



Казанский Государственный
Медицинский Университет

**Использование аналитических исследований для
оценки факторов риска (предикторов) инфекционных и
неинфекционных заболеваний.
Срезовые исследования. Когортные исследования.
Исследования «случай-контроль».**

Хасанова Гульшат Рашатовна

зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ

Минздрава России, д.м.н., профессор

Типы эпидемиологических исследований



Риск и факторы риска

Риск – это вероятность
какого-либо
неблагоприятного
события

- ✓ Риск смерти
- ✓ Риск заболевания
- ✓ Риск осложнения
- ✓ Риск хронизации
- ✓ Риск прерывания
беременности.....

Факторы риска (маркеры)
– это особенности организма или внешние
воздействия, приводящие к увеличению риска
возникновения заболевания

маркер



причина





Факторы риска

Немодифицируемые (индивидуальные):

- ✓ Генетика
- ✓ Пол
- ✓ Возраст....

Факторы внешней среды:

- ✓ Инфекционные агенты
- ✓ Токсины
- ✓ Химические вещества
- ✓ Ионизирующая радиация
- ✓ Ультрафиолетовое излучение
- ✓ Социальные факторы...

Поведенческие факторы (модифицируемые):

- ✓ Недостаточная физическая активность
- ✓ Курение
- ✓ Употребление алкоголя и др. ПАВ
- ✓ Несбалансированное питание...

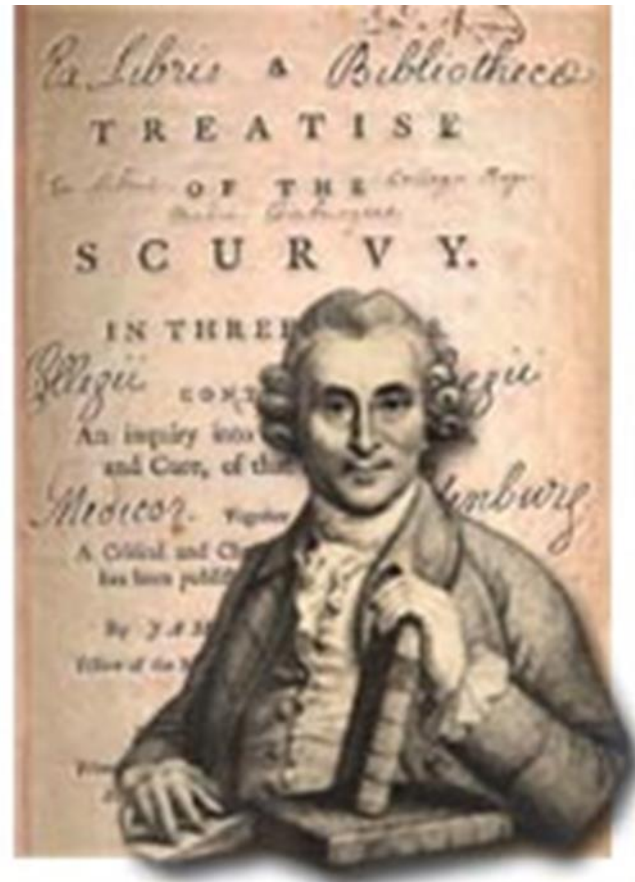
Исследование Д. Линда

- Цинга
- Высокая распространенность среди моряков
- Рацион: сухари, соленая говядина и свинина, сушеная рыба, сыр, горох и пиво
- Доктор Д.Линд (1716-1794): Цинга не является инфекционным или наследственным заболеванием, но обусловлена избыточной влажностью воздуха и/или диетой?

- ✓ *Наблюдение*
- ✓ *Формулировка гипотезы*



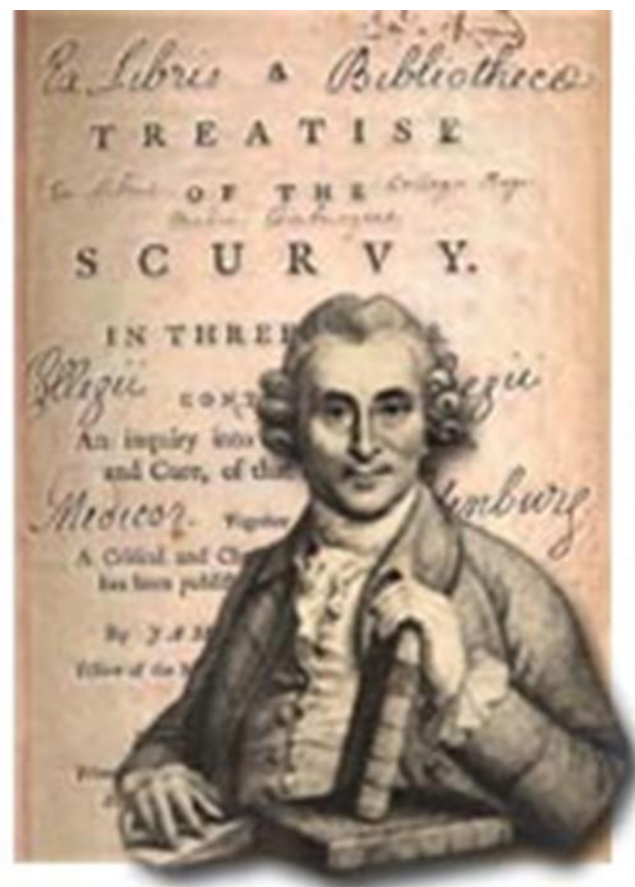
Исследование Д. Линда



- ✓ 12 матросов, страдавших цингой
- ✓ 6 мини групп по 2 человека
- ✓ Лечение:
 - серная кислота
 - уксус
 - морская вода
 - сидр
 - микстура из смеси мускатного ореха, чеснока и хрена
 - апельсины и лимоны

- ✓ Экспериментальное когортное исследование
- ✓ Сопоставимые группы
- ✓ **Но:** Маленькие группы (по 2 человека)
- ✓ Нет рандомизации

Результаты

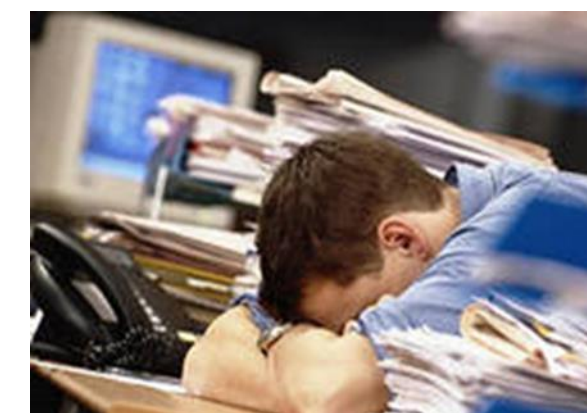


- ✓ Наиболее эффективны – апельсины и лимоны
- ✓ Линд предложил включить эти продукты в ежедневный рацион моряков
- ✓ Решение об этом (добавлен сок лайма) принято британским флотом лишь 40 лет спустя !
- ✓ *Победа над цингой сыграла не меньшую роль, чем любая победа в морских сражениях, в обеспечении мирового лидерства Англии как ведущей морской державы (Thomas Allen, 2003)*

- ✓ *Внедрение результатов в практику*

Факторы риска ССЗ

- ✓ Мультифакторные болезни
- ✓ Всего установлено более 200 факторов риска ССЗ
- ✓ «Большая тройка» факторов риска:
 - курение,
 - низкая физическая активность
 - несбалансированное питание





During the period 1948 to 1950 the Na-

tional Heart

First published on September 16, 2013 as 10.1136/heartjnl-2013-304600

Epidemiology

ORIGINAL ARTICLE

Secular trends in echocardiographic left ventricular mass in the community: the Framingham Heart Study

