МЕТОДОЛОГИЯ ОБСЕРВАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ:

достоверность и обобщаемость результатов

Климова Т.М.

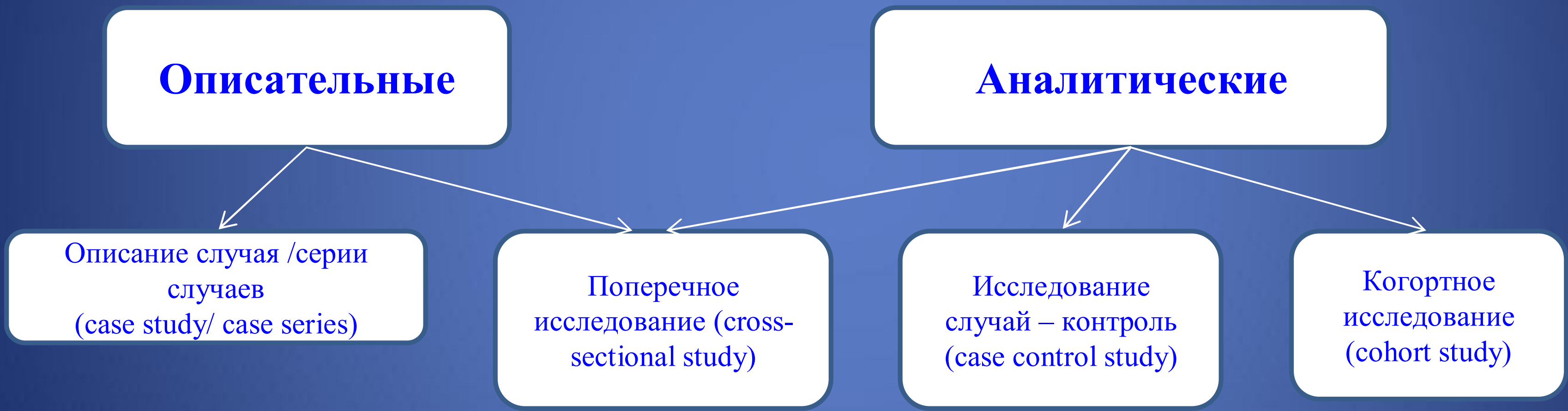
НИИ здоровья Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, г. Якутск

Ереван, 18-21 октября 2012 г.

Классификация исследований

- По отношению к гипотезе
  - ***поисковые*** *(exploratory study, англ.)*
  - ***проверяющие*** *(confirmatory studies, англ.)*
- По позиции исследователя
  - ***наблюдательные*** *(observational study, англ.)*
  - ***экспериментальные*** *(experimental study, англ.)*
- По цели исследования
  - ***описательные*** (descriptive study, англ.)
  - ***аналитические*** *(analytical study, англ.)*
- По времени наблюдения
  - ***поперечные*** *(cross-sectional study, англ.)*
  - ***продольные*** *(longitudinal study, англ.)*
    - ***Проспективные*** *(prospective study, англ.)*
    - ***Ретроспективные*** *(retrospective study, англ.)*

Обсервационные исследования
(observational study)



Свойства измерения

Правильность (accuracy) — соответствие результата измерения истинному значению.

Точность (precision) — свойство быть строго определенным посредством точных деталей.

Надежность (reliability) - повторение измерения или опыта дает один и тот же результат, в том числе и в разных условиях измерения.

Достоверность (validity) - соответствие результатов измерения тому, что предполагается измерить (отсутствие смещения).

Достоверность и обобщаемость исследования

- ***Достоверность (internal validity) исследования*** определяется тем, в какой мере полученные результаты справедливы в отношении данной выборки.

- ***Обобщаемость (external validity / generalizability) исследования***- определяется тем, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам.

Флетчер Р. и соавт., 1998, с. 24.

Что влияет на достоверность исследования?

- *Дизайн*: соответствие структуры целям исследования.
- *Размер выборки*: уменьшение случайных ошибок, точность оценки.
- *Способ формирования выборки:* контроль ошибки отбора.
- *Надежность методов измерения*: устранение или минимизация систематических ошибок.
- *Методы статистической обработки данных*: использование корректных методов (учет случайных ошибок, вмешивающихся факторов)

Степень достоверности исследования определяется наличием и выраженностью систематических и случайных ошибок.

Что влияет на обобщаемость исследования?

- правильный выбор популяции;
- способ формирования выборки (репрезентативность выборки по отношению к генеральной популяции);
- критерии включения/ исключения;
- достоверность исследования.

Как повысить обобщаемость исследования?

Проведение других исследований в других условиях.

Многоцентровые исследования.

Источники и компоненты вариабельности

Метод измерения:

Аналитическая вариабельность

Инструмент - неточность приборов, доза реактивов и др.

Наблюдатель - неточность работы лаборантов.

Метод контроля: выполнение повторных измерений и усреднение результата, обучение персонала стандартным методам.

Биологические:

Внутрииндивидуальная вариабельность — колебания измеряемой величины у отдельных людей в разное время и в разных условиях.

Метод контроля: измерение в стандартизованных условиях, учет сопутствующих факторов при анализе.

Межиндивидуальная вариабельность — это различия измеряемой величины между отдельными людьми.

Метод контроля: подбор более однородной группы, измерение в стандартных условиях, коррекция известных межиндивидуальных различий.

Правильная организация исследования состоит в том, чтобы сделать изучаемый компонент вариабельности максимальным, а другие слагаемые общей вариабельности свести к минимуму.

Власов В.В., 2005

Систематическая и случайная ошибки

систематическое (неслучайное), однонаправленное отклонение результатов от истинных значений

отклонение результата отдельного наблюдения (измерения) от его истинного значения, обусловленное исключительно случайностью

Систематическая ошибка

(смещение, bias)

- Величина не зависит от объема выборки.
- Вероятность систематической ошибки существует при любых наблюдениях и на любом этапе исследования.
- Систематическая ошибка может создать видимость различий, когда в действительности их нет, либо скрыть различия, которые на самом деле существуют.
- Может быть минимизирована на этапе планирования и учтена на этапе анализа результатов исследования.

Случайная ошибка

(разброс, вариабельность)

- Одинаковая вероятность завышенной или заниженной оценки.
- Величина зависит от объема выборки.
- Случайные ошибки можно минимизировать, но нельзя полностью исключить.
- Может быть оценена и учтена на этапе анализа результатов.

Разновидности систематических ошибок

- Ошибка выборки
- Ошибка измерения
- Ошибки дизайна и анализа
- Ошибки, обусловленные вмешивающимися факторами
- и др.

Вмешивающиеся факторы

Результаты исследования могут быть искажены вследствие воздействия многих дополнительных факторов (причин).

- *Вмешивающиеся факторы (confounding factor)* - факторы, связанные с известным исследуемым фактором, и некоторым образом влияющие на результат (исход). Влияние вмешивающихся факторов приводит к возникновению систематической ошибки (confounding bias).

- Например *известно, что мужчины чаще, чем женщины болеют ИБС. Однако это может быть связано не с исследуемым фактором (пол), а с тем, что допустим, мужчины чаще курят, больше подвергаются стрессам, потребляют больше пищи, богатой холестерином*

Флетчер Р. и др., 1998

- Вмешивающиеся факторы могут как ослаблять, так и усиливать изучаемую закономерность. Правильно спланированное исследование позволяет устранить влияние вмешивающихся факторов или скорректировать их.

