УДК 614.2 + 303.4

КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

А. М. Гржибовский[1-3], С. В. Иванов[4]

[1] Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия;
[2] Международная школа общественного здоровья, 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 когортных исследований 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 когортных исследований в литературе, а также достоинства и недостатки данного типа исследований. Настоящая статья призвана дать общие сведения о когортных исследованиях, и не заменяет прочтения специализированной литературы по клинической эпидемиологии.

Ключевые слова: принципы планирования исследований, когортные исследования, статистическая обработка, эпидемиология, дизайн исследования.

COHORT STUDIES IN HEALTH SCIENCES

A. M. Grjibovski[1-3], S. V. Ivanov[4]

[1] Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;
[2] International School of Public Health, 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 cohort 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 cohort studies using online calculators and Epi Info software. Examples of studies using cohort design from international peer-reviewed literature are also presented. This article provides general introduction to cohort studies and does not substitute specialized literature in clinical epidemiology.

Keywords: principles of research planning, cohort studies, statistical analysis, epidemiology, study design.

ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДАҒЫ КӨЛДЕНЕҢ КОГОРТТЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР

А. М. Гржибовский[1-3], С. В. Иванов[4]

[1] Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;
[2] Қоғамдық денсаулық Халықаралық мектебі, 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 когорттық 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 зерттеулерді пайдаланудың практикалық мысалдарын, сол сияқты осы зерттеу түрлері қасиеттері мен жетіспеушіліктерін келтіреді. Осы мақала көлденең зерттеулер туралы жалпы мәліметтер беруге бейімделген, және клиникалық эпидемиология бойынша мамандандырылған әдебиетті оқуды ауыстырмайды.

Негізгі сөздер: зерттеулерді жоспарлау принциптері, когорттық, статистикалық өңдеу, эпидемиология, зерттеу дизайны.

Библиографическая ссылка:

Гржибовский А. М., Иванов С. В. Когортные исследования в здравоохранении / / Наука и Здравоохранение. 2015. № 3. С. 5-16.

Grjibovski A. M., Ivanov S. V. Cohort studies in health sciences. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 5-16.

Гржибовский А. М., Иванов С. В. Денсаулық сақтаудағы когорттық зерттеулер / / Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 3. Б. 5-16.

Целью настоящей статьи является формирование у начинающего исследователя ключевых представлений о когортных исследованиях, области их применения в медицине, методологии проведения и корректном анализе полученных результатов.

Когортные исследования в научной и врачебной практике.

Когортные исследования относятся к категории обсервационных исследований, то есть исследователь собирает данные путем наблюдения событий в их естественном течении [12, 2, 3]. Когортные исследования также относятся к категории аналитических, то есть используются для выяснения причин, лежащих в основе изучаемого явления [3].

Слово «когорта» (лат. cohors, букв. «огороженное место») пришло к нам из Древнего Рима и в первичном понимании служило названием одного из тактических подразделений римской армии, структурную часть легиона, объединенную боевым строем и дисциплиной. В клинической эпидемиологии под когортой понимают группу лиц, изначально объединенную каким-либо общим признаком и наблюдаемую в течение определенного периода времени. Целью наблюдения когорты является отслеживание интересующих исследователя событий (например, развития заболеваний), которые появляются у включенных в когорту лиц с течением времени. Продолжительность наблюдения когорты значительно варьирует в зависимости от изучаемого заболевания, и может составлять как дни, так и годы и десятилетия. Таким образом, когортные исследования позволяют оценить частоту возникновения новых случаев заболевания в изучаемой генеральной совокупности (популяции). Основной областью применения когортных исследований является поиск причин и этиологических факторов заболеваний, а также прогностических факторов для исходов заболеваний. При этом направленный поиск причин развития заболеваний связан с тем, что именно в когортных исследованиях, в отличие от рассмотренных ранее поперечных (одномоментных) исследований, действие фактора риска и развитие заболевания четко разграничены по времени. Сначала действует фактор риска, и только потом развивается заболевание, то есть на момент начала исследования ни один из его участников не имеет изучаемого патологического состояния [12, 10, 3, 9].

В классическом когортном исследовании из генеральной совокупности (популяции) отбирают группу лиц (когорту), которую наблюдают в течение определенного времени. Часть когорты имеет изучаемый фактор риска, а часть – не имеет. С течением времени регистрируют появление новых случаев заболевания. Существуют также и сплошные когортные исследования, в ходе которых в когорту включают всех лиц из наблюдаемой популяции. Но обязательным условием по-прежнему является отсутствие изучаемого заболевания у всех включенных в когорту лиц на момент начала наблюдения [12, 10, 3, 9].

Основным показателем, который исследователь получает в результате завершенного когортного исследования, является частота новых случаев появления

заболевания в изучаемой группе (в более общем представлении – incidence, инцидентность, заболеваемость), которая рассчитывается для когорты следующим образом:

$$\text{Частота новых случаев заболевания в когорте} = \frac{\text{Число лиц в когорте, у которых в течение определенного времени развилось заболевание}}{\text{Численность когорты (при условии, что исходно данное заболевание в когорте не встречалось)}}$$

Частоту новых случаев для когорты также можно назвать риском развития заболевания в когорте (при условии, что когорта является закрытой, то есть за период наблюдения в когорту не включались новые лица).

