

Дизайн исследований с низкой доказательностью

Виды дизайна биомедицинских исследований

Ретроспективные и проспективные.

Ретроспективные исследования базируются на архивных данных. Контрольная группа формируется по тому же принципу.

Принцип проспективных исследований – формирование опытных и контрольных групп до начала сбора данных. При этом обычно формулируются определенные правила включения изучаемых объектов (например, пациентов) в исследование; в дальнейшем они обследуются и/или получают лечение согласно заранее разработанному и утвержденному протоколу. Проспективный дизайн позволяет планировать лечебные вмешательства и, соответственно, используется для проведения клинических испытаний; тем не менее, он пригоден и для других

Экспериментальные и основанные на наблюдении (observational).

Экспериментальные исследования подразумевают активное вмешательство со стороны исследователей в ход исследуемого процесса; лица, включенные в контрольную группу, такому вмешательству не подвергаются.

Исследования, основанные на наблюдении, предполагают пассивное наблюдение за изучаемым процессом без каких-либо внешних вмешательств. В этом случае также могут формироваться контрольные группы, например, состоящие из лиц, не подверженных действию тех или иных факторов риска либо не страдающих какими-либо заболеваниями; тем не менее, исследуемая группа может быть и единственной.

«Продольные» (*longitudinal*) и поперечные, или срезовые (*cross-sectional*).

При проведении поперечных исследований репрезентативная выборка объектов исследования (например, лиц, подверженных действию того или иного фактора риска) **одномоментно** (или за короткий промежуток времени) и **однократно** обследуется на предмет наличия какого либо заболевания или состояния (например, на предмет уровня какого-либо лабораторного показателя). Результатом выполнения поперечного исследования является величина *распространенности* (*prevalence*, не путать с частотой – *frequency*) какого-либо явления на короткий временной интервал (проведения исследования). Поперечные исследования недороги, непродолжительны и быстро приносят результат, но чреваты серьезными систематическими ошибками в зависимости от принципов подбора исследуемой выборки

Степень репрезентативности выборки невозможно оценить до начала исследования, если хотя бы приблизительные данные о распространенности изучаемого явления отсутствуют. По завершении исследования может оказаться, что группа обследуемых лиц была исходно слишком мала (чрезмерно высокая дисперсия значений изучаемого признака), либо, наоборот, избыточно велика (при низкой дисперсии значений). Из-за простоты выполнения и дешевизны поперечные исследования нередко используются для первичной, предварительной оценки распространенности какого-либо явления в целевой популяции; в дальнейшем полученные данные используются для создания репрезентативных выборок (процедура sample size calculation).

В продольных исследованиях группа изучаемых лиц наблюдается и обследуется в течение предварительно запланированного (обычно – длительного) отрезка времени.

Продольные исследования могут быть трех основных типов – **когортные, исследования дожития** (survival studies) и **исследования вмешательств** (intervention studies).

В первом случае (когортные исследования) группа лиц наблюдается в течение оговоренного промежутка времени, при этом регистрируется частота встречаемости интересующих исследователя событий (т.н. «исходов»), также производится учет воздействия одного или более факторов риска.

Во втором случае (исследования дожития) индивидуумы исключаются из изучаемой группы после появления у них некоего интересующего исследователей признака («исхода») например, заболел: регистрируется время

Смысл исследований вмешательств, также называемых *клиническими испытаниями (clinical trials)*, заключается в том, что исследуемые лица случайным образом распределяются в две или более группы сравнения (обычно одна из этих групп – т.н. «контрольная», – не подвергается исследуемому вмешательству, либо пациенты из этой группы получают терапию по одной из стандартных общепринятых схем).

В дальнейшем производится учет появления заранее оговоренных «исходов» во всех группах, после чего частота регистрации исходов в «опытных» группах сравнивается с таковой в «контрольной».