Bernhard M Kaess,^{1,2,3} Philimon Gona,^{1,4} Martin G Larson,^{1,5} Susan Cheng,⁶ Jayashree Aragam,^{7,8} Satish Kenchaiah,⁹ Emelia J Benjamin,^{1,9,10} Ramachandran S Vasan^{1,8}

Objective To investigate secular trends in echocardiographically determined left ventricular mass (LVM). **Design, setting and participants** Longitudinal community-based cohort study in Framingham, Massachusetts. LVM was calculated from routine echocardiography in 4202 participants (52% women) of the Framingham offspring cohort at examination cycles 4 (1961–1961), 5 (1961–1965), 6 (1965–1968) and 8 (2005–2008), totaling 13 971 person-observations. **Main outcome measures** Sex-specific trends in mean LVM and its components, LV diastolic diameter (LVD) and LV wall thickness (LWT), and LVM indexed to body surface area (BSA). **Results** In men, age-adjusted LVM modestly increased from examination 4 to 8 (192 g to 188 g, p-trend=0.0005), whereas, in women it decreased from 147 g at examination 4 to 140 g at examination 8 (p-trend<0.0001). The trend for increasing LVM in men tracked with an increasing LVD (p-trend=0.0002), whereas the decline in LVM in women was accompanied by a decrease in LWT (p-trend=0.0001). Indexing LVM to BSA abolished the increasing trend in men (p-trend=0.49), whereas, the decreasing trend in women was maintained. **Conclusions** In our longitudinal analysis of a large community-based sample spanning two decades, we observed sex-related differences in trends in LVM, with a modest increase of LVM in men likely attributable to increasing body size, but a decrease in women. Additional studies are warranted to elucidate the basis for these sex-related differences.

METHODS **Study sample** The sample comprised participants of the Framingham Offspring Study.¹¹ Beginning in 1971, investigators enrolled 5124 individuals into the offspring cohort who were the children or the children's spouses of the participants from the original cohort of the Framingham Heart Study. Participants in the Framingham offspring cohort are evaluated approximately every 4–8 years. They undergo a routine examination at the Heart Study that includes an extensive cardiovascular history, a physical examination, blood pressure determination, anthropometry, a 12-lead ECG, and phlebotomy for assessment of cardiovascular disease risk factors. Body Mass Index (BMI) was defined as body weight (kg) divided by square of height (m). Hypertension was defined as blood pressure ≥140/90 or use of antihypertensive medications.¹² Diabetes was defined as fasting glucose ≥126 mg/dL or the use of antidiabetic medications.¹³ All participants provided written informed consent at each heart study examination, and the

Left ventricular hypertrophy (LVH) is a major risk factor for stroke and diastolic heart failure, coronary artery disease, stroke and mortality.¹⁴ Apart from age, elevated blood pressure, diabetes and obesity have been identified as critical determinants of increased LV mass (LVM).¹⁵ Over the last decades, there have been considerable efforts to control these risk factors, but epidemiological data indicate contrasting patterns in prevalence of these risk factors. For instance, hypertension prevalence has increased, but at the same time hypertension control has improved in recent decades in the USA.¹⁶ Obesity prevalence has increased over the same time period, accompanied by a rising

prevalence of diabetes.^{17–19} It is unclear if and how these opposing population trends for key determinants of cardiac mass have influenced mean LVM and the prevalence of echocardiographic LVH in the community. Data from the Framingham Heart Study from an earlier time period (1950–1989) indicate that the prevalence of ECG LVH has decreased markedly over that time period, paralleled by and likely related to better control of hypertension.²⁰ However, these data did not evaluate trends over the more recent decades (1990–2008) and were based on electrocardiographic criteria for LVH; echocardiography is a more sensitive tool for assessing LVM and for ascertaining the prevalence of LVH.²¹ Accordingly, we investigated temporal trends in mean values of LVM mass in a large, community-based cohort that underwent serial routine echocardiography over the last two decades and is under continuous surveillance for development of cardiovascular disease events. Given that men and women differ in LV size and morphology, and that known determinants of LV mass exhibit differential effects in men versus women,²² we specifically assessed sex-related differences in the temporal trends in LVM in our sample.

Copyright Article author (or their employer) 2013. Produced by BMJ Publishing Group Ltd (4 BCS) under licence.

Фрамингемское исследование (Framingham Heart Study)

- ✓ Самое продолжительное проспективное когортное эпидемиологическое исследование факторов риска ССЗ
- ✓ Начало – в 1948 году
- ✓ 5 209 мужчин и женщин
- ✓ Продолжается до сих пор
- ✓ Четыре поколения американцев.
- ✓ По результатам опубликовано более 1000 научных работ



Editorial The Framingham Study An Epidemiological Approach to Coronary Heart Disease

FOR MANY YEARS atherosclerosis and its sequelae have been considered the inevitable result of the "aging process." These notions, however, have been challenged by the discovery that atherosclerosis is not an inevitable process of aging, but a disease that can be prevented or delayed by the adoption of certain life styles.

In spite of the persistent uncertainty about the precise nature of atherosclerosis, it is clear that atherosclerosis is a disease that can be prevented or delayed by the adoption of certain life styles. This is the basis of the Framingham Study, which is a prospective study of the development of coronary heart disease in a community-based sample of men and women. The study was established in 1948 and has continued to the present time.

The rationale for the study, its organization and the methods employed were reported in detail early in the study.¹ In brief, an adult population was selected by random sampling methods. This study population was examined and various characteristics were described. The population was then divided on the basis of physical characteristics and the rates of development of disease determined in the different subgroups. From this approach the nature of the disease could be determined and the importance of various physical habits and trends in the development of various

To the: Kees BM, Gona P, Larson MG, et al. Heart Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/heartjnl-2013-304600





Фрамингемское исследование (Framingham Heart Study)

- ✓ определены факторы риска ИБС, инсульта, внезапной смерти и сердечной недостаточности.
- ✓ выявлена роль АГ и дислипидемии в качестве факторов риска развития ИБС и инсульта.
- ✓ разработана фрамингемская шкала оценки суммарного сердечно-сосудистого риска - прогноз смертельных и несмертельных случаев ИБС в ближайшие 10 лет
- ✓ градация риска: низкий (< 20%), высокий (> 20%), средний (10–20%), очень высокий (40%).

CORONARY DISEASE RISK PREDICTION SCORE SHEET FOR MEN BASED ON TOTAL CHOLESTEROL LEVEL



Step 1		
Age	Years	Points
	30-34	-1
	35-39	0
	40-44	1
	45-49	2
	50-54	3
	55-59	4
	60-64	5
	65-69	6
	70-74	7

Step 2		
Total Cholesterol	(mg/dl)	(mmol/L) Points
	<160	<4.14 -3
	160-199	4.15-5.17 0
	200-239	5.18-6.21 1
	240-279	6.22-7.24 2
	≥280	≥7.25 3

Step 3		
HDL - Cholesterol	(mg/dl)	(mmol/L) Points
	≤35	≤0.90 -2
	35-44	0.91-1.16 1
	45-59	1.17-1.29 0
	≥60	≥1.56 -2

Step 4		
Blood Pressure		
Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)	
<120	<80	0 pts
120-129	80-84	0 pts
130-139	85-89	1 pt
140-159	90-99	2 pts
≥160	≥100	3 pts

Step 5	
Diabetes	Points
No	0
Yes	2

Step 6	
Smoker	Points
No	0
Yes	2

Key	
Color	Risk
green	Very low
white	Low
yellow	Moderate
rose	High
red	Very high

Step 7 (sum from steps 1-6)	
Adding up the points	
Age	
Total Cholesterol	
HDL Cholesterol	
Blood Pressure	
Diabetes	
Smoker	
Point Total	

Step 8 (determine CHD risk from point total)	
CHD Risk	
Point Total	10 Yr CHD Risk
≤-1	2%
0	3%
1	3%
2	4%
3	5%
4	7%
5	8%
6	10%
7	13%
8	16%
9	20%
10	25%
11	31%
12	37%
13	45%
≥14	≥53%

Step 9 (compare to men of the same age)		
Comparative Risk		
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Low* 10 Yr CHD Risk
30-34	3%	2%
35-39	5%	3%
40-44	7%	4%
45-49	11%	4%
50-54	14%	6%
55-59	16%	7%
60-64	21%	9%
65-69	25%	11%
70-74	30%	14%

*Low risk was calculated for a man the same age, normal blood pressure, total cholesterol 160-199 mg/dL, HDL cholesterol 45 mg/dL, nonsmoker, no diabetes.