В более общем, популяционном представлении, инцидентность представляет собой результат измерения частоты возникновения новых случаев заболевания в популяции риска, то есть среди тех лиц, у которых существует вероятность развития данного заболевания [12, 10]:

$$\text{Инцидентность (заболеваемость)} = \frac{\text{Число впервые выявленных случаев заболевания в популяции за год}}{\text{Среднегодовая численность популяции}} \times 10\,000$$

В качестве примера популяционной инцидентности можно продемонстрировать инцидентность (заболеваемость) гриппом населения г. Москва, которая в 2002 году составила 1075 новых случаев гриппа на 100 000 населения города. Эта же цифра, только выраженная в процентах (1075 / 100000 = 1,07%), показывает долю впервые заболевших гриппом в г. Москва в 2002 г. и, одновременно, показывает риск заболеть для каждого жителя города в 2002 г.

Когортные исследования требуют выделения понятия «популяции риска» – группы индивидуумов, включаемых в исследование свободными от изучаемого исхода (заболевания), но имеющие возможность его приобретения в течение периода наблюдения. С популяцией риска связано понятие общего периода риска – общего количества времени, проведенного всеми индивидуумами популяции риска свободными от изучаемого исхода и наблюдаемыми в целях исследования (измеряется в единицах «человек-время»).

Показатель инцидентности позволяет прогнозировать вероятность развития заболевания у лиц, находящихся в тех же условиях и подверженных тем же факторам риска, что и наблюдаемая когорта.

В клинической и научной практике показатели инцидентности используются для отслеживания динамики заболеваемости в популяции (эпидемиологический надзор) и для проведения аналитических исследований с целью выявления причин заболеваний.

Так как когортное исследование обычно продолжается в течение некоторого времени, можно также рассчитывать кумулятивную инцидентность («накопленную» частоту новых случаев) за период наблюдения, значение которой рассчитывается как отношение количества случаев заболевания, возникших («накопившихся») за определенный период времени, к численности когорты на момент начала наблюдения). Кумулятивная инцидентность (cumulative incidence) показывает риск появления новых случаев заболевания в популяции за изучаемый промежуток времени.

Наряду с инцидентностью и кумулятивной инцидентностью, одним из наиболее информативных показателей является плотность инцидентности (incidence density). Данный показатель позволяет соизмерить вклад каждого из наблюдаемых лиц и срок его наблюдения с учетом суммарного времени экспозиции факторов риска, добавленного всеми членами популяции риска. Плотность инцидентности рассчитывается по формуле:

$$\text{Плотность инцидентности} = \frac{\text{Число впервые выявленных случаев заболевания за определенный период времени}}{\text{Суммарное количество человеко-лет риска за определенный период времени}}$$

При клинической интерпретации плотности инцидентности следует учитывать следующий факт: если пациенты, наблюдаемые в течение длительного времени, сильно отличаются от тех пациентов, которые наблюдались короткое время, данный показатель может оказаться неточным («смещенным»).

Помимо вероятности возникновения заболеваний в популяции, когортные исследования позволяют также определить вероятность развития определенных исходов заболеваний, таких как наступление инвалидности, летального исхода или выздоровления. В этом случае когорта состоит не из здоровых лиц, а из пациентов с определенным заболеванием, которых наблюдают до момента наступления определенного исхода [12, 10].

Когортные исследования могут быть проспективными, когда когорта наблюдается с момента начала исследования и наблюдение продолжается в дальнейшем, и ретроспективными (историческими), когда исследователь по архивным и прочим документам анализирует группы в прошлом вплоть до настоящего времени (момента начала исследования). Существенным недостатком ретроспективных когортных исследований является то, что данные собираются на основании архивной медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт и др.), которые изначально не были адаптированы для данного исследования, и, как правило, не отражают в полном объеме важную для исследователя информацию о действии фактора риска, его интенсивности, сопутствующих факторах и т.д.

Одним из наиболее известных примеров когортного исследования является Фрамингемское исследование, целью которого было оценить влияние различных факторов на развитие ишемической болезни сердца (ИБС). Данное когортное исследование было начато в 1949 г. и продолжалось в течение 30 лет. В когорту вошли около 5 000 лиц, проживающих в небольшом городе недалеко от г. Бостона (США). В результате исследования была выявлена причинно-следственная связь между развитием ИБС и артериальной гипертонией, высоким уровнем холестерина, курением и рядом других факторов [15].

Другое известное проспективное когортное исследование было проведено в Великобритании в 60-70-е гг. XX века [16, 17]. Исследование включало 40 тыс. врачей, которых разделили на 4 группы: некурящие, курящие мало, курящие умеренно и курящие много. Исходами в данном исследовании считали общую смертность (то есть смерть от любой причины) и смертность в результате определенных заболеваний. Результаты исследования, опубликованные в 1964 году, впервые продемонстрировали существенное увеличение смертности курильщиков как от рака легкого, так и от других причин, а также дозозависимый неблагоприятный эффект курения. Неудивительно, что за эту уникальную научную работу, имеющую колоссальное практическое значение для общественного здравоохранения, королева Англии присвоила исследователям рыцарское звание.