Сплошные и выборочные исследования

- Сплошным называется такое наблюдение, при котором изучаются все единицы наблюдения объекта исследования (*генеральная совокупность)*.
- Выборочное наблюдение - вид несплошного наблюдения, при котором отбор подлежащих обследованию единиц наблюдения осуществляется из генеральной совокупности случайно. Случайность отбора единиц наблюдения из генеральной совокупности (рандомизированный отбор) обеспечивает репрезентативность выборки, то есть способность правильно свойства генеральной совокупности.

Вероятностный отбор —методология отбора, согласно которой каждая единица совокупности (человек, домашнее хозяйство и т. д.) имеет известную (не равную нулю) вероятность включения в выборку.

Вероятностная выборка (*probability sampling*)

- **Случайная выборка** (простой случайный отбор, *simple random sampling*)

Такая выборка предполагает однородность генеральной совокупности, одинаковую вероятность доступности всех элементов, наличие полного списка всех элементов. При отборе элементов, как правило, используется таблица случайных чисел.

- **Механическая выборка** (систематическая, *systematic random sampling*)

Разновидность случайной выборки, упорядоченная по какому-либо признаку (алфавитный порядок, номер телефона, дата рождения и т.д.). Первый элемент отбирается случайно, затем, с шагом ‘n’ отбирается каждый ‘k’-ый элемент. Размер генеральной совокупности, при этом – N=n*k

- **Стратифицированная выборка** (районированная, *stratified random sampling*)

Применяется в случае неоднородности генеральной совокупности. Генеральная совокупность разбивается на группы (страты). В каждой страте отбор осуществляется случайным или механическим образом.

- **Кластерная выборка** (серийная или гнездовая, *cluster random sampling*)

При серийной выборке единицами отбора выступают не сами объекты, а группы (кластеры или гнёзда). Группы отбираются случайным образом. Объекты внутри групп обследуются сплошняком.

Невероятностная выборка (*nonprobability sampling*)

Отбор в такой выборке осуществляется не по принципам случайности, а по субъективным критериям – доступности, типичности, равного представительства и т.д..

- **Стихийная выборка** (удобная, *haphazard or convenience sampling)*

Опрашиваются наиболее доступные респонденты. Размер и состав стихийных выборок заранее не известен, и определяется только одним параметром – активностью респондентов.

- **Направленная выборка** (*purposive sampling*)

- Квотная выборка (*quota sampling*)

Изначально выделяется некоторое количество групп объектов (например, мужчины в возрасте 20-30 лет, 31-45 лет и 46-60 лет). Количество объектов, которые должны попасть в каждую из групп, задается, чаще всего, либо пропорционально заранее известной доле группы в генеральной совокупности, либо одинаковым для каждой группы. Внутри групп объекты отбираются произвольно.

- Метод снежного кома (*snowball sampling*)

У каждого респондента, начиная с первого, просятся контакты его друзей, коллег, знакомых, которые подходили бы под условия отбора и могли бы принять участие в исследовании. Таким образом, за исключением первого шага, выборка формируется с участием самих объектов исследования. Метод часто применяется, когда необходимо найти и опросить труднодоступные группы респондентов (например, респондентов, имеющих высокий доход и т.д.)

- Выборка типичных случаев (*modal instance sampling*)

Отбираются единицы генеральной совокупности, обладающие средним (типичным) значением признака. При этом возникает проблема выбора признака и определения его типичного значения.

- Выборка по экспертной оценке (*expert sampling)*

При отборе элементов выборки полагаются мнение "экспертов".

Почему размер выборки важен для исследователя?

- В исследованиях, направленных на оценку распространенности какой-либо характеристики в популяции, расчет размера выборки необходим для того, чтобы полученные оценки имели желаемую степень точности.
- В исследованиях, направленных на выявление эффекта (например, различия в эффективности двух методов лечения, относительный риск заболевания при наличии или отсутствии фактора риска), достаточный размер выборки обеспечивает возможность обнаружения клинически или биологически значимого эффекта, если он действительно существует, с высокой степенью вероятности. При недостаточных размерах выборки есть опасность не обнаружить данный эффект или доказать, что он не является следствием случайности.
- Размер выборки, необоснованно превышающий необходимый, не увеличивает существенно точность оценок, требует больших финансовых и трудовых затрат, привлечения дополнительных участников.

Практический подход к определению размера выборки

Размер выборки должен быть увеличен, если:

- результаты исследования являются весьма критическими. По мере увеличения размера выборки, ширина доверительного интервала уменьшается.

- есть высокая вероятность того, что результаты, полученные от различных респондентов, будут иметь значительные различия (*неоднородность населения)*.

- предполагается анализ нескольких подгрупп (для обеспечения достаточного количества наблюдений в каждой подгруппе).

Что надо знать чтоб определить размер выборки?

1. Структуру исследования
2. Допустимую вероятность ошибки 1 типа.

Ошибка I типа *(type I errors) — вероятность ошибочного отвержения нулевой гипотезы. Вероятность ошибки первого типа при проверке статистических гипотез называют уровнем значимости. Размер выборки обратно пропорционален вероятности ошибки 1 типа.*

Допустимый критический уровень альфа-риска исследователь устанавливает произвольно (0,05; 0, 01; 0,001).

Что надо знать чтоб определить размер выборки? (продолжение)

3. Допустимую вероятность ошибки 2 типа

Ошибка 2 типа (*type II errors) — вероятность ошибочного принятия нулевой гипотезы. Ошибка типа II часто бывает связана с небольшим размером выборки. Точная вероятность ошибки второго рода, как правило, неизвестна. Допустимый уровень бета-риска исследователь устанавливает произвольно (10, 20% и т.д.).*

Мощность исследования, статистическая чувствительность (1-β) —способность исследования выявлять различия между группами участников, зависимости между признаками и другие закономерности. Чувствительность зависит от размера выборки и структуры исследования.

Что надо знать чтоб определить размер выборки? (продолжение)

4. Предполагаемый размер эффекта / ожидаемую распространенность заболевания/фактора.

Размер эффекта — наименьшая разница, которая была бы клинически или биологически значимой. При увеличении размера эффекта ошибка II типа уменьшается. Для обнаружения минимальных различий необходим больший объем выборки.

5. Вариабельность результата измерений

Чем больше стандартное отклонение, тем больший размер выборки требуется.

Статистическая и клиническая значимость

Статистически значимое различие не означает ее клинической значимости. Клинически значимо то, что может иметь значение в клинической практике.

Даже небольшие различия могут иметь высокую статистическую значимость при изучении выборки большого размера. А существенные различия в эффектах могут иметь небольшую статистическую значимость при малом числе наблюдений.

Что такое критерии включения/ исключения

- Критерии включения— характеристики которые должны присутствовать у участников исследования. Позволяют определить круг субъектов, включаемых в исследование.

- Критерии исключения — условия, в соответствии с которыми случаи выводятся из исследования для обеспечения однородности групп и достоверности клинического исследования.

Описание случая, серии случаев

Цель	Простое описание интересных особенностей группы пациентов или отдельного клинического случая. Задача: поставить проблему
Характеристика	1.Отсутствие контрольной группы. 2. Кратковременность наблюдения.
Преимущества	1.Оперативность представления информации. 2.Минимальная затратность, простая процедура сбора данных, кратковременность. 3.Может быть первым шагом на пути выдвижения гипотезы о патогенезе, риске, прогнозе и лечении.
Недостатки	1.Отсутствие контрольной группы. 2. Высокая вероятность систематических и случайных ошибок. 3. Влияние дополнительных (вмешивающихся) факторов на течение и исход заболевания, что затрудняет интерпретацию исследования. 4. Ограниченная возможность обобщения результатов.