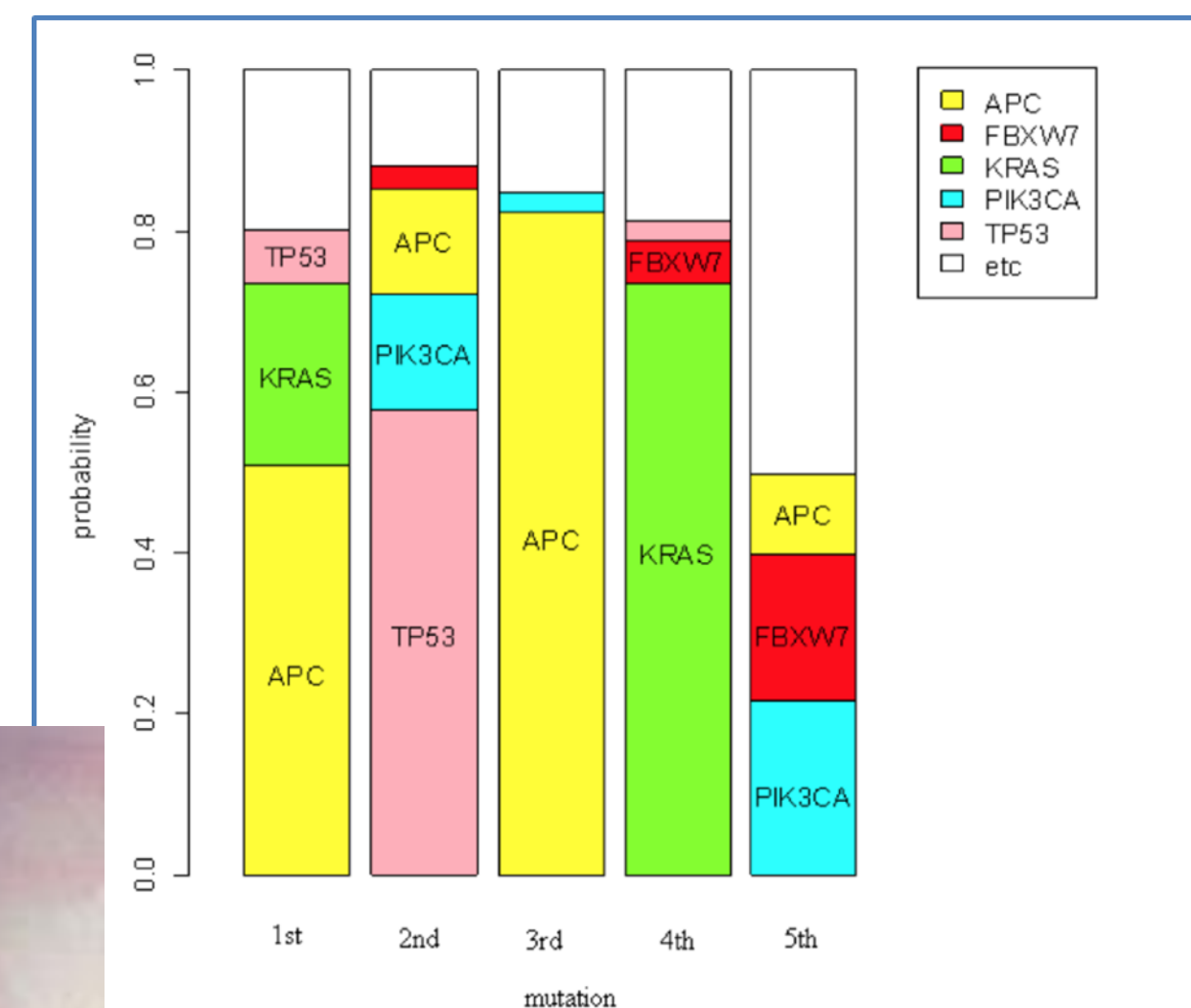
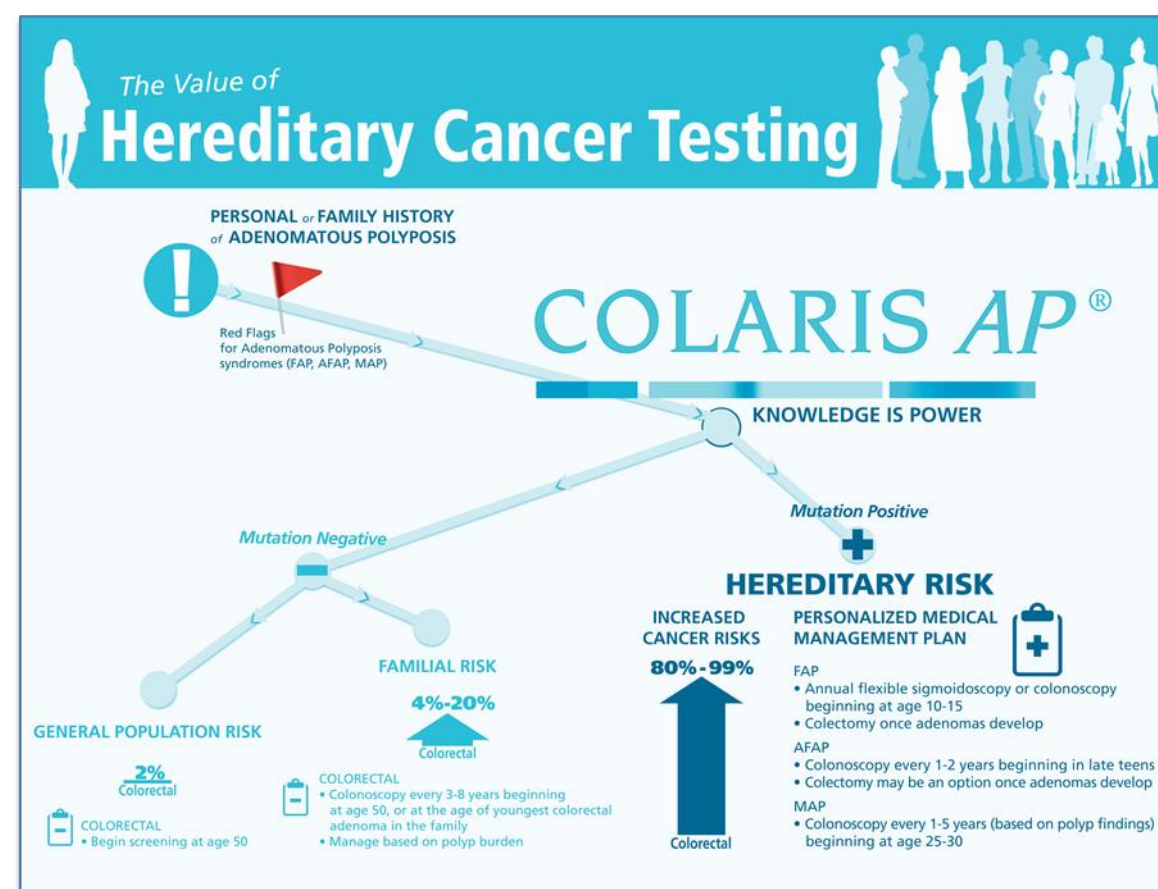
Risk estimates were derived from the experience of the NHLBI's Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA.

Developed by the National Heart, Lung and Blood Institute. Reprinted with permission. Physicians may copy for use in their own practices; all other rights reserved.
"Weighing the Risks and Benefits of Clinical Interventions" *Medical P. Family Practice Management* January 2003;53-56. <http://www.aafp.org/fpm/20040100/53weig.html>.

FAMILY PRACTICE
MANAGEMENT

- ✓ 2 немодифицируемых фактора (пол и возраст)
- ✓ 3 модифицируемых (курение, уровень систолического АД и уровень общего холестерина)

Изучение факторов риска онкологических заболеваний



g. 4. Most frequently mutated genes at each mutational step for colorectal tumors (Wood *et al.* (2007)) The length of the sub-bar corresponding to gene at the k' th mutational step is the maximum likelihood estimate of $P_{k,i}$.



Гипотеза исследования

Гипотеза представляет собой ядро исследования

Каждое исследование может иметь серию гипотез

Гипотезы могут уточняться в ходе исследования, но
принципиально меняться не должны

Гипотеза должна быть очевидна в публикуемом материале.

Гипотеза бывает нулевой и альтернативной

Гипотеза исследования

В гипотезе должно быть четко определено, что есть
воздействие, что есть исход

Гипотеза нужна для того, чтобы выбрать метод сбора данных
= дизайн исследования

Гипотеза нужна для того, чтоб выбрать статистические
методы

Срезовые исследования



Есть фактор, есть болезнь

Есть фактор, нет болезни

Нет фактора, есть болезнь

Нет фактора, нет болезни

Пример №1

- ✓ ? Есть ли связь между обучением детей с умственной отсталостью по новой программе и формированием навыков счета?
- ✓ 2 группы – дети, обучающиеся по новой программе и по старой
- ✓ Определяем превалентность детей, навыки счета которых соответствуют предъявляемым стандартам, в каждой группе
- ✓ Составляем таблицу 2x2
- ✓ Рассчитываем показатель отношения шансов или χ^2
- ✓ Находим уровень статистической значимости разницы

Срезовые исследования (пример №2)



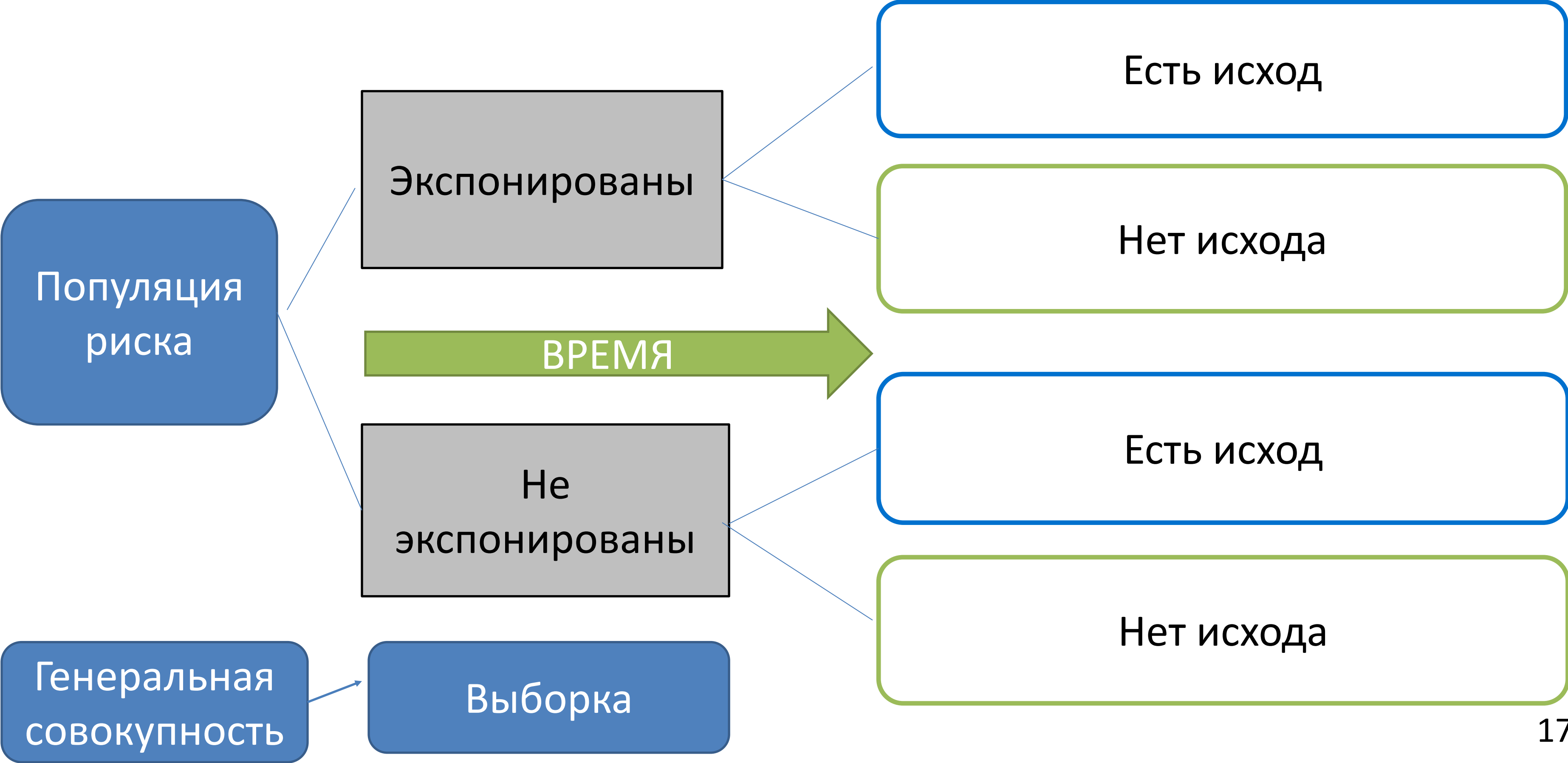
Есть РА, есть избыточный вес

Есть РА, нет избыточного веса

Нет РА, есть избыточный вес

Нет РА, нет избыточного веса

Когортные исследования



Абсолютный риск



Казанский Государственный
Медицинский Университет

		Исход имеется	Исхода нет	
Экспонированы	Неэкспонированы	a	b	a + b
	c	d	c + d	
		a + c	b + d	N = a + b + c + d

$$Re = a / (a + b)$$

$$Rne = c / (c + d)$$

- ✓ Re – частота изучаемого исхода у лиц, подверженных воздействию определенного фактора (у экспонированных)
- ✓ Rne – частота исхода среди неэкспонированных
- ✓ Диапазон [0;1]

Относительный риск (отношение рисков, отношение инцидентностей)

	Исход имеется	Исхода нет	
Экспонированы	a	b	a + b
Неэкспонированы	c	d	c + d
	a + c	b + d	N = a + b + c + d

- ✓ Относительный риск (RR) – отношение абсолютных рисков
- ✓ Показывает, во сколько раз риск заболевания в группе, подверженной воздействию, выше в сравнении с группой, не подверженной воздействию.

$$RR = \frac{Re}{Rne} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

- ✓ Не используется в исследованиях «случай-контроль»!

Интерпретация значений относительного риска

$$RR > 1$$

Воздействие изучаемого фактора повышает риск исхода

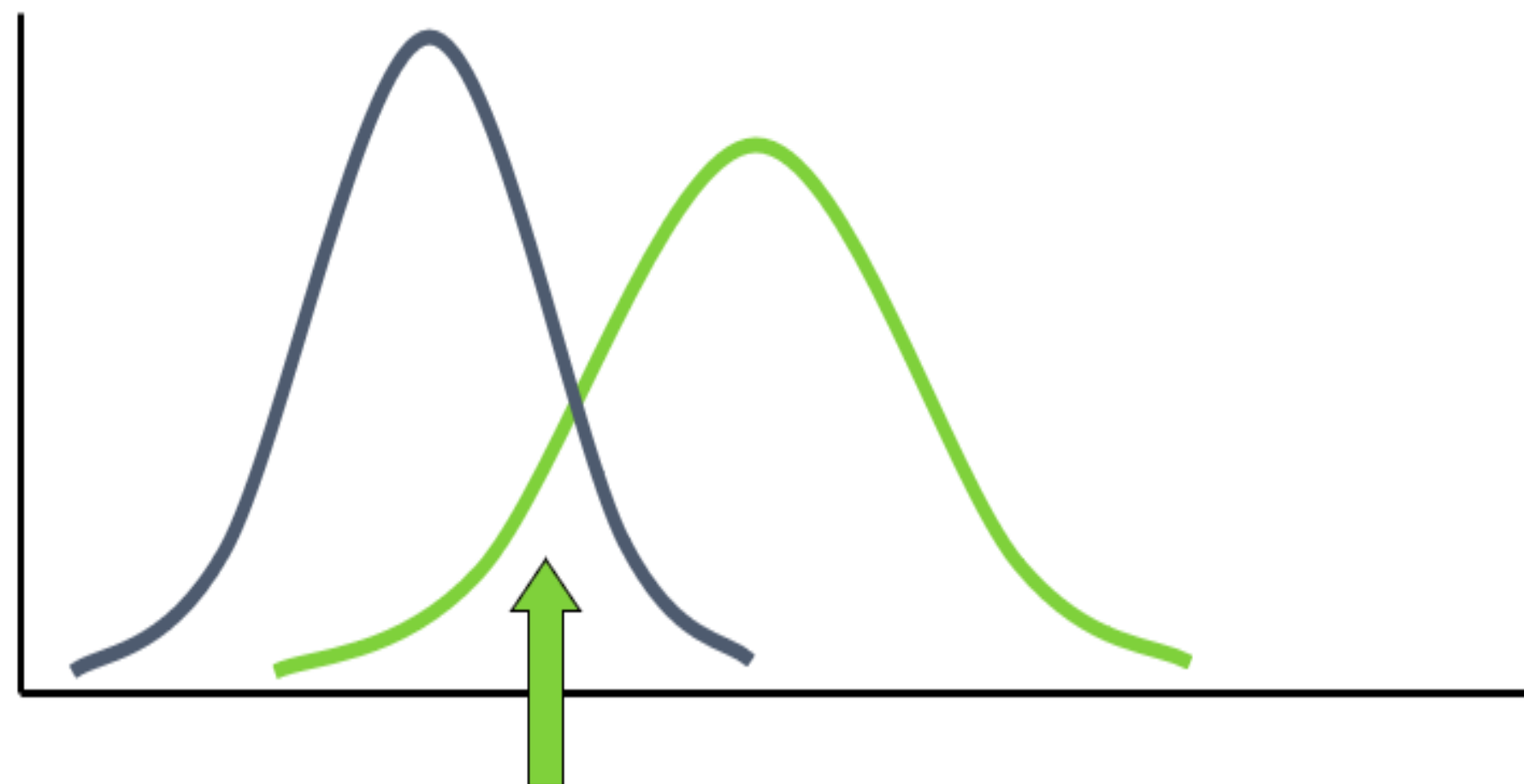
$$RR < 1$$

Воздействие изучаемого фактора снижает риск исхода
(протективный фактор)

$$RR = 1$$

Влияние фактора на исход в данном исследовании не подтверждено

Оценка статистической значимости полученных результатов



- ✓ P – вероятность ошибочного отклонения от нулевой гипотезы
- ✓ $P < 0,05$ (5%)
- ✓ Для проверки нулевой гипотезы – критерий χ^2 , критерий Фишера, метод доверительных интервалов

Оценка статистической значимости полученных результатов

Критерий χ^2 - метод статистического анализа для сравнения двух и более пропорций при большом числе наблюдений (в данном случае, сравнение исходов среди экспонированных и неэкспонированных)

$$\chi^2 = (ad-bc)^2 \times N / (a+c)(b+d)(a+b)(c+d)$$

При $\chi^2 > 3,84$ $p < 0,05$

Оценка статистической значимости полученных результатов

Метод Фишера - статистический анализ для оценки различий между 2 и более пропорциями при малом числе наблюдений (<5 хотя бы в одной клетке)

	Исход имеется	Исхода нет	
Экспонированы	30	60	90
Неэкспонированы	1	29	30
	21	79	N = 120

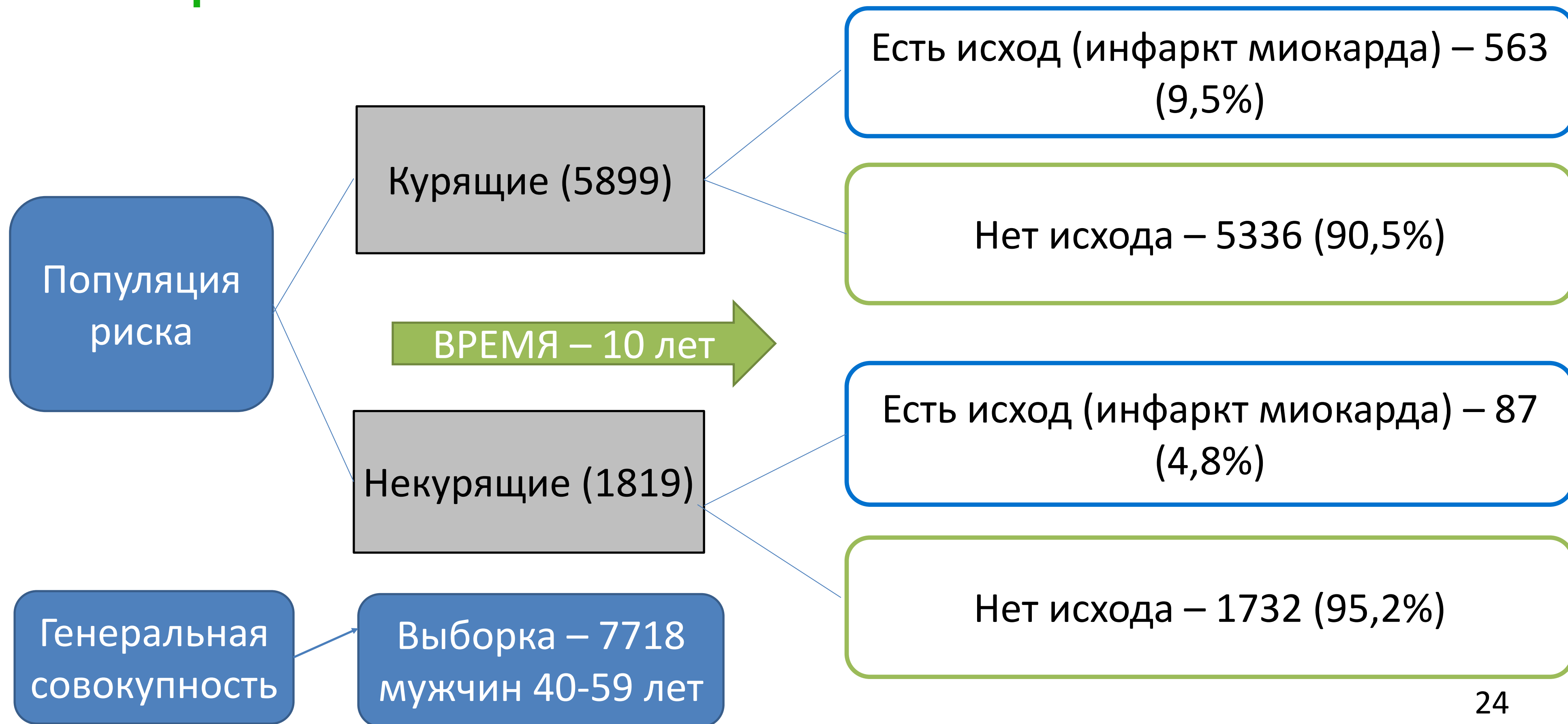
Оценка статистической значимости полученных результатов (метод доверительных интервалов)