Методология проведения когортных исследований

Дизайн классического проспективного когортного исследования представлен на рисунке 1.

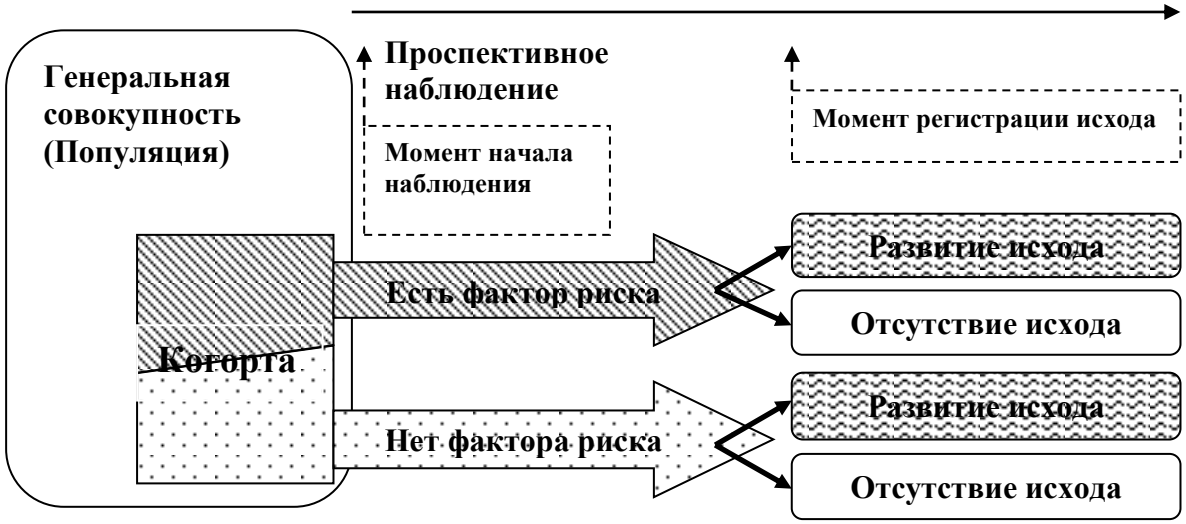


Рис. 1. Дизайн проспективного когортного исследования.

Как и любое аналитическое исследование, когортное исследование предполагает разделение наблюдаемой когорты на группы. Затем сравнивается частота развития заболевания (или иного исхода) у группы лиц, подверженных действию факторов риска («экспонированная» группа), с частотой развития заболеваний у группы лиц, которые не испытывают влияния изучаемого фактора («неэкспонированная» группа), причем обе данные группы вместе составляют наблюдаемую когорту. В основную группу должны входить здоровые лица, на которых воздействовал фактор риска, а в контрольную группу – здоровые лица, на которых данный фактор не воздействовал.

Так как в когортных исследованиях изучается влияние факторов риска на развитие заболеваний, необходима количественная оценка воздействия (эффекта) данного фактора. Для этого используются следующие основные параметры [12, 10, 9]:

1. Относительный риск (relative risk – RR). Данный показатель рассчитывается как отношение риска развития заболевания в «экспонированной» группе к риску развития заболевания в «неэкспонированной группе». Относительный риск демонстрирует, во сколько раз действие фактора риска увеличивает вероятность развития заболевания. Значение отношения рисков, равное 1, говорит о том, что фактор риска не оказывает влияние на развитие заболевания. Если относительный риск больше 1, то можно сделать вывод о том, что действие изучаемого фактора увеличивает риск развития заболевания, и чем больше значение относительного риска, тем выше вероятность его развития. Если относительный риск меньше 1, то фактор, наоборот, снижает вероятность развития заболевания. Следует различать относительный риск и отношение шансов (odds ratio – OR), которое достаточно часто выступает мерой эффекта в эпидемиологических исследованиях. В отличие от относительного риска, отношение шансов показывает, во сколько раз шансы наступления исхода при наличии изучаемого фактора выше шансов исхода при отсутствии данного фактора. Отношение шансов используется как главная мера эффекта воздействия фактора в исследованиях типа «случай-контроль», о которых мы тоже расскажем на страницах журнала.

2. Отношение плотностей инцидентности (incidence rate ratio). Данный показатель рассчитывается как отношение плотности инцидентности в «экспонированной» группе к плотности инцидентности в «неэкспонированной».

3. Добавочный риск (attributable risk – AR), который рассчитывается как разница между вероятностью развития заболевания в «экспонированной» и «неэкспонированной» группе. Данный показатель демонстрирует, какую заболеваемость создает действие данного фактора риска.

4. Доля добавочного риска (attributable risk fraction – AR%). Представляет собой добавочный риск в процентном виде.