Поперечное исследование

Поперечное (одномоментное) исследование

Цель	Оценка распространенности заболевания в определенный момент времени или ассоциации между заболеванием и воздействием какого-либо фактора (ов) риска (прогностическим фактором и исходом).
Характеристика	1. Одновременный сбор информации о заболевании и факторах риска.
Преимущества	1. Кратковременность, относительно низкая затратность. 2. Обеспечивает большой объем данных. 3. Оптимально подходят для определения неизменяющихся факторов риска (например, группы крови или генотипа). 4. Полезны для принятия решения о диагнозе и лечении, для оценки потребности населения в медицинской помощи и распределения ресурсов здравоохранения между регионами и группами населения. 5. Помогают при поиске наиболее эффективных и целесообразных путей решения специфических проблем у конкретного пациента. 6. Возможность отслеживать тенденции динамики изучаемых параметров для организации профилактических и лечебных мероприятий (при проведении на регулярной основе среди новых
Недостатки	1. Один момент во времени. Неопределенность последовательности событий во времени. 2. Невозможно четко установить причинно-следственную связь (влияние многих других факторов). 3. Наличие пациентов с неизвестными характеристиками среди невключенных в исследование. 5. Избыточное представительство случаев с большой продолжительностью заболевания. 6. Недостаточное представительство случаев с короткой продолжительностью заболевания (леггкие случаи» – латентное течение/выздоровление/ремиссия; «тяжелые случаи» – смертность) .

Шаги для определения размера выборки для исследования распространенности

- Определить основные переменные исследования
- Определить тип оценки (%, среднее или др.)
- Определить ожидаемую частоту интересующего фактора/заболевания (данные пилотного исследования, литературы, мнение эксперта)
- Принять решение о допустимой вероятности ошибки 1 рода.
- Принять решение о допустимой вероятности ошибки 2 рода

Расчет объема выборки для исследований распространенности

$$n=\frac{Z^2\times P(1-P)}{d^2}$$

Cochran's sample size formula(1977)

Z —для доверительной вероятности 95% =1,96; 99%—2,58 (для популяции численностью 100 и более).
P—ожидаемая распространенность, если 30%, то P=0,3
d—точность, если 5%, то d=0,05

Table 3. Multipliers for conventional values of alpha and beta

Multipliers for conventional values of alpha	
Alpha	Multiplier
0.05	1.96
0.01	2.58
Multipliers for conventional values of beta	
Beta	Multiplier
0.20	0.842
0.10	1.28
0.05	1.64
0.01	2.33

Пример

Если в пилотном исследовании было показано, что распространенность АГ составляет 33% для населения 20-69 лет, то при использовании вышеприведенной формулы, минимальный необходимый размер выборки (n) равен 340 единицам.

Если распространенность равна:

20% n=246

50% n=384

55% n=380

60% n=369

70% n=323

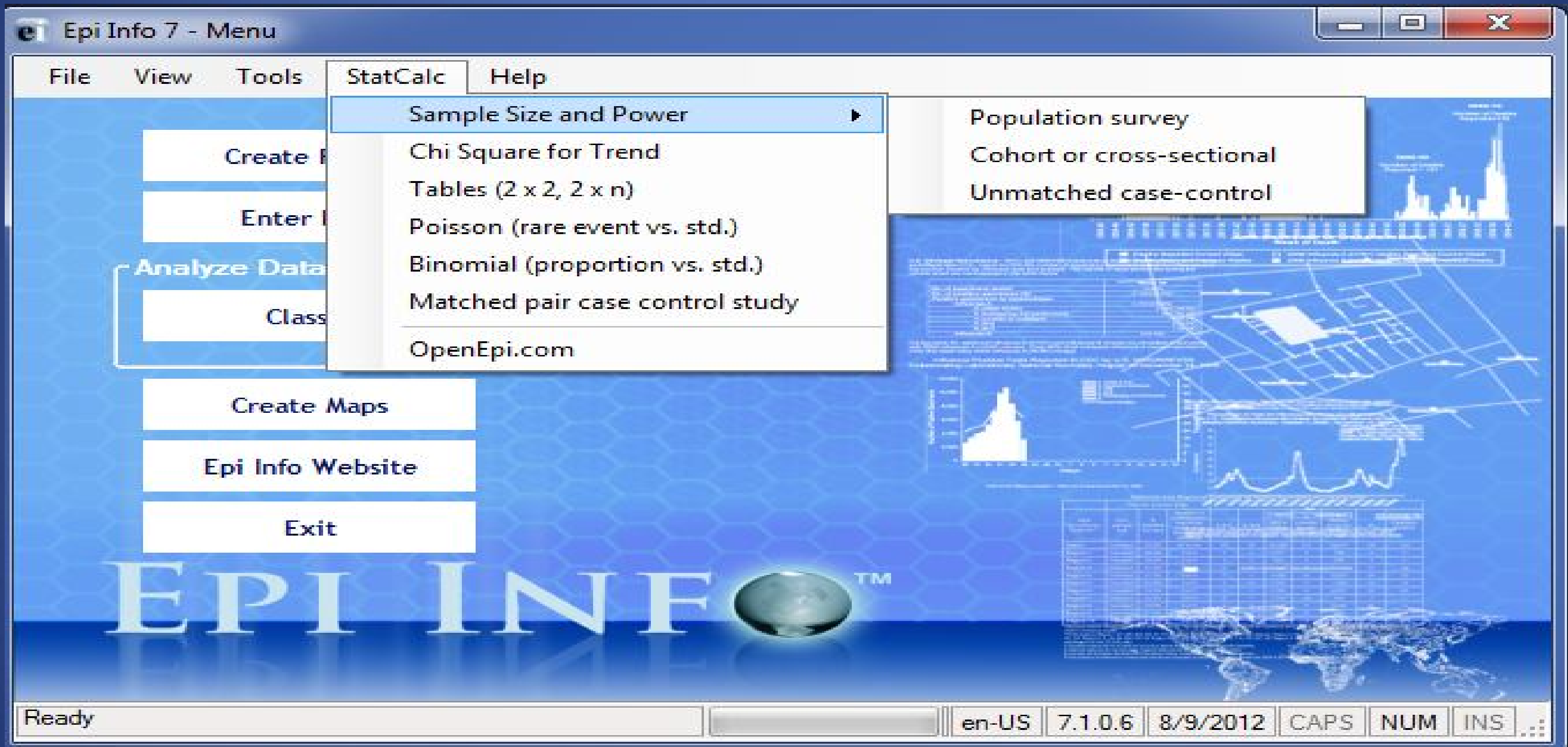
Если рассчитанный размер выборки больше 5% изучаемой популяции, то в формулу вводится поправка.

$$n = \frac{NZ^2 \times P(1-P)}{d^2(N-1) + Z^2P(1-P)}$$

Где n- минимальный объем выборки; N— размер генеральной совокупности;
Z —для доверительной вероятности 95% =1,96; 99%—2,58 (для популяции численностью 100 и более).
P—ожидаемая распространенность, если 33%, то P=0,33
d—точность, если 5%, то d=0,05

Например, для распространенности 33% рассчитан необходимый размер выборки n=340. Если генеральная совокупность (N) равна 1785 единицам, то 5% из нее составит 89. Так как 340 больше, чем 5% от 1785, то с учетом поправки необходимо обследовать 286 единиц.