Оцените 95%ДИ для RR:

- 1) $RR = 2.12$ (95%ДИ 1,03-4,36)
- 2) $RR = 2.12$ (95%ДИ 0,86-7,97)
- 3) $RR = 2.12$ (95%ДИ 1,69 -2,66)

- ✓ Пересекает ли ДИ «1»?
- ✓ Насколько широк ДИ?
- ✓ Каково прикладное значение полученных результатов?

Когортное исследование, F.C. Lampe et al.



Статистическая обработка результатов



Казанский Государственный
Медицинский Университет

[Expand All](#) | [Collapse](#)

- Home
- Info and Help
- Language/Options/Settings
- Calculator
- Counts
 - Std.Mort.Ratio
 - Proportion
 - Two by Two Table
 - Dose-Response
 - R by C Table
 - Matched Case Control
 - Screening
- Person Time
 - 1 Rate
 - Compare 2 Rates
- Continuous Variables
 - Mean CI
 - Median/%ile CI
 - t test
 - ANOVA
- Sample Size



Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health

Now in English, French, Spanish, Italian, and Portuguese

Version 3.01 Updated 2013/04/06 *Try it in a Smartphone browser!*



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.) The programs can be run in the browsers of many iPhone and Android cellphones

Test results are provided for each module so that you can judge reliability, although it is



[Expand All](#) | [Collapse](#)

- Home
- Info and Help
 - Language/Options/Settings
 - Calculator
- Counts
 - Std.Mort.Ratio
 - Proportion
 - Two by Two Table
 - Dose-Response
 - R by C Table
 - Matched Case Control
 - Screening
- Person Time
 - 1 Rate
 - Compare 2 Rates
- Continuous Variables
 - Mean CI
 - Median/%ile CI
 - t test
 - ANOVA
- Sample Size

Start

Enter

Results

Examples

Help

Clear

[Settings](#)

Conf. level=95%

Calculate

Add Stratum

Stratum 1 ▾

Delete Stratum

Open Epi 2 x 2 Table

		Disease		Totals
		(+)	(-)	
Exposure	(+)			
	(-)			
Totals				



[Expand All](#) | [Collapse](#)

- Home
- Info and Help
- Language/Options/Settings
- Calculator
- Counts
 - Std.Mort.Ratio
 - Proportion
 - Two by Two Table
 - Dose-Response
 - R by C Table
 - Matched Case Control
 - Screening
- Person Time
 - 1 Rate
 - Compare 2 Rates
- Continuous Variables
 - Mean CI
 - Median/%ile CI
 - t test
 - ANOVA
- Sample Size

Start

Enter

Results

Examples

Help

Clear [Settings](#) Conf. level=95% Calculate

Add Stratum Stratum 1 ▾ Delete Stratum

Open Epi 2 x 2 Table

	Disease		Totals
	(+)	(-)	
Exposure (+)	563	5336	5899
Exposure (-)	87	1732	87
Totals	650	5336	5986



[Expand All](#) | [Collapse](#)

- Home
- Info and Help
 - Language/Options/Settings
 - Calculator
- Counts
 - Std.Mort.Ratio
 - Proportion
 - Two by Two Table
 - Dose-Response
 - R by C Table
 - Matched Case Control
 - Screening
- Person Time
 - 1 Rate
 - Compare 2 Rates
- Continuous Variables
 - Mean CI
 - Median/%ile CI
 - t test
 - ANOVA
- Sample Size
- Power
- Random numbers
- Searches
 - Google--Internet
 - PubMed--MEDLARS
- Internet Links
- Download OpenEpi
- Development

Start	Enter	Results	Examples	Help
Chi Square and Exact Measures of Association				
Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)	
Uncorrected chi square	40.86	<0.0000001	<0.0000001	
Yates corrected chi square	40.25	<0.0000001	<0.0000001	
Mantel-Haenszel chi square	40.86	<0.0000001	<0.0000001	
Fisher exact		?(P)	?	
Mid-P exact		?(P)	?	
All expected values (row total*column total/grand total) are >=5 OK to use chi square.				
Risk-Based* Estimates and 95% Confidence Intervals (Not valid for Case-Control studies)				
Point Estimates		Confidence Limits		
Type	Value	Lower, Upper	Type	
Risk in Exposed	9.544%	8.82, 10.32	Taylor series	
Risk in Unexposed	4.783%	3.889, 5.867	Taylor series	
Overall Risk	8.422%	7.822, 9.063	Taylor series	
Risk Ratio	1.995	1.602, 2.485 ¹	Taylor series	
Risk Difference	4.761%	3.527, 5.996 ^o	Taylor series	
Etiologic fraction in pop.(EFp)	43.21%	32.4, 54.01		
Etiologic fraction in exposed(EFe)	49.89%	37.58, 59.77		



[Expand All](#) | [Collapse](#)

- Home
- Info and Help
- Language/Options/Settings
- Calculator
- Counts
 - Std.Mort.Ratio
 - Proportion
 - Two by Two Table
 - Dose-Response
 - R by C Table
 - Matched Case Control
 - Screening
- Person Time
 - 1 Rate
 - Compare 2 Rates
- Continuous Variables
 - Mean CI
 - Median/%ile CI
 - t test
 - ANOVA
- Sample Size
- Power
- Random numbers
- Searches
 - Google--Internet
 - PubMed--MEDLARS
- Internet Links
- Download OpenEpi
- Development

Start	Enter	Results	Examples	Help
Chi Square and Exact Measures of Association				
Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)	
Uncorrected chi square	40.86	<0.0000001	<0.0000001	
Yates corrected chi square	40.25	<0.0000001	<0.0000001	
Mantel-Haenszel chi square	40.86	<0.0000001	<0.0000001	
Fisher exact		'?(P)	'?	
Mid-P exact		'?(P)	'?	

All expected values (row total*column total/grand total) are ≥ 5
OK to use chi square.