5. Разница плотностей инцидентности (rate difference), которая рассчитывается как разница между плотностью инцидентности в «экспонированной» и «неэкспонированной» группе. По аналогии с добавочным риском, данный показатель демонстрирует, какую плотность инцидентности создает действие данного фактора риска.

Более подробно с вышеперечисленными мерами эффекта можно ознакомиться в различных руководствах по клинической эпидемиологии [12, 10].

Для использования данных показателей в отношении всей популяции можно рассчитать добавочный популяционный риск, который рассчитывается как произведение добавочного риска на распространенность фактора риска в популяции (позволяет оценить заболеваемость в популяции, связанную с распространением фактора риска), и добавочную долю популяционного риска, которая рассчитывается как отношение добавочного популяционного риска и общей заболеваемостью в популяции.

Как и любое эпидемиологическое исследование, когортное исследование имеет свои преимущества и недостатки, которые следует учитывать еще на этапе планирования и определения дизайна будущей научно-исследовательской работы, чтобы избежать в дальнейшем проблем с анализом и интерпретацией данных [12, 10].

Преимущества когортных исследований:

1. Возможность непосредственной оценки заболеваемости и относительного риска как показателя силы связи между фактором риска и заболеванием.

2. Четкая временная последовательность причины и следствия: развитие заболевания следует за воздействием фактора риска.

3. Возможность прогнозирования течения заболеваний (прогноз наступления инвалидности, летального исхода и проч.).

4. Возможность изучения редких факторов риска.

5. Относительно низкая вероятность систематической ошибки, поскольку заболевание на момент начала исследования в наблюдаемой когорте отсутствует.

Недостатки когортных исследований:

1. Большие затраты финансовых и прочих ресурсов на проведение длительного проспективного наблюдения.

2. Неизбежное уменьшение размера когорты с течением времени вследствие миграции, отказов от участия в исследовании, потери связи с субъектами и прочих причин, что может приводить к нехватке данных и, соответственно, снижать статистическую мощность исследования.

3. Невозможность изучения редких заболеваний, так как в этом случае потребуется слишком большие размеры когорты и длительный период наблюдения.

4. Возможность «смещения» результатов исследования, так как помимо изучаемого фактора, на заболеваемость могут действовать и другие изначально скрытые вмешивающиеся факторы (confounding factors), которые могут маскировать имеющиеся различия или создавать видимость различий там, где их нет. Стратегии устранения вмешивающихся факторов и систематических ошибок описаны в литературе по эпидемиологии [1, 3].

5. Результаты проспективных исследований могут долго оставаться неизвестными (на тот период, в течение которого длится наблюдение за когортой).

Алгоритм проведения и анализа результатов поперечного исследования

Для создания у начинающего исследователя представлений о непосредственном проведении данного вида исследований, рассмотрим гипотетическое когортное исследование, направленное на оценку заболеваемости артериальной гипертензией у мужчин и выявление связи между развитием артериальной гипертензии и курением. Гипотезой исследования является предположение о том, что курение увеличивает риск развития артериальной гипертензии у мужчин как минимум в 1,5 раза.

На начальном этапе планирования работы необходимо определить размер когорты, то есть количество человек, которые будут включены в исследование. Именно корректный расчет размера когорты позволит правильно оценить требуемые для проведения исследования ресурсы: следует учесть, что когортные исследования могут длиться годами, и каждый дополнительный участник исследования увеличивает финансовые, трудовые и прочие затраты на проведение исследования [12]. Часто на этапе расчета размеров выборки выясняется, что работа не может быть выполнена с использованием имеющихся у исследователя ресурсов и в запланированный срок: например, в тех случаях, когда для обнаружения действия фактора риска потребуется наблюдать сотни тысяч человек в течение многих лет или в случае изучения редких заболеваний.

Таким образом, именно достаточный размер когорты позволяет с заданной степенью вероятности обнаружить клинически важное и статистически значимое влияние фактора риска, если оно действительно существует [1, 4, 8, 11].

Для расчета размера когорты используются различные пакеты статистических программ. Воспользуемся для данного примера бесплатной программой «Epi Info™» (официальный сайт http://www.cdc.gov/epiinfo/). Установив программу, необходимо войти в раздел «StatCalc» - «Sample Size and Power» - «Cohort or cross-sectional» (рисунок 2).

Данный калькулятор требует ввода следующих данных:

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

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

– Соотношение размеров «неэкспонированной» и «экспонированной» групп в когорте «Ratio: Unexposed: Exposed». Из общедоступных статистических данных известно, что курят во многих республиках бывшего СССР около 60% мужчин. Таким образом, мы можем ожидать, что фактор

риска будет воздействовать на 60% численности популяции, а остальные 40% наблюдаемых лиц не будут подвержены влиянию фактора риска, поэтому в данном разделе для когорты можно указать значение, равное 40%/60%=0,67. Впрочем, чаще исследователи используют отношение 1 к 1.

– Частота исходов в «неэкспонированной» группе («% outcome in unexposed group»): ожидаемая частота исходов в группе, не подверженной действию фактора риска, оценивается на основании данных литературы и результатов эпидемиологических исследований. В данном случае укажем, что частота развития артериальной гипертензии в «неэкспонированной» (некурящей) группе составит 20%.

– Отношение рисков («Risk Ratio»): в данном исследовании мы ожидаем выявить увеличение вероятности развития артериальной гипертензии у курящих в 1,5 раза по сравнению с некурящими лицами.

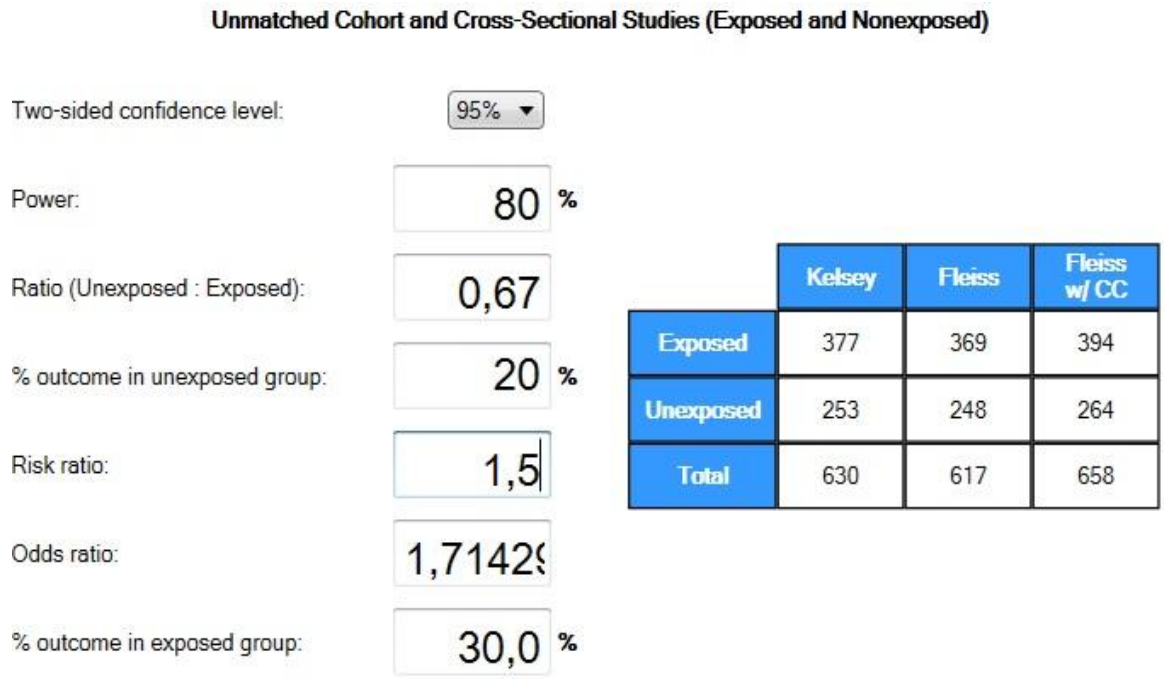


Рис. 2. Расчет размера когорты в программе «Epi Info™»

Ввода представленных данных достаточно для того, чтобы программа сама рассчитала остальные показатели. Размер «экспонированной» и «неэкспонированной» выборки программа рассчитывает по трем формулам – Kelsey J.L., Fleiss и Fleiss с поправкой на непрерывность.

Воспользуемся результатами расчета по методу Kelsey J.L. [20], на основании которых в когорту потребуется включить 630 человек. Следует учесть так называемый «отклик» – долю наблюдаемых лиц, которые будут участвовать в исследовании до момента окончания периода наблюдения. В исследовательской практике выбывание наблюдаемых лиц из исследования вследствие переезда в другой город, отказа от дальнейшего участия в исследовании и прочих причин, является обычным и достаточно распространенным явлением. Поэтому, если мы прогнозируем «отклик», равный 80%, потребуется увеличить выборку на 20%, и тогда окончательный размер когорты составит 630×120% ≈ 760 человек.

Допустим, что на момент окончания периода наблюдения за нашей когортой составил 650 человек, то есть «отклик» составил 86%. Результаты 5-летнего наблюдение за когортой представлены в четырехпольной таблице (таблица 1), которая является стандартным и удобным инструментом для анализа результатов эпидемиологических исследований [12, 10, 5, 14].

