется – «контроли» отбираются из той же популяции риска, что и «случаи».

Количество «случаев» определено – заболели 86 пассажиров. В данном случае обследовать всех пассажиров лайнера нецелесообразно с точки зрения экономии материальных и временных ресурсов эпидемиологической службы, поэтому на практике часто используется количество «контролей», равное количеству «случаев» (1 : 1), и, таким образом, общий размер выборки составит 172 пассажира. При этом отбор пассажиров в группу «контролей» может быть проведен методом случайной выборки.

Результаты опроса группы «случаев» и группы «контролей» представлены в Таблице 2.

Таблица 2.

Результаты опроса пассажиров.

| | | Исход (наличие острой кишечной инфекции) | | |
|--------------|-----------|--|--------------------------|-------|
| | | «случаи» (больные) | «контроли» (здоровые) | Всего |
| Фактор риска | «Меню №1» | 71 | 44 | 115 |
| | «Меню №2» | 15 | 42 | 57 |
| | Всего | 86 | 86 | 172 |

Для статистического анализа данных, представленных в таблице 1, снова воспользуемся программой «Epi info™». Для

этого необходимо войти в раздел «StatCalc» - «Tables (2 × 2 × n)». Как представлено на рисунке 2, заполняем формы согласно

таблице 1. Программа рассчитывает значение критерия χ^2 , который в данном случае равен 19,13, и демонстрирует уровень статистической значимости, равный 0,000012 («2 Tailed P»), или, как обычно указывается в

результатах статистической обработки, $p < 0,001$. Таким образом, выявлена статистически значимая взаимосвязь между употреблением в пищу продуктов из «меню №1» и развитием острой кишечной инфекции.

| | | Outcome | | |
|----------|---------|---------|---------|---------|
| | | Yes | No | Total |
| Exposure | Yes | 71 | 44 | 115 |
| | Row % | 61,74% | 38,26% | 100,00% |
| | Col % | 82,56% | 51,16% | 66,86% |
| | No | 15 | 42 | 57 |
| | Row % | 26,32% | 73,68% | 100,00% |
| | Col % | 17,44% | 48,84% | 33,14% |
| Total | 86 | 86 | 172 | |
| Row % | 50,00% | 50,00% | 100,00% | |
| Col % | 100,00% | 100,00% | 100,00% | |

| | Odds-based Parameters | | | Statistical Tests | | |
|------------------------|-----------------------|--------|--------|-------------------|------------|--------------|
| | Estimate | Lower | Upper | χ^2 | 2 Tailed P | |
| Odds Ratio | 4,5182 | 2,2453 | 9,0919 | Uncorrected | 19,1286 | 0,0000122200 |
| MLE Odds Ratio (Mid-P) | 4,4765 | 2,2458 | 9,2256 | Mantel-Haenszel | 19,0174 | 0,0000129532 |
| Fisher-Exact | | 2,1396 | 9,7758 | Corrected | 17,7379 | 0,0000253524 |

Рисунок 6. Расчет критерия χ^2 и отношения шансов в программе «Epi Info™».

Так как данное исследование является исследованием по типу «случай-контроль», мерой эффекта фактора риска является отношение шансов. Шанс употребить в пищу продукты именно из «меню №1», а не из «меню №2», у заболевших пассажиров равен 71 : 15, а для не заболевших он равен 44 : 42.

Соответственно, отношение шансов будет равно $(71/15) / (44/42) = (71 \times 42) / (15 \times 44) = 4,5$.

Программа «Epi info™» также представляет значение отношения шансов («Odds Ratio») и его 95% доверительный интервал (confidence interval – CI), нижняя и верхняя граница, которого представлена в столбцах «Lower» и «Upper» соответственно. Таким образом, шанс заболеть острой кишечной инфекцией после употребления в пищу продуктов «меню №1» был в 4,5 раза выше (95% CI: 2,2-9,1), чем

после употребления в пищу продуктов «меню №2» (рисунок 6).

Примеры исследований «случай-контроль» в литературе

Примером классического варианта исследования «случай-контроль» служит работа, опубликованная в New England Journal of Medicine в 2008 году и посвященная связи курения и смертности населения в Индии [17].

В исследовании «случаями» являлись случаи смерти 33 000 женщин и 41 000 мужчин, а «контролями» – 35 000 здоровых женщин и 43 000 здоровых мужчин.

В результате данного масштабного исследования было обнаружено, что курение вызывает значительный и неуклонный рост с течением времени числа случаев преждевременной смерти в Индии. Для лиц в возрасте от 30 до 69 лет курение может быть

связано примерно с 1 из 20 случаев смерти женщин и 1 из 5 случаев смерти мужчин.

Примером популяционного исследования «случай-контроль» также служит работа, проведенная в Германии и опубликованная в журнале *Annals of Internal Medicine* в 2011 году, посвященная оценке профилактической роли выполнявшейся в предшествующие 10 лет фиброколоноскопии в отношении развития у пациентов колоректального рака [12]. В исследование были включены 1688 пациентов с колоректальным раком и 1932 «контроля».