Разновариантное сочетание вышеперечисленных характеристик биомедицинских исследований создает различные **типы их организации (дизайна)**. В порядке увеличения доказательности эти разновидности дизайна располагаются следующим образом:

1. Описание отдельных случаев (единичных объектов наблюдения – case study);
2. Описание серии случаев (case series study);
3. «Срезовые» исследования (cross-sectional studies)
4. Исследования «случай-контроль» (case-control studies);
5. Когортные исследования (cohort studies);
6. Рандомизированные контролируемые исследования (рандомизированные контролируемые клинические испытания – randomized controlled clinical trials);
7. Мета-анализ (meta-analysis).

1. Описание отдельных случаев

Исторически этот тип исследований является наиболее старым и одновременно – наименее доказательным.

Данный тип дизайна подразумевает описание одного, реже – нескольких случаев редко встречающегося или ранее не описанного заболевания, состояния либо осложнения известного заболевания (обычно – выполняемое не исследователями, а клиницистами). Подобные исследования обычно являются ретроспективными (реже – проспективными), основанными на наблюдении, продольными.

Контрольная группа отсутствует, рандомизация при включении больных в исследуемую выборку не проводится, корректный статистический анализ полученных результатов невозможен, и основная ценность таких исследований – более или менее точное феноменологическое описание ранее неизвестного заболевания (либо редкого осложнения, неожиданного пути передачи инфекции и т.д.); полученная информация нуждается в последующей проверке путем организации исследования с более доказательным типом дизайна. Описание отдельных случаев ни при каких условиях не может претендовать на создание типичной, обобщенной картины какого-либо состояния.

Данные исследования не преследуют целью формулировку неких общих закономерностей течения описываемых болезней – скорее они *указывают клиницистам на необходимость постоянно иметь в виду возможность развития редких заболеваний и необычных осложнений.*

Т.Ф. Бурак и А.Е. Луговой описывают единичный случай редкого осложнения тяжелого течения трихинеллеза энцефалитом с наличием клинических проявлений энцефалита, накладывающихся на проявления собственно трихинеллеза, изменений в ликворе и множественных паразитарных кист в белом веществе головного мозга на МРТ.

О.П. Литуев описывает единичный случай завозной трехдневной малярии, заболевания, нетипичного для северных регионов Республики Беларусь; данный случай был первоначально госпитализирован с диагнозом «лептоспироз», но в дальнейшем точный диагноз удалось установить и подтвердить.

E.R. de Lemos и T. Rozental описывают закончившийся летально случай бразильской пятнистой геморрагической лихорадки у молодой женщины; продолжительность заболевания составила 12 дней с момента появления лихорадки. Диагноз был ретроспективно подтвержден серологически и

2. Описание серии случаев

Исследования этого типа обладают низкой доказательностью, но широко используются для получения предварительных данных о распространенности либо свойствах какого-либо объекта или явления; для уточнения полученных данных необходима организация исследований с иными типами дизайна. Кроме того, эти исследования позволяют дать описание естественного течения заболевания или характеристику широко практикуемых методов диагностики и лечения. Данные исследования по определению чаще ретроспективные, продольные, основанные на наблюдении; они не предполагают организации контрольной группы. Данный тип дизайна не предполагает активных вмешательств в естественное течение изучаемого процесса. Группа изучаемых лиц подбирается исследователем произвольно, рандомизация не проводится, выборка, как правило, не является репрезентативной, поскольку структура изучаемого явления на момент начала исследования

В качестве примера описания серии случаев можно привести *исследование частоты побочных эффектов антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей, получающих невирапин-содержащую схему лечения.* В исследование было включено 74 ребенка, госпитализированных в инфекционное отделение одного стационара между августом 1997 г. и мартом 1999 г. Показано, что схема лечения с невирапином хорошо переносилась больными; у 20% детей отмечены эпизоды высыпаний, но тяжелые аллергические осложнения развились только у 4 пациентов.

Замечено, что отечественные исследователи излишне злоупотребляют данным типом дизайна, а полученные результаты склонны считать окончательными и пригодными для экстраполяции на генеральную совокупность.