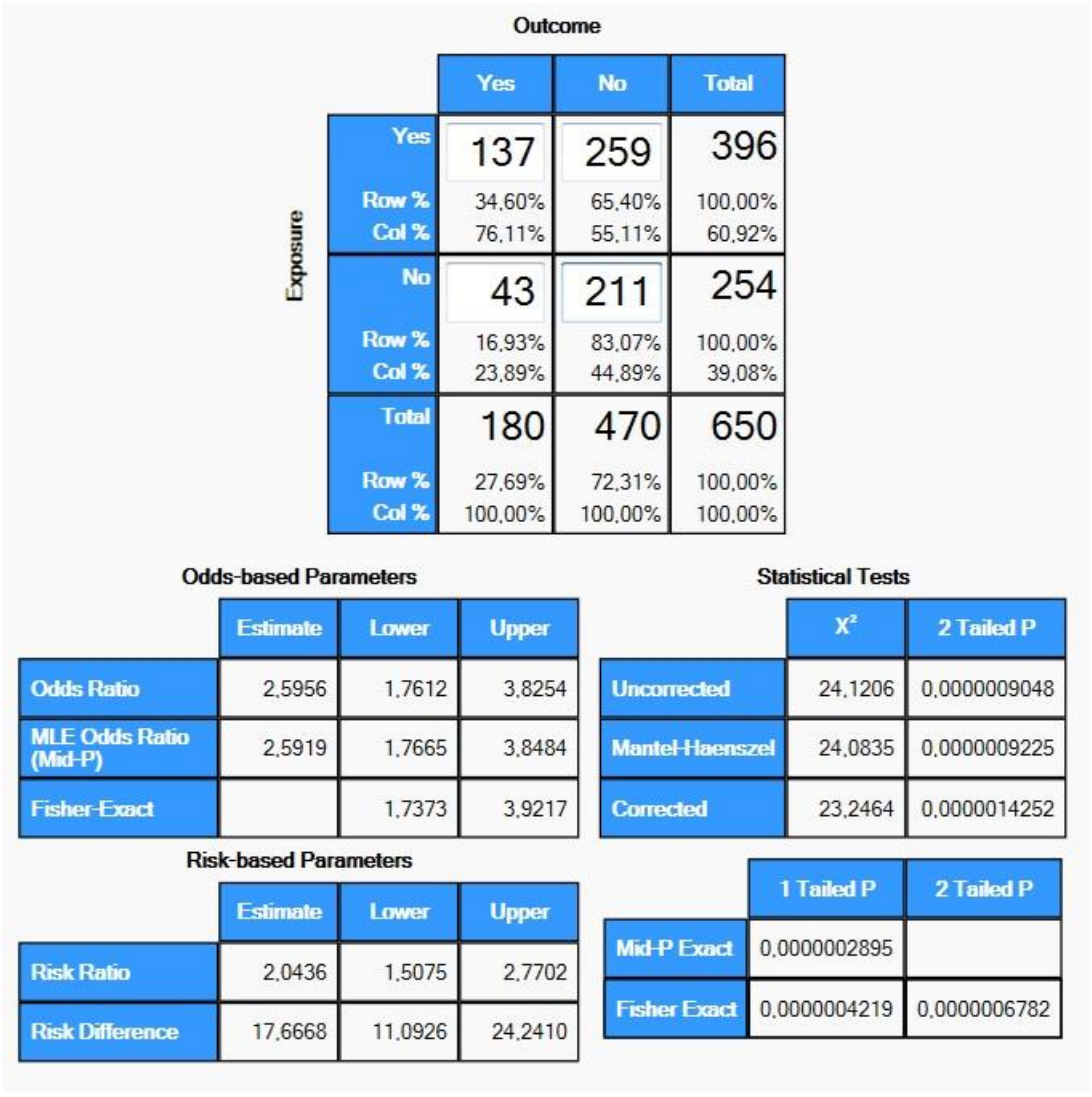
Таблица 1.

Частота новых случаев артериальной гипертензии у мужчин.

		Развитие артериальной гипертензии (исход)		
		Да	Нет	Всего
Курение (фактор)	Да	137	259	396
	Нет	43	211	254
	Всего	180	470	650

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 3, заполняем формы согласно таблице 1. Программа рассчитывает значение критерия χ^2, который в данном случае равен 24,12, и демонстрирует уровень статистической значимости, равный 0,0000009 («2 Tailed P»), или, как обычно указывается в результатах статистической обработки, $p<0,001$ [5, 14, 6]. Таким образом, выявлена статистически значимая связь между курением и развитием артериальной гипертензии.

В процессе интерпретации данных статистической обработки исследователь должен различать понятия статистической и клинической значимости, так как при больших размерах выборок даже незначительные и клинически неважные различия могут оказаться статистически значимыми.



Outcome

Exposure	Yes	No	Total
Yes	137	259	396
Row %	34,60%	65,40%	100,00%
Col %	76,11%	55,11%	60,92%
No	43	211	254
Row %	16,93%	83,07%	100,00%
Col %	23,89%	44,89%	39,08%
Total	180	470	650
Row %	27,69%	72,31%	100,00%
Col %	100,00%	100,00%	100,00%

Odds-based Parameters

	Estimate	Lower	Upper
Odds Ratio	2,5956	1,7612	3,8254
MLE Odds Ratio (Mid-P)	2,5919	1,7665	3,8484
Fisher-Exact		1,7373	3,9217

Risk-based Parameters

	Estimate	Lower	Upper
Risk Ratio	2,0436	1,5075	2,7702
Risk Difference	17,6668	11,0926	24,2410

Statistical Tests

	X^2	2 Tailed P
Uncorrected	24,1206	0,0000009048
Mantel-Haenszel	24,0835	0,0000009225
Corrected	23,2464	0,0000014252

	1 Tailed P	2 Tailed P
Mid-P Exact	0,0000002895	
Fisher Exact	0,0000004219	0,0000006782

Рис. 3. Расчет критерия χ^2 и относительного риска в программе «Epi Info™».

Рассчитаем следующие показатели, которые позволяют оценить эффект изучаемого фактора:

1. Относительный риск, который рассчитывается как отношение риска развития заболевания в «экспонированной» группе к риску развития заболевания в «неэкспонированной» группе. RR = 34,6% / 16,9% ≈ 2,0. Полученное значение относительного риска свидетельствует о том, что курение в 2 раза увеличивает вероятность (риск) развития артериальной гипертензии у мужчин. Программа «Epi Info™» также представляет значение относительного риска («Risk Ratio») и его 95% доверительный интервал (confidence interval – CI), нижняя и верхняя граница которого представлена в столбцах «Lower» и «Upper» соответственно. Подробная информация о доверительных интервалах и методах их расчета представлена в соответствующей литературе по биомедицинской статистике [7]. Таким образом, в результате проведенного когортного исследования обнаружено, что курение увеличивает риск развития артериальной гипертензии у мужчин в 2,0 раза (95% CI: 1,5-2,8).

2. Добавочный риск. Если кумулятивная инцидентность в «экспонированной» за данный период наблюдения составила 34,6%, а в «неэкспонированной» – 16,9%, то AR = 34,6% - 16,9% = 17,7%, то есть 17,7% новых случаев артериальной гипертензии за изучаемый период в группе мужчин были обусловлены курением.

Примеры когортных исследований в литературе

Примером сплошного когортного исследования может служить исследование, проведенное в г. Северодвинск (Россия) и посвященное влиянию социо-демографических факторов, образа жизни беременных женщин на развитие спонтанных преждевременных родов. Результаты данного исследования были опубликованы в британском журнале Public Health в 2005 г. [19].

В описанной в данном исследовании методологии наглядно продемонстрирован неизбежный процесс уменьшения размера наблюдаемой когорты по сравнению с изначальным (рисунок 4).



Рис. 4. Уменьшение размеров когорты в процессе наблюдения.

Подсчет разницы между изначальным (1599 человек) и окончательным размером когорты (1399 человек) показывает, что «отклик» в данном исследовании составил 90%.

По результатам данного исследования, преждевременные спонтанные роды наблюдались у 5,6% женщин, составлявших наблюдаемую когорту.

Рассчитаем на основании представленных в публикации данных относительный риск наступления преждевременных родов у курящих и некурящих беременных женщин (таблица 2).

Таблица 2.

Курение и спонтанные преждевременые роды.

		Преждевременные роды		
		Да	Нет	Всего
Курение	Да	13	123	136
	Нет	36	638	674
	Всего	49	761	810

Рассчитанное с помощью программы «Epi Info™» значение критерия χ^2, равное 3,54, не позволяет говорить о статистической значимости полученных результатов (p=0,06 при критическом уровне, равном 0,05), поэтому в данном случае формально мы не можем сделать вывод о связи между курением и риском возникновения преждевременных родов. Следует заметить, что программа демонстрирует значение относительного риска, равное 1,8, но рассчитанный 95% доверительный интервал (95% CI 0,98-3,28) для относительного риска включает значение 1,0, что не дает возможности отклонить нулевую гипотезу об отсутствии связи между фактором риска и исходом.

Примером ретроспективного (исторического) когортного исследования может служить научная работа, опубликованная в журнале Patient Safety in Surgery в 2014 году и посвященная поиску предикторов интраоперационной кровопотери в челюстно-лицевой хирургии [13]. В ходе исследования был проведен анализ медицинской документации 92 пациентов, которые были разделены на 4 группы в зависимости от объема хирургического вмешательства. Таким образом, операции различной степени травматичности в данном исследовании можно расценивать как факторы риска различной интенсивности, а значительную интраоперационную кровопотерю - исходом.

В результате исследования было обнаружено, что все четыре выделенные из когорты группы статистически не различаются по объему кровопотери, то есть объем операции не может служить определяющим фактором значительной интраоперационной кровопотери.

Примером другого ретроспективного когортного исследования, направленного на определение прогноза заболевания, может служить работа, опубликованная в журнале BMC Infectious Diseases в 2014 г. [21]. В данном исследовании проводился поиск предикторов смертности пациентов с сепсисом, вызванным *Acinetobacter spp*. В исследовании была проанализирована медицинская документация 131 пациента с сепсисом, вызванным *Acinetobacter spp*., из которых 65 (49,6%) умерли. В результате изучения различных прогностических факторов было обнаружено, что несвоевременная антибактериальная терапия повышает риск смертности пациентов с сепсисом, вызванным *Acinetobacter spp*. в 1,42 раза (95% CI 1,10-1,58).

Следующий пример – проспективное исследование, опубликованное в журнале Environmental Health Perspectives в 2014 году [18]. Целью данного исследования было оценить влияние долговременного воздействия кадмия на смертность от онкологических заболеваний. Наблюдаемую когорту составили американские индейцы из Аризоны, Оклахомы, Северной и Южной Дакоты, а срок наблюдения когорты составил 20 лет.