В результате исследования было обнаружено, что отношение шансов «подвергнуться колоноскопии» : «не подвергнуться колоноскопии» для любого типа колоректального рака составляет 0,23 (95% CI 0,19-0,27). Таким образом, значение отношения шансов, равное 0,23 (<1), говорит о том, что выполнение колоноскопии в предшествующие 10 лет снижает риск развития колоректального рака вследствие раннего выявления предраковых заболеваний толстой кишки.

Примером исследования «случай-контроль» по методу подобранных пар может служить работа, посвященная изучению связи между самопроизвольным прерыванием беременности на поздних сроках и приемом антидепрессантов, опубликованное в *International Journal of Obstetrics and Gynaecology* в 2014 году [19].

Для исследования были использованы данные из национальных медицинских регистров Норвегии, Дании, и Финляндии за период 1996-2007 гг. Количество «случаев» (самопроизвольное прерывание беременности на 12-23 неделе) составило 14 902 женщин, количество «контролей» – 148 929 женщин.

В результате исследования было установлено, что использование антидепрессантов любого типа способствовало преждевременному прерыванию беременности для тех женщин, которые имели уже существующие заболевания или имели неудовлетворительное социальное и материальное положение (OR 2,3, 95% CI: 2,0-2,5). При этом прерывание беременности, связанное с развитием аномалий плода, было связано только с приемом миртазапина (OR 2,2, 95% CI: 1,1-4,5).

Другим примером исследования «случай-контроль» по методу подобранных пар служит работа, посвященная изучению связи между использованием мобильных телефонов и

развитием опухолей головного мозга, опубликованная в *Journal of Occupational and Environmental Medicine* в 2014 году [15]. Данное мультицентровое исследование было проведено в 4-х областях Франции в 2004-2006 году. В исследование были включены 254 пациента с глиомами, 194 пациента с менигеомами и 892 «контроля», то есть на каждый «случай» приходилось 2 подобранных «контроля». Читателям предлагается самостоятельно ознакомиться с оригиналом исследования и посмотреть, по каким признакам проводился подбор пар.

В результате исследования не было обнаружено связи между регулярным использованием мобильного телефона и развитием глиом (OR=1,24, 95% CI 0,86-1,77) и менигеом (OR=0,90, 95% CI 0,61-1,34). Следует заметить, что, хотя в первом случае значение отношения шансов больше 1,0, рассчитанный 95% доверительный интервал для отношения шансов включает значение 1,0, что служит основанием для принятия нулевой гипотезы об отсутствии связи между фактором риска и исходом.

Таким образом, мы познакомились с последним из классических обсервационных аналитических исследований, в которых проводится сбор данных на индивидуальном уровне. В последующих выпусках журнала мы познакомимся с обсервационными исследованиями, в которых сбор данных проводится на групповом уровне (агрегированные данные), а также с экспериментальными исследованиями.

Литература:

1. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс. М. : Практическая медицина, 2007. 287 с.
2. Власов В. В. Эпидемиология : учебное пособие для вузов. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. 448 с.
3. Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Часть 3 // Укр. мед. часопис. 2008. №2. С. 150-160.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. : Практика, 1998. 459 с.
5. Гржибовский А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека. 2008. №6. С. 58-68.

6. Гржибовский А. М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека. 2008. №11. С. 48–57.

7. Гржибовский А. М. Доверительные интервалы для частот и долей // Экология человека. 2008. №5. С. 57-60.

8. Доннели-мл. Р. А. Статистика. М. : Астрель : АСТ, 2007. 367 с.

9. Зуева Л. П., Яфаев Р. Х. Эпидемиология : учебник. СПб : ООО «Издательство Фолиант», 2008. 752 с.

10. Филиппенко Н. Г. Методические основы проведения клинических исследований и статистической обработки полученных данных: методические рекомендации для аспирантов и соискателей медицинских вузов / Н.Г. Филиппенко, С.В. Поветкин. Курск. : Издательство КГМУ, 2010. 26 с.

11. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. М. : Медиа Сфера, 1998. 352 с.

12. Brenner H., Chang-Claude J., Seiler C. M. et al. Protection From Colorectal Cancer After Colonoscopy A Population-Based, Case-Control Study // *Annals of Internal Medicine*. 2011. Vol. 1. P. 22-U156.

13. Cancer Epidemiology: Principles and Methods. Ed. by I. Dos Santos Silva. 1999. 425 p.

14. Cleopas T. J. et al. Statistics Applied to Clinical Trials. 4th ed. Springer, 2009.

15. Coureau G., Bouvier G., Lebailly P. et al. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study // *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2014. Vol. 0. P. 1–9.

16. Doll R., Hill R. Smoking and carcinoma of the lung // *British Medical Journal*, 1950. Sep. 30. P. 739-748.

17. Jha P., Jacob B., Gajalakshmi V. et al. A nationally representative case-control study of smoking and death in India // *New England Journal of Medicine*. 2008. Vol. 11. P. 1137-1147.