Калькуляторы для расчета размера выборки



http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/7/index.htm

Expand All | Collapse

- Home
- Info and Help
- Language/Options/Setti
- Calculator
- Counts
  - Std.Mort.Ratio
  - Proportion
  - Two by Two Table
  - Dose-Response
  - R by C Table
  - Matched Case Contr
  - Screening
- Person Time
  - 1 Rate
  - Compare 2 Rates
- Continuous Variables
  - Mean CI
  - Median/%ile CI
  - t test
  - ANOVA
- Sample Size
  - Proportion
  - Unmatched CC
  - Cohort/RCT
  - Mean Difference
- Power
  - Unmatched CC
  - Cohort
  - Clinical Trial
  - X-Sectional
  - Mean Difference
- Random numbers
- Download OpenEpi
- Searches
  - Google--Internet
  - PubMed--MEDLARS
- Net Links
  - Active Epi CD/Text
  - Lots of Stat Pages
  - Epi Info at CDC
  - OpenEpi Prototypes

javascript: d.o(27); ercourse

OpenEpi

Version 2.3.1

Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health

Now in English, French, Spanish, and Italian

Updated 2011/23/06

OpenEpi provides statistics for counts and measurements in descriptive and analytic studies, stratified analysis with exact confidence limits, matched pair and person-time analysis, sample size and power calculations, random numbers, sensitivity, specificity and other evaluation statistics, R x C tables, chi-square for dose-response, and links to other useful sites.

OpenEpi is free and **open source** software for epidemiologic statistics. It can be run from a web server or downloaded and run without a web connection. A server is not required. The programs are written in JavaScript and HTML, and should be compatible with recent Linux, Mac, and PC browsers, regardless of operating system. (If you are seeing this, your browser settings are allowing JavaScript.) A new tabbed interface avoids popup windows except for help files.

Test results are provided for each module so that you can judge reliability, although it is always a good idea to check important results with software from more than one source. Links to hundreds of Internet calculators are provided.

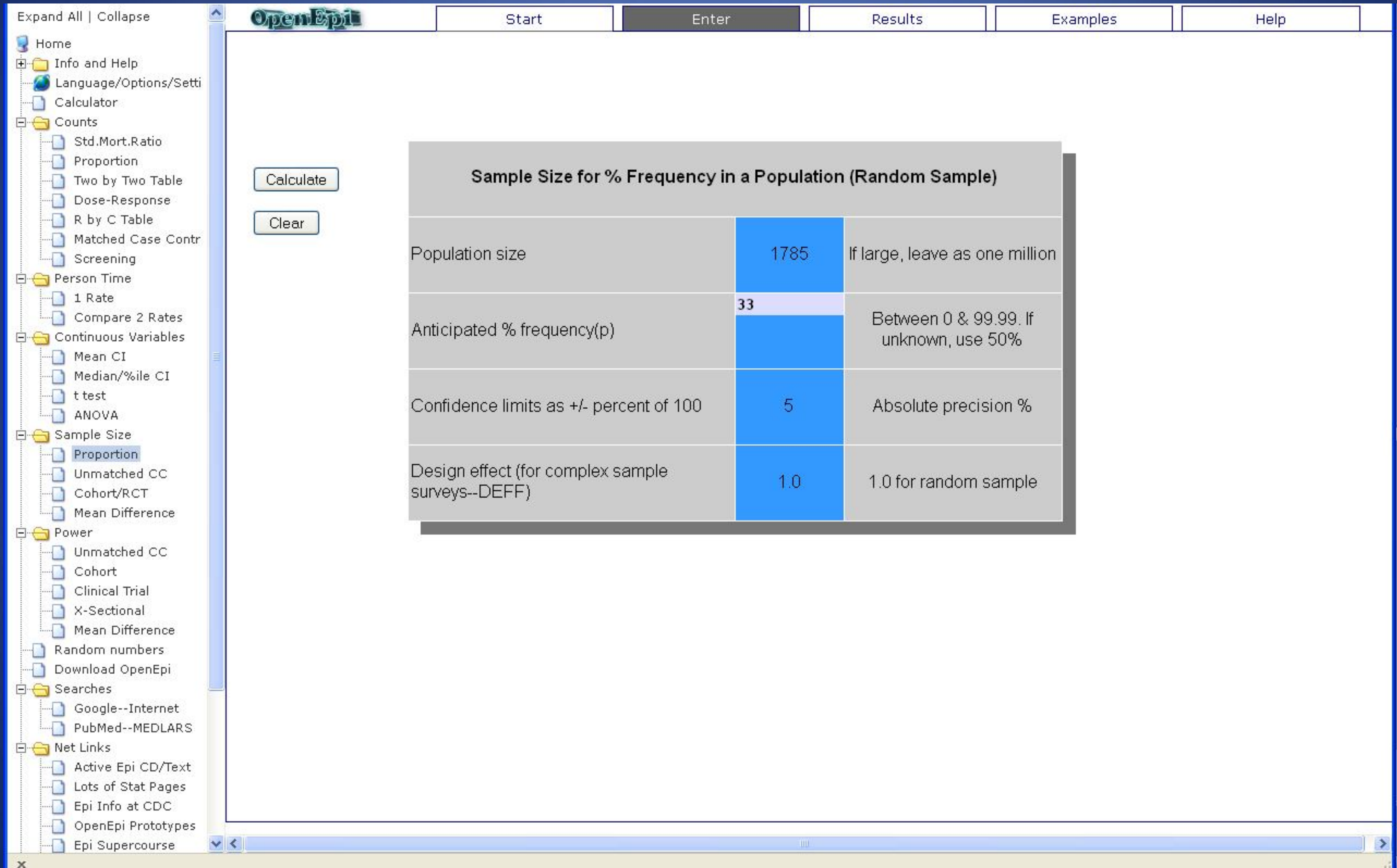
The programs have an open source license and can be downloaded, distributed, or translated. Some of the components from other sources have licensing statements in the source code files. Licenses referred to are available in full text at OpenSource.org/licenses. OpenEpi development was supported in part by a grant from the Bill and Melinda Gates Foundation to Emory University, Rollins School of Public Health.

A toolkit for creating new modules and for translation is included. Please let us know if you would like to collaborate in this way. Suggestions, comments, and expressions of interest in contributing to this effort should be sent by email to: andy.dean@gmail.com, cdckms@sph.emory.edu, and msoe@sph.emory.edu

Suggested citation: **Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version 2.3.1. www.OpenEpi.com, updated 2011/23/06, accessed 2012/10/15.**

http://openepi.com

Пример расчета



Результат расчета

Expand All | Collapse

- Home
- Info and Help
- Language/Options/Setti
- Calculator
- Counts
  - Std.Mort.Ratio
  - Proportion
  - Two by Two Table
  - Dose-Response
  - R by C Table
  - Matched Case Contr
  - Screening
- Person Time
  - 1 Rate
  - Compare 2 Rates
- Continuous Variables
  - Mean CI
  - Median/%ile CI
  - t test
  - ANOVA
- Sample Size
  - Proportion
  - Unmatched CC
  - Cohort/RCT
  - Mean Difference
- Power
  - Unmatched CC
  - Cohort
  - Clinical Trial
  - X-Sectional
  - Mean Difference
- Random numbers
- Download OpenEpi
- Searches
  - Google--Internet
  - PubMed--MEDLARS
- Net Links
  - Active Epi CD/Text
  - Lots of Stat Pages
  - Epi Info at CDC
  - OpenEpi Prototypes
  - Epi Supercourse

OpenEpi | Start | Enter | Results | Examples | Help

Sample Size for Frequency in a Population

Population size(for finite population correction factor or fpc)(*N*):	1785
Hypothesized % frequency of outcome factor in the population (*p*):	33%+/-5
Confidence limits as % of 100(absolute +/- %)(*d*):	5%
Design effect (for cluster surveys-*DEFF*):	1

Sample Size(*n*) for Various Confidence Levels

ConfidenceLevel(%)	Sample Size
95%	286
80%	135
90%	212
97%	338
99%	442
99.9%	624
99.99%	766

Equation

Sample size n = $[DEFF^*Np(1\text{-}p)]/\ [(d^2/Z^2_{1\text{-}\alpha/2}{}^*(N\text{-}1)+p^*(1\text{-}p)]$

Results from OpenEpi, Version 2, open source calculator--SSPropor

http://openepi.com/OE2.3/SampleSize/SSPropor.htm

Source file last modified on 09/21/2010 12:10:35

Print from the browser, or select all or part of the text and then copy and paste to other programs.