Risk-Based* Estimates and 95% Confidence Intervals (Not valid for Case-Control studies)			
Point Estimates		Confidence Limits	
Type	Value	Lower, Upper	Type
Risk in Exposed	9.544%	8.82, 10.32	Taylor series
Risk in Unexposed	4.783%	3.889, 5.867	Taylor series
Overall Risk	8.422%	7.822, 9.063	Taylor series
Risk Ratio	1.995	1.602, 2.485 ¹	Taylor series
Risk Difference	4.761%	3.527, 5.996 ^o	Taylor series
Etiologic fraction in pop.(EFp)	43.21%	32.4, 54.01	
Etiologic fraction in exposed(EFe)	49.89%	37.58, 59.77	

[Expand All](#) | [Collapse](#)

- Home
- Info and Help
- Language/Options/Settings
- Calculator
- Counts
 - Std.Mort.Ratio
 - Proportion
 - Two by Two Table
 - Dose-Response
 - R by C Table
 - Matched Case Control
 - Screening
- Person Time
 - 1 Rate
 - Compare 2 Rates
- Continuous Variables
 - Mean CI
 - Median/%ile CI
 - t test
 - ANOVA
- Sample Size
- Power
- Random numbers
- Searches
 - Google--Internet
 - PubMed--MEDLARS
- Internet Links
- Download OpenEpi
- Development

Start	Enter	Results	Examples	Help
Chi Square and Exact Measures of Association				
Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)	
Uncorrected chi square	40.86	<0.0000001	<0.0000001	
Yates corrected chi square	40.25	<0.0000001	<0.0000001	
Mantel-Haenszel chi square	40.86	<0.0000001	<0.0000001	
Fisher exact		?(P)	?	
Mid-P exact		?(P)	?	
All expected values (row total*column total/grand total) are >=5 OK to use chi square.				
Risk-Based* Estimates and 95% Confidence Intervals (Not valid for Case-Control studies)				
Point Estimates		Confidence Limits		
Type	Value	Lower, Upper	Type	
Risk in Exposed	9.544%	8.82, 10.32	Taylor series	
Risk in Unexposed	4.783%	3.889, 5.867	Taylor series	
Overall Risk	8.422%	7.822, 9.063	Taylor series	
Risk Ratio	1.995	1.602, 2.485 ¹	Taylor series	
Risk Difference	4.761%	3.527, 5.996 ^o	Taylor series	
Etiologic fraction in pop.(EFp)	43.21%	32.4, 54.01		
Etiologic fraction in exposed(EFe)	49.89%	37.58, 59.77		

ВЫВОД:
Мужчины среднего
возраста, которые когда-
либо курили или курят
сейчас, имеют в два раза
больший риск инфаркта
миокарда в течение
последующих 10 лет жизни
в сравнении с мужчинами,
которые никогда не курили.



Преимущества и недостатки когортных исследований

Преимущества

1. Возможность оценки причинно-следственной связи (этиологии заболевания)
2. Возможность измерения степени риска
3. Наличие точной, подробной информации о воздействии
4. Возможность исследования роли редко встречающихся факторов риска
5. Возможность исследования нескольких факторов одновременно
6. Возможность анализа нескольких исходов одновременно
7. Минимизация систематической ошибки отбора



Недостатки

1. Дороговизна
2. При редких исходах требуется набор очень больших когорт
3. Малопригодны для исследований исходов, для реализации которых нужно много лет
4. Потеря пациентов в течение исследования
5. Возможность изменения поведения участниками ввиду длительного периода наблюдения

Анализ выживания

Исходная точка:

- ✓ Постановка диагноза
- ✓ Стадия заболевания
- ✓ Появление симптома – маркера прогрессирования болезни
- ✓ Оперативное вмешательство
- ✓ Начало лечения....

наблюдение

Учет
цензурированных
случаев

Конечная точка:

- ✓ Смерть
- ✓ Переход в следующую стадию
- ✓ Потеря трудоспособности
- ✓ Пятилетняя выживаемость
- ✓ Десятилетняя выживаемость....

Кривые дожития (метод Каплана-Майера)

CTCs in Patients Undergoing Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases

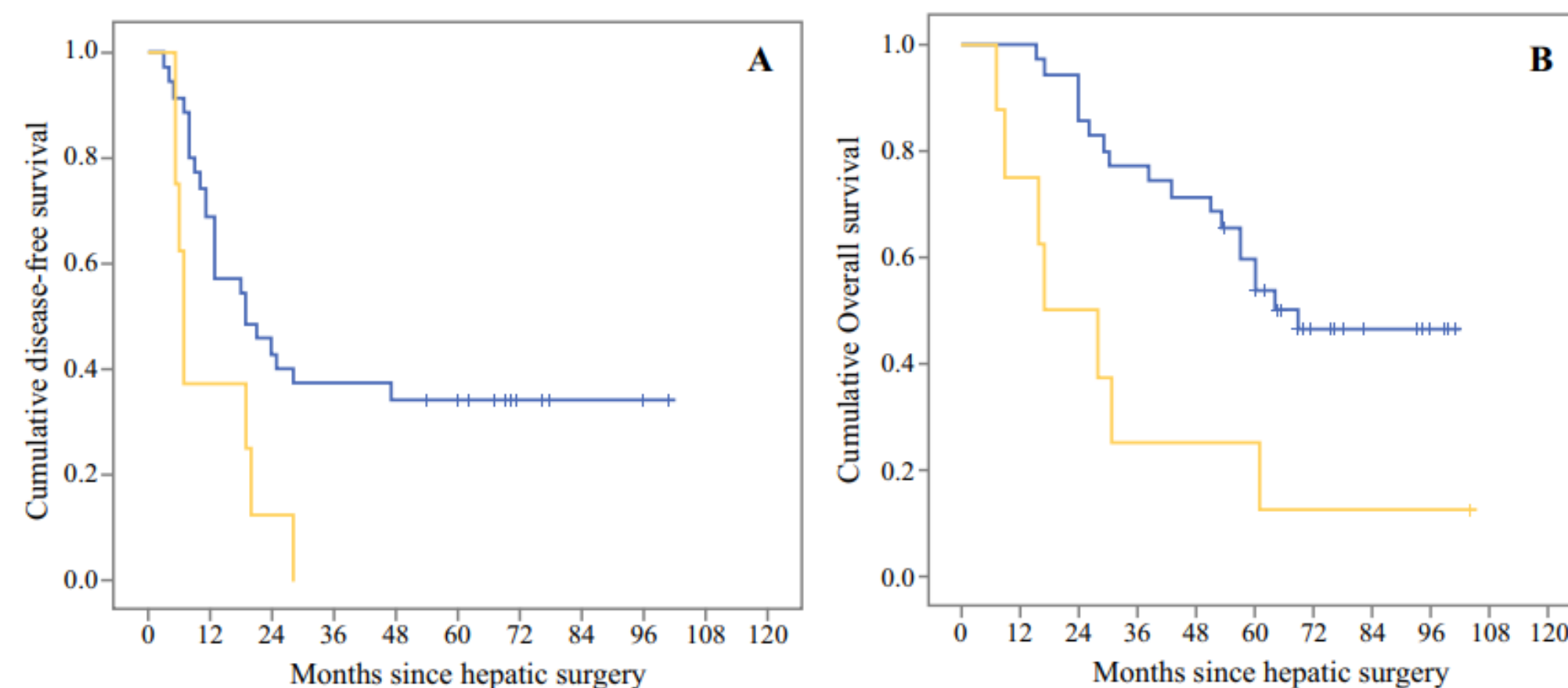


FIG. 1 a Disease-free survival according to preoperative CTC status (0–1 shown in blue; ≥ 2 shown in yellow) in patients with resected colorectal liver metastases (median 19 vs. 7 months; $p = 0.01$). **b** Overall survival according to preoperative CTC status (0–1 shown

in blue; ≥ 2 shown in yellow) in patients with resected colorectal liver metastases (median 69 vs. 17 months; $p = 0.004$). CTC circulating tumor cell

Ann Surg Oncol
https://doi.org/10.1245/s10434-019-07503-8

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY



ORIGINAL ARTICLE – COLORECTAL CANCER

Circulating Tumor Cells in Patients Undergoing Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases. Clinical Utility for Long-Term Outcome: A Prospective Trial