18. Kelsey J. L., Whittemore A. S., Evans A. S. et al. Methods in observational epidemiology. Oxford, Oxford University Press, 1996.

19. Kieler H., Malm H., Artama M. et al. Use of antidepressants and association with elective termination of pregnancy: population based case-control study // *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014. Nov 14. P. 1-7.

20. Mann C. J. Observational research methods. Research design II: cohort, cross

sectional, and case-control studies // *Emergency Medical Journal*. 2003. Vol 20. P. 54–60.

21. Vander Weele T. J. Sample Size and Power Calculations for Case-only Interaction Studies // *Epidemiology*. 2011. Vol. 6. P. 873-874.

References:

1. Banerzhi A. Meditsinskaya statistika ponyatnyim yazyikom: vvodnyiy kurs. [Introduction to medical statistics]. M. : *Prakticheskaya meditsina*, 2007. P. 287. [in Russian]

2. Vlasov V.V. Epidemiologiya : uchebnoe posobie dlya vuzov. [Epidemiology: the textbook] M. : GEOTAR-Media, 2004. P. 448. [in Russian]

3. Vorob'ev K. P. Format sovremennoy zhurnalnoy publikatsii po rezul'tatam klinicheskogo issledovaniya. Chast 3. [The modern format of journal publications on the results of clinical studies. Part 3]. *Ukr. med. Chasopis* [Ukrainian medical journal]. 2008. No. 2. PP. 150-160. [in Ukraine]

4. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [The biomedical statistics]. M. : *Praktika*, 1998. PP. 459. [in Russian]

5. Grijbovski A.M. Analiz nominal'nyh dannyh (nezavisimye nablyudeniya) [Analysis of nominal data]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No. 6. PP. 58-68. [in Russian]

6. Grijbovski A.M. Vybor statisticheskogo kriteriya dlya proverki gipotez [Choosing a statistical test for hypothesis testing]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No.11. PP. 48-57. [in Russian]

7. Grijbovski A.M. Doveritel'nye intervaly dlya chastot i dolej [Confidence intervals for proportions]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No.5. PP. 57-60. [in Russian]

8. Donnelli-ml. R.A. Statistika. M. : Astrel : AST, 2007. P.367. [in Russian]

9. Zueva L.P., Yafaev R.H. Epidemiologiya : uchebnyy [Epidemiology: the textbook]. SPb: ООО «Izdatel'stvo Foliant», 2008. P. 752 . [in Russian]

10. Filippenko N.G. Metodicheskie osnovy provedeniya klinicheskikh issledovaniy i statisticheskoy obrabotki poluchennykh dannykh: metodicheskie rekomendatsii dlya aspirantov i soiskateley meditsinskih vuzov [Basics of clinical trials and statistic analysis] / N.G. Filippenko, S.V. Povetkin. Kursk. : Izdatel'stvo KGMU, 2010. P. 26. [in Russian]

11. Fletcher R. et al. Klinicheskaya ehpidemiologiya. Osnovy dokazatel'noj mediciny

[Clinical epidemiology. Basics of the evidence-based medicine] / R. Fletcher, C. Fletcher, E. Vagner. M. : Media Sphere, 1998. 352 p. [in Russian]

12. Brenner H., Chang-Claude J., Seiler C.M. et al. Protection From Colorectal Cancer After Colonoscopy A Population-Based, Case-Control Study. *Annals of Internal Medicine*. 2011. Vol. 1. P. 22-U156.

13. Cancer Epidemiology: Principles and Methods. Ed. by I. Dos Santos Silva. 1999. 425 p.

14. Cleopas T.J. et al. Statistics Applied to Clinical Trials. 4th ed. Springer, 2009.

15. Coureau G., Bouvier G., Lebailly P. et al. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2014. Vol. 0. P. 1–9.

16. Doll R., Hill R. Smoking and carcinoma of the lung. *British Medical Journal*, 1950. Sep. 30. P. 739-748.

17. Jha P., Jacob B., Gajalakshmi V. et al. A nationally representative case-control study of smoking and death in India. *New England Journal of Medicine*. 2008. Vol. 11. P. 1137-1147.

18. Kelsey J.L, Whittemore A.S., Evans A.S. et al. Methods in observational epidemiology. Oxford, Oxford University Press, 1996.

19. Kieler H., Malm H., Artama M. et al. Use of antidepressants and association with elective termination of pregnancy: population based case-control study. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014. Nov 14. P. 1-7.

20. Mann C. J. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emergency Medical Journal*. 2003. Vol 20. P. 54–60.

21. Vander Weele T. J. Sample Size and Power Calculations for Case-only Interaction Studies. *Epidemiology*. 2011. Vol. 6. P. 873-874.

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения, Старший советник Национального Института Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия; Директор Архангельской международной школы общественного здоровья, г. Архангельск, Россия; Профессор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясыви, г. Туркестан, Казахстан.

Почтовый адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

E-mail: Andrej.Grijbovski@gmail.com

Телефон: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан)