

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

● ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

# Поиск исследований для метаанализа

Хакимов Нияз  
niyaz.hakimov@kazangmu.ru



# План лекции

## Поиск исследований для анализа



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

Определение критериев отбора

Выбор статистической модели

Оценка гомогенности

Ограничения



# Поиск исследований для анализа



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

## Поиск исследований для анализа

- Проводят систематический и тотальный поиск всех статей по интересующей теме. Если какие-либо исследования будут пропущены, возможна систематическая ошибка результатов мета-анализа.
- Неопубликованные исследования могут остаться не обнаруженными. Публикационная систематическая ошибка часто упоминается как ограничение для метаанализа.
- Исследования с позитивными результатами публикуются чаще, чем с негативными.
- Включение неопубликованных исследований без рецензирования не может приветствоваться.
- Статистические или квазистатистические методы были предложены для оценки публикационной систематической ошибки, но не все полагают, что эти методы приемлемы





## Определение критериев отбора

- Критерии отбора, приведенные ниже, должны быть записаны в протоколе перед началом исследования:
  - адекватность размера выборки;
  - наличие контрольной группы;
  - полнота информации об исследовании в источнике: годы публикации, тип исследования, сходство экспозиции (доза, кофакторы), сходство эффектов, контроль систематических ошибок, ограничения исследования.
- Подбирают систему подсчета баллов, выставляемых исследованиям.
- На основании установленных критериев разрабатывают форму абстрагирования.
- Регистрируют исключаемые из анализа исследования, указывая причины исключения.



# Поиск исследований для анализа: Статистические модели



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

## Выбор статистической модели

Выбор модели фиксированных или случайных эффектов для метаанализа выступал предметом острой дискуссии. Методы Ментела-Хензела и Пето, как правило, используют в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов.

## Фиксированных эффектов

Метод Ментела-Хензела

Метод Пето

Метод, основанный на вариации

Метод доверительного интервала

## Случайных эффектов

Методы Тер-Симоняна и Лейрда





# Поиск исследований для анализа: Гетерогенность



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

## Гетерогенные результаты

- Если оценки эффектов в индивидуальных исследованиях разнородны, то методы фиксированных и случайных эффектов скорее всего дадут различные результаты.
- Нужно ли объединять результаты, которые неоднородны?
- Многие эпидемиологи полагают, что метаанализ - это скорее средство систематизации информации, доступной по определенной проблеме, чем средство получения объединенных оценок.
- Во всех ситуациях, когда отдельные исследования неоднородны по результатам, необходимо выявлять причины этих различий.



# Поиск исследований для анализа: Гетерогенность



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

## Оценка гомогенности

Существуют графические средства и статистические тесты для оценки однородности размеров эффектов в отдельных исследованиях. В данном случае могут быть полезны две формы графического представления данных:

- частотное распределение оценок эффекта в исследованиях;
- диаграмма рассеяния «размер эффекта - размер выборки».

Статистические тесты применяют для вычисления взвешенной разницы между мерой суммарного эффекта и мерой эффекта в каждом отдельном исследовании.

Результатирующая статистика обычно обозначается буквой  $Q$ , и следует распределению хи-квадрат со степенью свободы, равной числу исследований, минус 1.

Стандартный  $\chi^2$  тест  $Q = \sum_{i=1}^k w_i T_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k w_i T_i)^2}{\sum_{i=1}^k w_i}$ , где  $Q$  –  $\chi^2$  распределение,  $w_i$  – вес

(величина обратная вариабельности признака в  $i$  исследовании,  $T_i$  – эффект лечения в  $i$  исследовании,  $k$  – количество исследований



# Поиск исследований для анализа: Гетерогенность



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

## Сложности в интерпретации результатов теста на гомогенность

- статическая мощность теста на неоднородность в большинстве случаев небольшая, в связи с небольшим количеством объединяемых исследований. Поэтому рекомендуют изменять критерии достоверности на 0.10 (90%) вместо обычных 0.05 (95%). Это обычная практика в мета-анализе.
- когда размер выборки в каждом исследовании очень большой, тест на гетерогенность отвергается даже если отличия размеров эффекта по отдельным исследованиям небольшие.
- недостатки в планировании исследования и статистические погрешности могут резко усложнить интерпретацию теста на неоднородность. Если предполагается, что все исследования имеют одни и те же недостатки и что результаты исследований с отрицательным и или «нулевым» результатом публикуются значительно реже, то эффект может быть более сильным.





# Поиск исследований для анализа: Методы



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

## Метод Ментела-Хензела

В этом методе каждое исследование - это отдельный слой (страта). Данные из соответствующих исследований должны быть представлены в виде таблицы «2x2». Оценка суммарного отношения шансов по этому методу включает следующие этапы:

- оценку вариации отношения шансов для каждого отдельного исследования;
- вычисление весов для каждого исследования по формуле «1/вариацию»;
- вычисление произведения веса на отношение шансов для каждого отдельного исследования;
- вычисление суммы весов;
- вычисление суммы произведений весов на отношение шансов;
- оценку суммарного отношения шансов путем деления суммы произведений на сумму весов;
- оценку вариации суммарного отношения шансов и 95% доверительных интервалов.



# Поиск исследований для анализа: Методы



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

## Метод Пето

Используют для исследований, где эффект представлен в виде относительных коэффициентов.

### Этапы:

- вычисление ожидаемого числа событий в экспонированной группе каждого исследования;
- вычисление разностей между наблюдаемым и ожидаемым числом событий в каждом исследовании;
- оценка вариации: наблюдаемое минус ожидаемое число событий в каждом исследовании;
- вычисление суммы разностей для всех исследований;
- вычисление суммы вариаций;
- оценка натурального логарифма суммарного отношения шансов путем деления суммы разностей на сумму вариаций;
- оценка суммарного отношения шансов путем возведения  $e$  в степень натурального логарифма;
- оценка 95% доверительного интервала.



# Поиск исследований для анализа: Методы



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

## Методы, основанные на общей вариации

Для мер различия существует общий метод, основанный на вариации.

$$RDs = 3(W_j \times RD_j) / 3 W_j, \text{ где } W_j = 1/\text{variance}.$$

95% доверительный интервал вычисляется по формуле:

95% доверительный интервал

$$CI = RDs + 1,96 \times \sum \text{variances}.$$

Общий метод, основанный на вариации, может быть применим и в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов.

Общий метод, основанный на вариации, с использованием доверительных интервалов используется в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов и требует информации об относительном риске и его 95% доверительном интервале:

$$\ln RRs = 2(W_j \times \ln R_j) / 3 W_j, \text{ где } W_j = 1/\text{variance } RR_j.$$

Относительные риски для отдельных исследований могут быть отношениями шансов или относительными рисками.

# Поиск исследований для анализа: Методы



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

## Методы Тер-Симоняна и Лейрда

Необходимо подчеркнуть: хотя метод часто применяют в случае гетерогенности результатов отдельных исследований, выбор не вполне корректен в отношении систематической ошибки, неконтролируемого влияния мешающих факторов и любых других причин различия в размерах эффекта.

Этапы получения суммарного отношения шансов:

- вычислить натуральный логарифм отношения шансов для каждого исследования;
- вычислить вариацию внутри исследований ( $W_j$ ) для каждого исследования и вариацию между исследованиями ( $D$ );

- вычислить весовой фактор ( $W_j$ ) для каждого исследования:

$$W_j = 1 / [D + (1/W_j)];$$

- вычислить 95% доверительный интервал.

# Поиск исследований для анализа: Проблемы



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

## Проблемы, которые могут возникать при проведении мета-анализа

- Размеры эффектов полностью гетерогенны.
- Выявление в ходе оценки несколько выпадающих значений.
- В некоторых исследованиях может не быть контрольной группы.
- Может не быть оценки эффекта, только  $\beta$ -значение или  $F$ -статистика.
- Отсутствие информации о стандартном отклонении или вариации.
- Множество измерений внутри каждого исследования. Определение ограничений исследования. Важно знать ограничения исследования и определить области, подходящие для дальнейших исследований.



# Поиск исследований для анализа: Проблемы



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

## Наиболее общие ограничения:

- неадекватная информация о потенциальных мешающих факторах;
- отсутствие точной информации об экспозиции;
- доступность подходящей популяции для сравнения;
- отсутствие информации о взаимодействии экспозиции и болезни на индивидуальном уровне в экологических исследованиях, отсутствие точного знания о биологическом механизме болезни, возможность систематической ошибки - формирование группы;
- экспозиции без случайного отбора, различный процент отзыва респондентов в исследованиях случай-контроль, неверная классификация. Ограничения по изучению временных взаимосвязей в поперечных исследованиях. Потери при прослеживании в продольных исследованиях.

# Поиск исследований для анализа: Расчеты



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР

Формулы расчета для таблицы «2×2»:

	D+	D-
F+	a	b
F-	c	d

Отношение шансов:  $OR = ad/bc$

95% доверительный интервал отношения шансов:  $CI_{OR}^{95\%} = e^{[\ln(OR) \pm 1,96 \times \sqrt{SD}]}$ ,  $e \approx 2,718282$

Стандартное отклонение отношения шансов:  $SD = 1/a + 1/b + 1/c + 1/d$

Чтобы избежать деления на ноль, при расчете стандартного отклонения принято добавлять 0,5 к каждому из значений четырехпольной таблицы до вычисления отношения шансов (или их логарифмов).

INNOPOLIS  
UNIVERSITY

● ОПОРНЫЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР



Казанский Государственный  
Медицинский Университет

Спасибо  
за внимание