Many browsers have an optional setting to print background colors.

Окончательный размер выборки

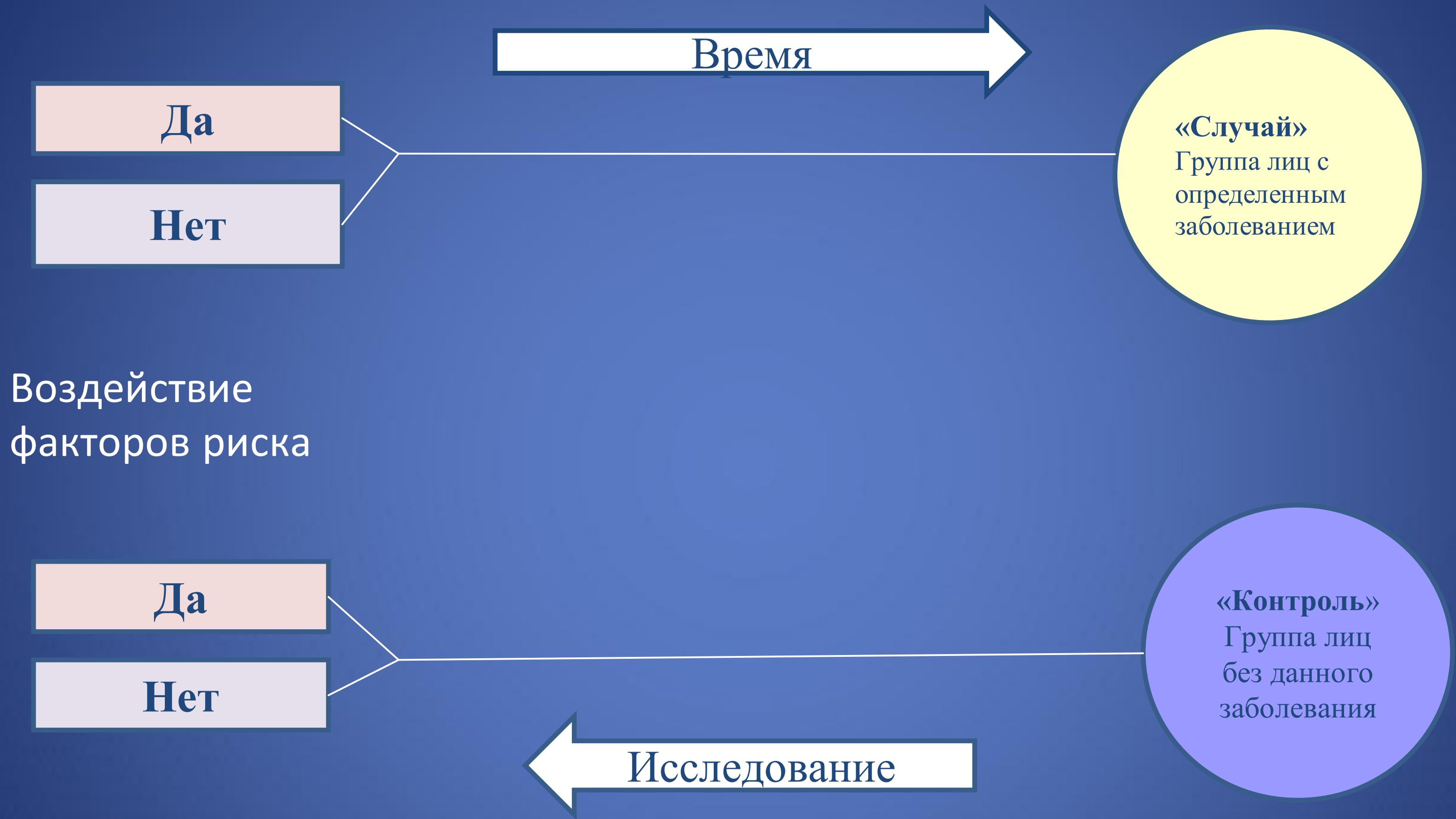
Необходимо также учесть планируемый отклик. Например, если ожидаемый отклик 80%, то необходимый окончательный размер выборки составит 358 человек.

Ошибки в исследованиях распространенности

Вид	Возможные варианты
Ошибка отбора	1. Неправильный выбор популяции. 2. Не рассчитан необходимый размер выборки. 3. Ошибки при формировании выборки.
Ошибки наблюдения	1. Не приняты меры по стандартизации методов сбора информации. 2. Не установлены четкие критерии оценки изучаемых заболеваний/состояний.
Другие виды ошибок	1. Не учтены вмешивающиеся факторы. 2. Низкий отклик. 3. Ошибки при вводе, кодировке данных. 4. Некорректные методы статистического анализа. 5. Влияние случайности. 6. Включение «старых» случаев

Исследование случай-контроль

Исследование случай-контроль



Отличие от когортных исследований: к моменту исследования все изучаемые исходы уже наступили! Относительный риск нельзя измерить непосредственно, только через отношение шансов.

Исследование случай-контроль

Цель	Оценить ассоциацию между воздействием какого-либо фактора(ов) в анамнезе с текущим статусом наличие/отсутствие заболевания (причинно-следственную связь)
Характеристика	1.Наличие контрольной группы. 2. Наличие или отсутствие заболевания служит маркером присвоения статуса “случай” или “контроль”, соответственно. 3. Сравнивают наличие факторов риска в «случаях» и «контролях» 4. Иногда подбирают группы сходного пола и возраста с целью исключения влияния этих демографических показателей на исследуемую ассоциацию.
Преимущества	1.Простота, относительная дешевизна. Быстрота получения ответа. 2. Возможность проведения сравнения вне зависимости от распространенности. 3. Возможность исследовать большой спектр факторов риска. 2. Подходит для выяснения причинно-следственной связи (этиологии), оценки качества медицинской помощи. 3. Хорошо подходит для изучения редких **заболеваний.** 4. Позволяют рассчитать показатель риска (отношение шансов). 5. Нет потерь в результате выбывания из исследования.
Недостатки	1. Вероятность систематических ошибок исследования (ошибки памяти). 2. Невозможно четко установить причинно-следственную связь (влияние многих других факторов). Если начало болезни предшествовало влиянию ФР, то причинность установить невозможно. 3. Невозможно установить первичную заболеваемость и распространенность заболевания в популяции. 4. Сложно подобрать контрольную группу. 5. Для изучения воздействия редких **факторов** требуется очень большая группа

Отбор случаев

1. Четкое определение «случая». Идентификация «случаев».

2. Правильный выбор совокупности, из которых отбираются случаи.

Например, случаи идентифицированные только по данным госпитализации, могут быть не представительными, так как факт госпитализации может быть связан не только с наличием и тяжестью заболевания, но и с социальным классом и другими характеристиками.