3. «Срезовые» исследования

Группа исследуемых лиц формируется исследователями произвольно; каждый участник исследования обследуется (или интервьюируется) однократно, никаких дальнейших обследований или наблюдений не проводится. Наличия контрольной группы не предполагается. Исследуемая выборка редко бывает репрезентативной, поскольку структура изучаемого явления на момент начала исследования часто неизвестна (как и при описании серии случаев).

Данный тип исследований позволяет предварительно оценить распространенность изучаемого явления, описать текущую ситуацию либо выявить соотношение мнений и/или позиций в обществе. Для детального исследования выявленных закономерностей необходимо проведение углубленных исследований с более доказательными типами

Достоинствами этого вида дизайна являются простота, быстрота и дешевизна проведения исследования.

Недостаток – невозможность оценить частоту изучаемого явления.

Пример – исследование распространенности ВИЧ-инфекции и рискованного поведения у клиентов проституток в г. Абиджан. Было проведено интервью с 526 клиентами, покидающими публичный дом (предлагалось сдать образец слюны на анализ). 423 (80,4%) всех опрошенных лиц согласились сдать слюну; распространенность ВИЧ-инфекции в этой группе составила 13,4%. Если верить опрашиваемым, частота использования презервативов оказалась очень высокой (92,7% – всегда, 95,4% – во время данного визита). Показано, что возраст и факт пребывания в браке (либо наличия постоянной сожительницы) положительно коррелируют с наличием ВИЧ-инфекции.

Отечественные исследователи злоупотребляют данным типом дизайна и склонны преувеличивать надежность и

4. Исследования вида «случай-контроль»

Данный дизайн исследований преимущественно используется в клинической эпидемиологии при проведении эпидемиологического расследования с целью выявления источника инфекции, факторов передачи заразного начала, факторов риска того или иного заболевания (в том числе – неинфекционного) и т.п.

В основе данного дизайна исследований лежит следующее *предположение*: **если факт того или иного воздействия (т. н. экспозиция) достоверно чаще встречается в опытной группе, чем в контрольной – данное воздействие может быть связано с развитием изучаемого заболевания / состояния или являться его первопричиной.**

При проведении исследований данного типа создаются две исследуемых группы – **«случаи»** и **«контроли»**. К первой группе относятся только **лица, имеющие проявления изучаемого заболевания или состояния**, ко второй группе – лица, их не имеющие, но, ввиду ряда обстоятельств (определенные возраст, социальный статус, пол, место работы, учебы или проживания, факт обслуживания в конкретном учреждении в определенное время и т.д. – в зависимости от ситуации) **имевшие тот же шанс оказаться в числе «случаев», что и заболевшие**. Соответственно, члены группы «случаев», если бы они остались здоровыми, должны иметь такую же возможность оказаться в числе «контролей», что и прочие здоровые лица. Этот момент является очень важным – **группа «контролей» должна быть сопоставима с группой «случаев» по обстоятельствам** (месту, времени, наличию определенных воздействий и факторов риска), **которые теоретически могли бы привести к проявлению изучаемого**

Строгое соответствие случаев и контролей по характеристикам, гарантированно не имеющим отношения к изучаемому состоянию, необязательно.

Например, если проводится расследование вспышки кишечных инфекций в ресторане, в группу случаев попадут те посетители, у которых имело место развитие кишечной инфекции, а в группу контролей – те люди, которые ели в данном ресторане во время вспышки, но не заболели; использовать в качестве контролей здоровых посетителей соседнего ресторана будет некорректно. В то же время, если известно, что представители различных возрастных групп инфицируются данным заболеванием с одинаковой или сравнимой частотой, то средний возраст лиц, относимых к группам случаев и контролей, не обязан быть сопоставимым. Размер обеих групп также может не совпадать – это не имеет значения в рамках данного дизайна.