В результате исследования было обнаружено, что длительная экспозиция кадмия увеличивает риск смертности от онкологических заболеваний в 1,30 раза (95% CI 1,09-1,55), а смертность от рака легкого – в 2,27 раза (95% CI 1,58-3,27).

Когортные исследования являются мощным инструментом для изучения факторов риска многих заболеваний, однако их трудоемкость и значительная стоимость обусловили их редкое использование в странах СНГ. В следующем номере журнала мы познакомим читателей с исследованиями типа «случай-контроль», которые в русскоязычной научной литературе намного популярнее когортных исследований.

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. *Зайцев В. М., Аликбаева Л. А.* Медицинская статистика в амбулаторно-поликлинических учреждениях промышленных предприятий: учеб. пособие. СПб. : Изд-во СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2009. 416 с.

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

11. *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.

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

13. *Al-Sebaei.* Predictors of intra-operative blood loss and blood transfusion in orthognathic surgery: a retrospective cohort study in 92 patients // Patient Safety in Surgery. 2014. Vol. 8. P. 41.

14. *Cleopas T. J. et al.* Statistics Applied to Clinical Trials. 4th ed. Springer, 2009. 15

15. *Dawber T. R.* The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: M.A. Harvard University Press 1980; 45–56.

16. *Doll R., Hill A. B.* Risk factors in cancer pulmonary // Br. Med. J. 1964. Vol. 1. P. 1399-1410.

17. *Flethcher C., Peto R.* The natural history of chronic airflow obstruction // Br. Med. J. 1977. Vol. 1. P. 1645–1648.

18. *Garcia-Esquinas E. et al.* Cadmium Exposure and Cancer Mortality in a Prospective Cohort: The Strong Heart Study // Environmental Health Perspectives. 2014. Vol. 4. P. 363-370.

19. *Grjibovski A. M., Bygren L. O., Yngve A., Sjostrom M.* Large social disparities in spontaneous preterm birth rates in transitional Russia // Public Health. 2005. Vol. 119, P. 77–86.

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

21. *Shorr A. F., Zilberg M. D., Micek S. T., Koller M. H.* Predictors of hospital mortality among septic ICU patients with Acinetobacter spp. bacteremia: a cohort study // BMC Infectious Diseases. 2014. Vol. 14. P. 572.

References:

1. Banerzhi A. *Meditsinskaya statistika ponyatnyim yazykom: vvodnyi 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 sovremennoi, zhurnal'noi publikatsii po rezultatam 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. Grjibovski A. M. Analiz nominal'nykh dannykh (nezavisimye nablyudeniya) [Analysis of nominal data] // *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No. 6. PP. 58-68. [in Russian]

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

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

9. Zueva L. P, Yafaev R. H. *Epidemiologiya: uchebnik* [Epidemiology: the textbook]. SPb : OOO «Izdatelstvo Foliant», 2008. P. 752. [in Russian]

10. Zaitsev V. M., Alikbaeva L. A. *Meditsinskaya statistika v ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdeniyakh promyshlennykh predpriyatii* [Medical statistics in the outpatient clinics of industrial enterprises: textbook]. SPb. : Izd-vo SPbGMA im. I.I. Mechnikova, 2009. P. 416 [in Russian]

11. Filippenko N. G. *Metodicheskie osnovy provedeniya klinicheskikh issledovanii i statisticheskoi 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. : Izdatelstvo KGMU, 2010. P. 26. [in Russian]

12. Fletcher R. et al. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noi meditsiny* [Clinical epidemiology. Basics of the evidence-based medicine] / R. Fletchtr, C. Fletcher, E. Vagner. M.: Media Sphere, 1998. 352 p. [in Russian]

13. Al-Sebaei. Predictors of intra-operative blood loss and blood transfusion in orthognathic surgery: a retrospective cohort study in 92 patients. *Patient Safety in Surgery.* 2014. Vol. 8. P. 41.

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

15. Dawber T. R. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. *Cambridge: M.A. Harvard University Press.* 1980; 45–56.

16. Doll R., Hill A. B. Risk factors in cancer pulmonary. *Br. Med. J.* 1964. Vol. 1. P. 1399-1410.

17. Flethcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977. Vol. 1. P. 1645–1648.

18. Garcia-Esquinas E. et al. Cadmium Exposure and Cancer Mortality in a Prospective Cohort: The Strong Heart Study. *Environmental Health Perspectives*. 2014. Vol. 4. P. 363-370.

19. Grjibovski A. M., Bygren L. O., Yngve A., Sjostrom M. Large social disparities in spontaneous preterm birth rates in transitional Russia. *Public Health.* 2005. Vol. 119, P. 77–86.

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

21. Shorr A. F., Zilberg M. D., Micek S. T., Koller M.H. Predictors of hospital mortality among septic ICU patients with Acinetobacter spp. bacteremia: a cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2014. Vol. 14. P. 572.

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. Ясяви, г, Туркестан, Казахстан.

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

E-mail: Andrej.Grjibovski@gmail.com

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