В исследование включаются или все вновь выявляемые случаи изучаемого заболевания или случайная выборка из них.

3. Желательно использовать новые случаи с точно установленным диагнозом. *Причина: при длительно текущем заболевании возможны сложности с воспоминанием о факте воздействия.*

Отбор контроля

Контрольная группа в исследовании случай-контроль должна отражать распределение экспозиции в исследуемой группе населения. Контроли должны удовлетворять двум основным требованиям:

- Их подверженность воздействию факторов риска и третьих переменных должна быть репрезентативной для популяции риска, то есть, тех пациентов, у которых нет исследуемого заболевания, но которые могли бы быть включены в исследование как случаи, если бы у них такое заболевание было.
- Воздействия в группе контроля должны измеряться с той же степенью точности, как и группе случаев.

Ограничения, сделанные при идентификации случаев, должны быть в равной степени применимы к «контролям».

Источники контролей

Вид контроля	Преимущества	Недостатки
Случайная выборка из изучаемой популяции	воздействия, которым подвергаются лица в группе контроля по всей вероятности репрезентативны по отношению к популяции риска в целом.	высокая вероятность отказа от участия в исследовании со стороны контролей и вероятность различий в качестве информации об экспозиции между случаями и здоровыми контролями (ошибка воспоминания).
Больничный контроль	доступность, уменьшение отказа контролей или улучшение сопоставимости информации об экспозиции между случаями и контролями.	воздействия, которым подверглись контроли, могут быть нетипичны по отношению к популяции в целом; более высокая вероятность использования медикаментов, влияющих на состояние здоровья.

Подходы к формированию групп контроля

Контрольная группа
Случайная выборка из всех других лиц той же популяции
Наложение ограничений, подбор пар
Несколько контрольных групп из различных источников: из больных с другим заболеванием из той же клиники; из лиц, проживающих в том же районе.

Важно, чтобы статистический анализ отражал выбранный дизайн.

Что нужно знать для расчета размера групп (ИСК)

Соотношение случаев и контролей

Отношение шансов

% экспонированных в контроле (целевой популяции)

Желаемый уровень значимости (α)

Мощность исследования (1-β)

Четырехпольная таблица (таблица 2 X 2) (2 X 2 table)

	Исход есть	Исхода нет	
Воздействие +	A	B	A+B
Воздействия -	C	D	C+D
	A+C	B+D	

Четырехпольная таблица – важнейший инструмент в эпидемиологии, позволяющий рассчитывать показатели связи (ее силу и направленность).

Шансы (odds)

Шансы – отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет.

В эпидемиологии: вероятность развития определенного исхода, которое рассчитывается как отношение числа больных с данным исходом к числу больных без данного исхода. Шансы могут рассчитываться по отношению к исходу (заболеванию, смерти) и по отношению к воздействию (шанс быть подвергнутым воздействию у лиц с определенным исходом). В ИСК оцениваются шансы «иметь или не иметь фактор риска при наличии болезни (или его отсутствии)». В когортном исследовании — «шансы заболеть или не заболеть при наличии факторов риска (или его отсутствии)»

Отношение шансов (odds ratio)

ОШ=(A/B)/(C/D)

«Случай – контроль» (независимые группы) Формула Kelsey JL et al.

$$n_1 = \frac{(Z_{a/2} + Z_{1-\beta})^2 \times \bar{p} \times \bar{q} \times (r+1)}{r \times (p_1 - p_2)^2}$$

$$n_2 = r \times n_1$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + r p_2}{r + 1}$$

$$\bar{q} = 1 - \bar{p}$$

n_1— number of expose
n_2— number of unexposed
$Z_{a/2}$— standard normal deviate for two-tailed test based on alpha level (relates to the confidence interval level)
Z_b standard normal deviate for one-tailed test based on beta level (relates to the power level)
r = ratio of unexposed to exposed
p_1 = proportion of exposed with disease and q1 = 1-p1
p_2 = proportion of unexposed with disease and q2 = 1-p2

Kelsey et al., Methods in Observational Epidemiology, 2nd Edition, Table 12-15

Table 3. Multipliers for conventional values of alpha and beta

Multipliers for conventional values of alpha

Alpha	Multiplier
0.05	1.96
0.01	2.58

Multipliers for conventional values of beta

Beta	Multiplier
0.20	0.842
0.10	1.28
0.05	1.64
0.01	2.33

StatCalc

StatCalc - Sample Size and Power

Unmatched Case-Control Study (Comparison of ILL and NOT ILL)

Two-sided confidence level: 95%

Power: 80 %

Ratio of controls to cases: 1

Percent of controls exposed: 20 %

Odds ratio: 2

Percent of cases with exposure: 33,3 %

	Kelsey	Fleiss	Fleiss w/ CC
Cases	173	172	187
Controls	173	172	187
Total	346	344	374

«Случай – контроль» (независимые группы)

Формула Fleiss JL.

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha}\sqrt{(1+1/m)\,\overline{p}(1-\overline{p})} + Z_{\beta}\sqrt{p_0(1-p_0)/m + p_1(1-p_1)}\right]^2}{(p_0 - p_1)^2}$$

$$n_2 = m \times n_1$$

$$\overline{p} = \frac{p_1 + m\,p_0}{m+1}$$

$$p_1 = \frac{p_0\,\psi}{1 + p_0(\psi - 1)}$$

$$n_c = \frac{n}{4} \times \left(1 + \sqrt{\left(1 + \frac{2(m+1)}{nm \times (p_1 - p_0)}\right)}\right)^2$$

α = alpha,
β = 1 – power,
ψ = odds ratio (odds ratio of exposures between cases and controls),
m = number of control subjects per case subject,
*p_1 = probability of expo*sure in controls. *p0 = estimated as the population prevalence* of exposure,
n_c = the continuity corrected sample size and

If possible, choose a range of odds ratios that you want to detect the statistical power.

StatCalc

StatCalc - Sample Size and Power

Unmatched Case-Control Study (Comparison of ILL and NOT ILL)

Two-sided confidence level: 95%

Power: 80 %

Ratio of controls to cases: 1

Percent of controls exposed: 20 %

Odds ratio: 2

Percent of cases with exposure: 33,3 %

	Kelsey	Fleiss	Fleiss w/ CC
Cases	173	172	187
Controls	173	172	187
Total	346	344	374

$$p_1 = \frac{p_2\,OR}{1 + p_2 \times (OR - 1)}$$

Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. John Wiley & Sons, 1981.