Поскольку исследуемые объединяются в группы *post factum*, на основании ранее собранных данных и сведений, данный тип исследования всегда является ретроспективным. В большинстве случаев исследователи не имеют возможности работать с генеральными совокупностями случаев и контролей – вместо этого они вынуждены иметь дело с двумя выборками, более или менее репрезентативными, размер которых определяется усилиями исследователей и случаем. В процессе анализа данных производится расчет т.н. *шансов* (odds) развития интересующего исследователей состояния отдельно для группы «случаев» и «контролей».

Шанс рассчитывается как отношение числа лиц в конкретной группе, подвергшихся действию изучаемого фактора («экспонированных») к числу лиц данной группы, таковому воздействию не подвергшихся.

$$O_{i\tilde{n}} = \frac{\div\grave{e}\tilde{n}\grave{e}\grave{i} \ \grave{e}\grave{e}\grave{o}, \ \grave{i}\grave{i}\grave{a}\grave{a}\grave{a}\grave{d}\grave{a}\grave{\theta}\grave{e}\grave{o} \ \grave{n}\grave{y} \ \grave{a}\grave{a}\grave{e}\grave{n}\grave{o}\grave{a}\grave{e}\grave{p} \ \grave{e}\grave{s}\acute{o}\div\grave{a}\grave{a}\grave{i}\grave{i}\grave{a}\grave{i} \ \grave{o}\grave{a}\grave{e}\grave{o}\grave{i}\grave{d}\grave{a}}{\div\grave{e}\tilde{n}\grave{e}\grave{i} \ \grave{e}\grave{e}\grave{o} \ \grave{a} \ \grave{o}\grave{i}\grave{e} \ \grave{a}\grave{a} \ \grave{a}\grave{d}\acute{o}\grave{i}\grave{i}\grave{a}, \ \grave{i}\grave{a} \ \grave{i}\grave{i}\grave{a}\grave{a}\grave{a}\grave{d}\grave{a}\grave{\theta}\grave{e}\grave{o} \ \grave{n}\grave{y} \ \grave{o}\grave{a}\grave{e}\grave{i}\grave{o} \ \grave{a}\grave{i}\grave{s}\grave{a}\grave{a}\grave{e}\grave{n}\grave{o}\grave{a}\grave{e} \ \grave{p}}$$

Затем рассчитывается **отношение шансов** (ОШ, OR – odds ratio):

$$OШ = \frac{\text{шанс в группе случаев}}{\text{шанс в группе контролей}}$$

После этого рассчитывается **доверительный интервал (ДИ) для значения ОШ:**

1. Рассчитывается т.н. «фактор ошибки»:

$$\text{Фактор ошибки} = e^{1,96 \times \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

Где: a – число экспонированных случаев;
b – число экспонированных контролей;
c – число неэкспонированных случаев;
d – число неэкспонированных контролей.

При использовании коэффициента 1,96 производится расчет 95% доверительного интервала, т.е. такого интервала, в который истинное значение отношения шансов в **генеральной совокупности** попадает с 95% вероятностью.

2. Рассчитываются **верхний и нижний пределы доверительного интервала:**

Верхний предел = ОШ × Фактор ошибки

Нижний предел = $\frac{\text{ОШ}}{\text{Фактор ошибки}}$

В том случае, если ОШ >1, но нижний предел доверительного интервала ≤1, изучаемый фактор не может быть статистически значимой причиной интересующего нас явления. Обратное этому, если ОШ >1, и при этом нижний предел ДИ также >1, данный фактор **может** (но не обязан!) быть причиной изучаемого явления. Если же ОШ <1, и верхний предел ДИ также <1, то **изучаемый фактор оказывает протективное влияние**, предотвращая появление изучаемого события.

Для облегчения представления исходных данных используют т.н. **четырёхпольную таблицу, или таблицу 2x2**; она выглядит следующим образом:

	Фактор есть		Фактора нет	
Случаи	a	b	a+b	
Контроли	c	d	c+d	
	a+c	b+d	Всего	

$$\begin{array}{l}
 \text{OR} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{AD}{BC}
 \end{array}
 \longrightarrow
 \text{OR} = \frac{AD}{BC}$$

Анализируя отношения шансов, полученные для различных воздействий, предположительно связанных с изучаемым явлением, необходимо помнить о т.н. **«смешивании эффектов» (confounding)**. Данный феномен наблюдается в том случае, если изучаемое воздействие и интересующее исследователей явление вместе зависят от какого-либо неизвестного фактора (либо известного, но не включенного в перечень учитываемых по недосмотру либо иным соображениям). Указанный фактор называется **«вмешивающийся эффект» (confounder)**.

При этом интересующее нас явление с изучаемым воздействием напрямую не связано, но в результате анализа таблицы 2×2 неминуемо окажется, что ОШ и нижний предел доверительного интервала >1 , что приведет к ложному заключению о наличии такой взаимосвязи; иногда выявляемые таким образом взаимосвязи поражают исследователей своей неожиданностью,

Как пример парадоксальных выводов, получаемых из-за «смешивания эффектов», можно привести исследование, где доказывалось, что **частота урогенитального хламидиоза у скейтбордистов достоверно выше, чем у лиц, не имеющих скейтборда**. На самом деле наличие скейтборда не оказывает никакого влияния на заболевания, передаваемые половым путем; просто факты «наличие скейтборда» и «повышенная частота инфицирования урогенитальным хламидиозом» оба зависят от не включенного в исследование фактора «изучаемое лицо – молодой физически активный мужчина с некоторым избытком жизненной энергии». Если провести аналогичный анализ, взяв в качестве контролей только молодых физически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 23 лет, не имеющих скейтборда, всякая разница в заболеваемости исчезнет.



К достоинствам исследований вида «случай-контроль» относятся *дешевизна, быстрота проведения, невозможность выхода больных из исследования и возможность изучать редкие заболевания и осложнения.*

К недостаткам указанных исследований относятся:

- существенная вероятность систематических ошибок при наборе групп;*
- невозможность точно установить момент, когда произошло интересующее явление (бывает трудно оценить причинную взаимосвязь);*
- невозможность определить процентную долю (частоту или распространенность) изучаемого явления, т.к. количество «случаев» и «контролей» – жесткая константа исследования, заданная исходно произвольным выбором исследователей.*

Типичный пример исследования вида «случай-контроль» – исследование размера «сексуальной сети» у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией и неинфицированных. В группу «случаев» были отнесены 75 ВИЧ-инфицированных беременных, посещавших одну из перуанских больниц. К «контролям» было причислено 137 здоровых беременных, посещавших ту же больницу. Изучались факторы: число половых партнеров женщины, число половых партнеров у полового партнера данной женщины (половые контакты второй генерации), а также половые контакты третьей генерации. Показано, что размер «сексуальной сети» однозначно определяет риск ВИЧ-инфицирования, независимо от числа половых партнеров у конкретной женщины. Соответственно, *вероятность инфицирования женщин в основном зависит от поведения их половых партнеров – мужчин.*

Распределение исследованных больных по возрасту и полу

ОПЫТНАЯ ГРУППА				
	Количество, n	Средний возраст, лет	min	max
Вся группа	125	30,3	16	62
Мужчины	43 (34,4%)	31,9	16	47
Женщины	82 (65,6%)	29,4	18	62
КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА				
	Количество, n	Средний возраст, лет	min	max
Вся группа	125	30,4	16	62
Мужчины	43 (34,4%)	29,3	16	39
Женщины	82 (65,6%)	31,0	19	62

Соотношение мужчин и женщин в исследуемых группах составляет приблизительно 1 : 2, средний возраст существенно не различается. *В каждой группе – 42 пациента с хроническими вирусными гепатитами В или С (вне обострения).*

Отношение шансов

Шанс (группа случаев)	8,615
Шанс (группа контролей)	0,0684
Отношение шансов	126
Фактор ошибки	2,504
Нижний предел	50,3
Верхний предел	315,6

Полученное значение отношения шансов (126) и нижний предел 95% доверительного интервала (50,3-315,6) значительно превышают 1; это неопровержимо доказывает, что изучаемое явление действительно имеет место.