«Случай – контроль»
с использованием метода подобранных пар

$$n = \frac{\left[(1/\sigma_{\psi})Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}\right]^2}{d^2}$$

$$\sigma_{\psi} = \sqrt{\sum_{k=1}^{m} \frac{k t_k \psi(m-k+1)}{(k\psi + m - k + 1)^2}}$$

$$p_{0-} = \frac{p_0(1-p_1) - r\sqrt{p_1(1-p_1)p_0(1-p_0)}}{1-p_1}$$

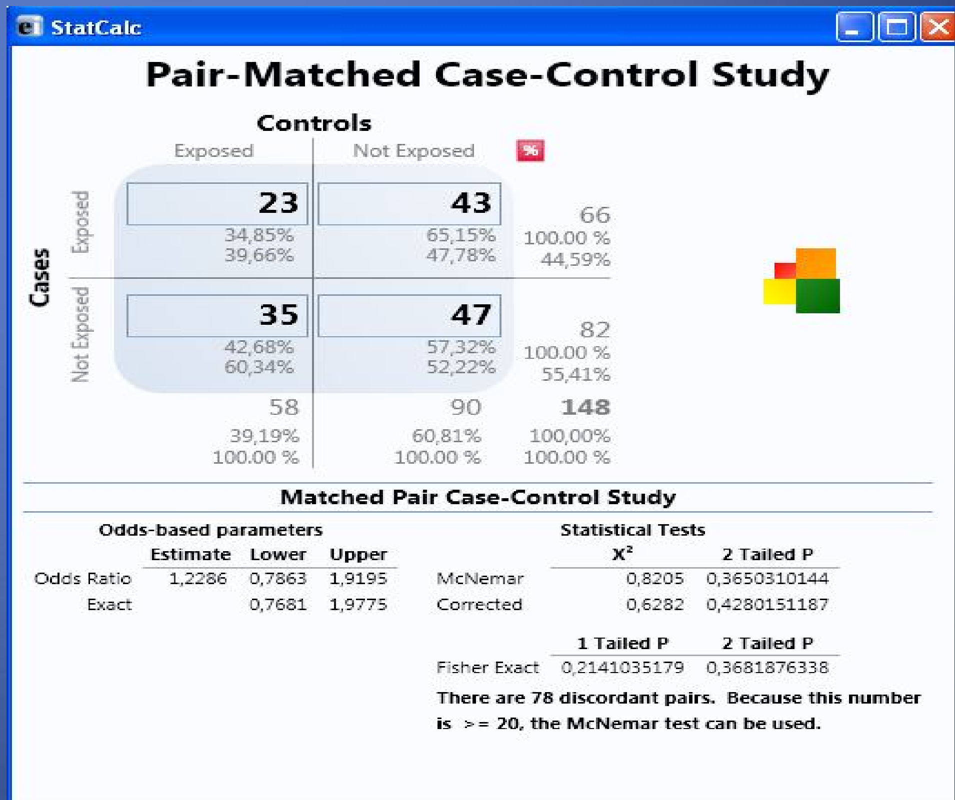
$$d = \frac{\left[\sum_{k=1}^{m} \frac{k t_k \psi}{k\psi + m - k + 1}\right] - 1}{\sigma_{\psi}}$$

r : correlation coefficient for exposure between matched cases and controls

P_0: probability of exposure in the control group

m : number of control subjects matched to each case subject

OR: odds ratio



Ошибки в исследованиях случай-контроль

Вид	Возможные варианты
Ошибка отбора	1. Не рассчитаны необходимые размеры групп. 2. Неправильный выбор случаев и контролей. 3. Нет сопоставимости групп по основным параметрам. 4. Не установлены четкие критерии оценки изучаемых факторов риска и заболевания.
Ошибки наблюдения	1. Не приняты меры по стандартизации методов сбора информации. 2. Различия в методах выявления и классификации заболевания в случаях и контролях. 3. Различия в объемах исследований в случаях и контролях.
Ошибка при оценке воздействия	1. Влияние исхода на воздействие 2. Влияние исхода на воспоминание о воздействии 3. Влияние исхода на оценку или регистрацию воздействия
Другие виды ошибок	1. Не учтены вмешивающиеся факторы. 2. Ошибки при вводе, кодировке данных. 3. Некорректные методы статистического анализа. 4. Влияние случайности.

Когортное исследование

Когортное исследование риска (проспективное/ретроспективное)

вероятность того, что у лиц , подвергающихся влиянию некоторых факторов, возникнет определенное заболевание

Когорта- группа лиц, изначально объединенных каким-либо общим признаком и наблюдаемых в течение определенного периода времени, чтобы проследить, что с ними произойдет в дальнейшем.

Когортное исследование риска

Цель	Установить ассоциацию между воздействием какого-либо фактора(ов) с развитием заболевания, а также оценить первичную заболеваемость
Характеристика	1.На момент начала исследования участники не имеют заболевания, возникновение которого планируется изучать. 2.Оценивают исходный статус участников и наблюдают их в течение определенного времени (до развития заболевания) или изучают ретроспективно по уже имеющимся данным о воздействии фактора.
Преимущества	1.Единственный способ непосредственной оценки заболеваемости, относительного риска (показателя силы связи между воздействием и заболеванием). 2. Четкая временная связь фактора риска с развитием заболевания. 3.Возможность изучения процесса развития заболевания. 4.Хорошо подходит для изучения **редких факторов риска.** 5.Меньшая вероятность систематической ошибки, т.к. болезнь отсутствует на момент начала исследования.
Недостатки	1.Длительное и затратное исследование (проспективное). 2.Потеря субъектов наблюдения и недостающие данные в исследовании (отказ от наблюдения, смертность, миграция). 3.Не подходит для изучения **редких заболеваний.** 4.Не учитывает влияние вмешивающихся факторов. 5. Возможны смещения при оценке исходов.

Когортное исследование прогноза (проспективное/ретроспективное)

предсказание будущего течения болезни

*Исходная когорта- группа сформированная из пациентов в четко определенном моменте течения заболевания (например в момент первого проявления), что является точкой отсчета.

Когортное исследование прогноза

Цель	Оценить влияние прогностических факторов на исходы* заболевания
Характеристика	1.Выбирают группу индивидуумов (когорту), имеющих некоторый общий признак (заболевание или состояние) в четко определенном моменте течения заболевания (точка отсчета). 2.Оценивают исходный статус больных и наблюдают их в течение определенного времени (до развития определенного исхода).
Преимущества	1.Возможность изучения процесса развития заболевания. 2. Четкая временная связь прогностического фактора риска с развитием исхода.
Недостатки	1.Длительное и затратное исследование (проспективное). 2.Потеря субъектов наблюдения и недостающие данные в исследовании (отказ от наблюдения, смертность, миграция). 3.Не учитывает влияние вмешивающихся факторов.

*—смерть, осложнение, инвалидность, снижение качества жизни и др.

Требования

- Репрезентативность когорты
- Полнота отслеживания
- Достаточное время наблюдения
- Точность и стандартность оценки исходов
- Корректировка по важным прогностическим факторам

Шаги по формированию выборки

1. Определить популяцию, критерии включения/ исключения.
2. Выбрать способ формирования выборки.
3. Рассчитать необходимый размер выборки.

Что нужно знать для расчета размера групп (когортное исследование)

Отношение рисков (ОШ, разницу рисков)

Ожидаемую частоту заболевания в популяции неэкспонированных

Отношение неэкспонированных к экспонированным

α-риск

Мощность исследования (1-β)

ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК (relative risk, RR), или отношение рисков

отношение заболеваемости среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию факторов риска. Относительный риск не несет информации о величине абсолютного риска (заболеваемости). RR показывает силу связи между воздействием и заболеванием.

	Исход есть	Исхода нет
Воздействие +	**A**	**B**
Воздействия -	**C**	**D**

RR=A:(A+B)/C:(C+D) — заболеваемость в когорте, подвергавшейся воздействию к заболеваемости в когорте, не подвергавшейся воздействию.

Атрибутивный риск (attributable risk, AR), разность рисков (risk difference), добавочный риск

рассчитывается как заболеваемость у лиц, подвергавшихся воздействию фактора риска, минус заболеваемость у лиц, не подвергавшихся этому воздействию.

	Исход есть	Исхода нет
Воздействие +	A	B
Воздействия -	C	D

AR= A/(A+B)-C(C+D)

Когортное исследование (независимые группы)

$$n = \frac{\left[Z_\alpha \sqrt{(1+1/m)\,\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_\beta \sqrt{p_0(1-p_0)/m + p_1(1-p_1)}\right]^2}{(p_0 - p_1)^2}$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + m\,p_0}{m+1}$$

$$p_1 = p_2 \times RR$$

$$p_1 = RD + p_2$$

$$n_n = \frac{n}{4} * \left(1 + \sqrt{\left(1 + \frac{2(m+1)}{nm(p_1 - p_0)}\right)}\right)^2$$

OpenEpi | Start | Enter | Results | Exam

Calculate

Clear

Sample Size for Cross-Sectional, Cohort, & Randomized Clinical Trial Studies		
Two-sided confidence level(%)	95	(1-alpha) usually 95%
Power (1-beta or % chance of detecting)	80	Usually 80%
Ratio of Unexposed to Exposed in sample	1.0	For equal samples, use 1.0
Percent of Unexposed with Outcome	5	Between 0.0 and 99.9
Please fill in 1 of the following. The others will be calculated.		
Odds ratio	3	
Percent of Exposed with Outcome		Between 0.0 and 99.9
Risk/Prevalence Ratio		
Risk/Prevalence difference		Between -99.99 and 99.99

OpenEpi | Start | Enter

Sample Size for Cross-Sectional, Cohort, & Randomized Clinical Trial Studies

Two-sided significance level(1-alpha):	95
Power(1-beta, % chance of detecting):	80
Ratio of sample size, Unexposed/Exposed:	1
Percent of Unexposed with Outcome:	5
Percent of Exposed with Outcome:	14
Odds Ratio:	3
Risk/Prevalence Ratio:	2.7
Risk/Prevalence difference:	8.6

	Kelsey	Fleiss	Fleiss with CC
Sample Size - Exposed	178	177	200
Sample Size-Nonexposed	178	177	200
Total sample size:	356	354	400

References

Kelsey et al., Methods in Observational Epidemiology 2nd Edition, Table 12-15

Fleiss, Statistical Methods for Rates and Proportions, formulas 3.18 &3.19

CC = continuity correction

Results are rounded up to the nearest integer.

Print from the browser menu or select, copy, and paste to other programs.

Results from OpenEpi, Version 2, open source calculator--SSCohort

http://openepi.com/OE2.3/SampleSize/SSCohort.htm

Source file last modified on 09/21/2010 12:10:31

Ошибки в когортных исследованиях риска

Вид	**Возможные варианты**
Ошибка отбора	1. Неправильный выбор когорты, нерепрезентативность когорты. 2. Не установлены четкие критерии оценки изучаемых факторов риска, заболеваний/исходов. 3. Не рассчитан необходимый размер когорты.
Ошибки наблюдения	1. Нет точных и стандартных критериев оценки исходов. 2. Различия в методах выявления и классификации исходов группах. 3. Различия в объемах исследований в группах. 4. Недостаточная продолжительность наблюдения. 5. Неполнота отслеживания.
Другие виды ошибок	1. Не учтены вмешивающиеся факторы. 2. Ошибки при вводе, кодировке данных. 3. Некорректные методы статистического анализа. 4. Влияние случайности.

Ошибки в когортных исследованиях прогноза

Вид	**Возможные варианты**
Ошибка отбора	1. Неправильный выбор когорты. 2. Не рассчитан необходимый размер когорты. 3. Не установлены четкие критерии оценки изучаемых прогностических факторов, заболеваний, исходов. 4. Пациенты находятся в начале исследования в разных моментах течения заболевания. 5. Группы пациентов отличаются друг от друга по иным характеристикам, кроме изучаемого фактора. *Формирование когорт «дожития» (доступные когорты, на разных этапах течения заболевания)*
Ошибки наблюдения	1. Различия в методах выявления и классификации исходов в группах. 2. Различия в объемах исследований. 3. Недостаточная продолжительность наблюдения 4. Неполнота отслеживания
Другие виды ошибок	1. Не учтены вмешивающиеся факторы. 2. Ошибки при вводе, кодировке данных. 3. Некорректные методы статистического анализа. 4. Влияние случайности.

Предпочтительный дизайн исследований для решения клинических вопросов

Клинический вопрос	Тип исследования
Этиология: определение связи между воздействием и развитием заболевания	Когортное, исследование «случай-контроль», описание отдельных случаев/серии случаев
Диагностика, скрининг: оценка достоверности, надежности и ценности диагностического теста	Поперечное исследование
Лечение, профилактика: проверка эффективности лекарственных препаратов, профилактических и лечебных вмешательств	РКИ, когортное исследование
Прогноз: предсказание будущего течения болезни	Когортное исследование
Риск: вероятность развития определенного заболевания у лиц, подвергшихся влиянию факторов риска	Когортное исследование, исследование «случай-контроль»

Методы контроля ошибок в обсервационных исследованиях

Методы контроля систематических ошибок на этапе планирования и проведения исследования

Ошибки	Метод контроля
1. Неподходящая структура (дизайн) исследования.	Выбор оптимального дизайна
2. Ошибка отбора.	Правильный выбор популяции Расчет необходимого объема выборки Способ формирования выборки
3. Несопоставимость сравниваемых групп	Рандомизированный отбор Критерии включения/исключения Подбор пар Введение ограничений Минимизация
4. Ошибки измерения	Стандартизация методов сбора информации Ослепление при сборе информации о воздействии
5. Ошибки при оценке воздействия/исходов	Четкие критерии факторов риска, состояний, заболеваний/исходов Ослепление при оценке исходов Повторная независимая оценка одного и того же объекта разными людьми.
6. Вмешивающиеся факторы	Учет возможных вмешивающихся факторов.

Методы контроля на этап анализа данных

Учет возможных вмешивающихся факторов

- Стандартизация
- Многофакторный анализ
- Стратификация (разделении на страты – слои, группы) полученных данных
- Анализ чувствительности

Методы минимизации случайных ошибок

- Контроль качества технических процедур на всех этапах исследования
- Увеличение объема выборки
- Количественная характеристика и учет влияния на оценку результатов-статистические методы

Литература

1. Власов В.В. Систематические ошибки и вмешивающиеся факторы. Междунар. журн. мед. практ., 2007, 3. – с. 18–29.
2. Власов В.В. Эпидемиология. – М: ГЭОТАР-МЕД, 2005. – 464 с.
3. Воробьев К.П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Часть 3. Дизайн клинического исследования/К. П. Воробьев // Український медичний часопис. - 2008, N2.-С.150-160.
4. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. – М:ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 240 с.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. М: Медиа Сфера, 1998. – 350 с. .
6. Эренштайн В. Исследования типа случай — контроль. Междунар. журн. мед. практики, 2007, 1: 39–50.
7. Эренштайн В. Обсервационные исследования. Междунар. журн. мед. практики, 2006, 3: 18–30.
8. Bland M. An Introduction to Medical Statistics – 3rd. ed. Oxford University Press, Oxford, 2000.– 410 p.
9. Cochran, W. G. Sampling techniques (3rd ed.). New York: John Wiley & Sons. 1977.
10. Daniel W. Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences. 7th ed. New York, NY: Wiley, 1999; 180–5, 268–70.
11. Dupont WD. Power calculations for matched case control studies. Biometrics. 1988; 44: 1157–68.
12. Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd ed. New York: Wiley, 1981.
13. Israel GD. The Evidence of Sampling Extension Program Impact. Program Evaluation and Organizational Development, IFAS, University of Florida. PEOD-5. 1992.
14. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. Methods in Observational Epidemiology. Oxford University Press, 1996.
15. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies - A practical manual. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 1991.

Благодарю за внимание!