Virginia Arrazubi, MD¹, Elena Mata, MD¹, María Luisa Antelo, MD, PhD², Antonio Tarifa, MD³, Javier Herrera, MD, PhD³, Cruz Zazpe, MD³, Lucía Teijeira, MD¹, Antonio Viudez, MD, PhD¹, Javier Suárez, MD³, Irene Hernández, MD¹, and Ruth Vera, MD¹

¹Department of Medical Oncology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain; ²Department of Hematology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain; ³Department of Gastrointestinal Surgery, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

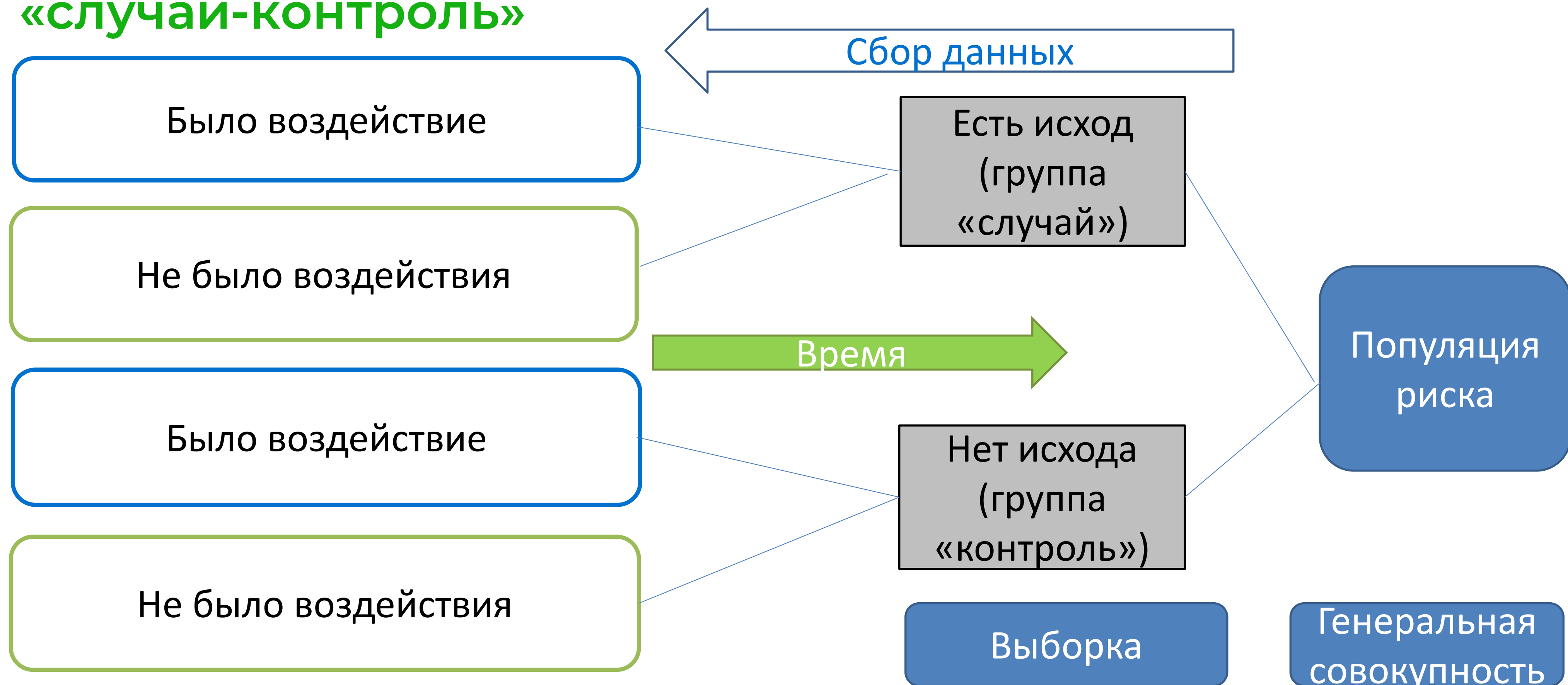
ABSTRACT

Background. Patients with resected colorectal cancer liver metastases display heterogeneous clinical behavior. The identification of new prognostic factors would help in making more accurate decisions.

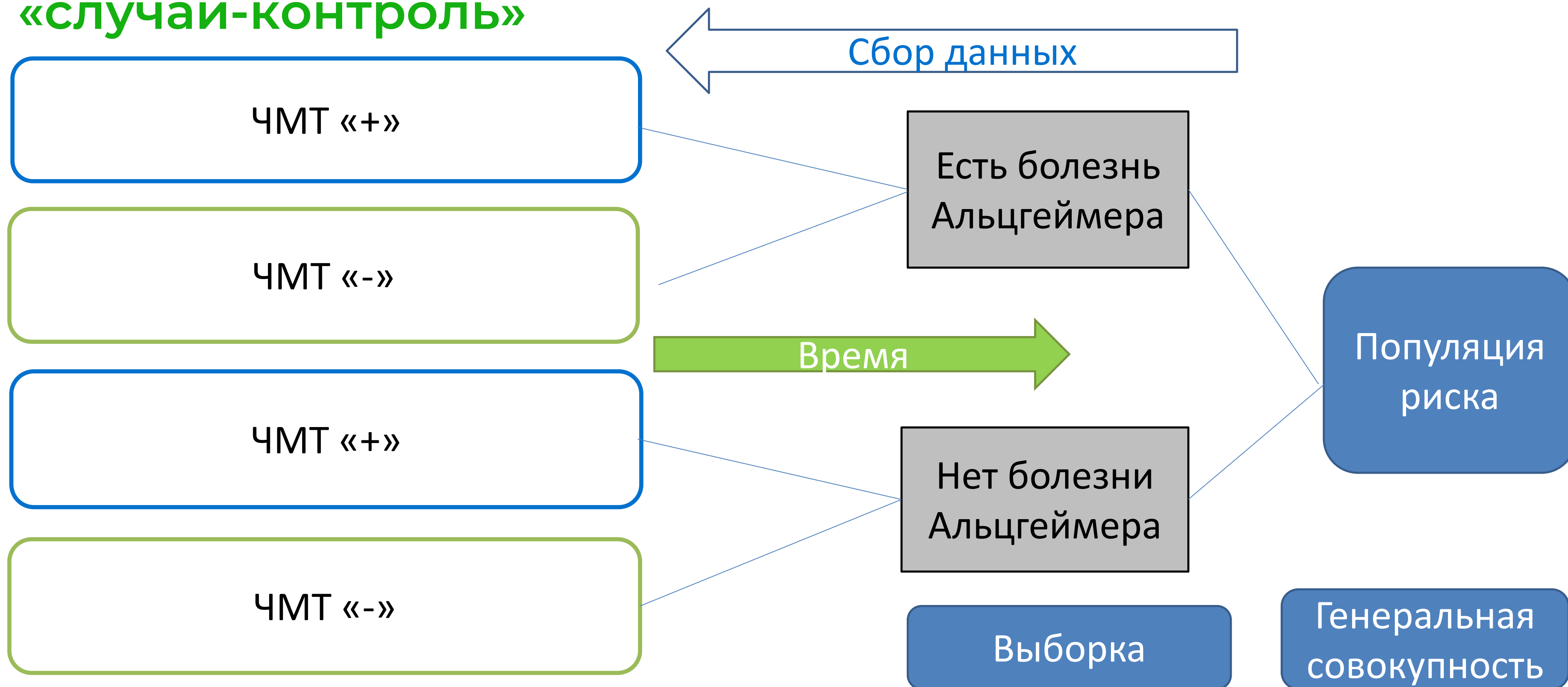
Objective. The aim of this study was to evaluate the

survival was 19 months in the preoperative CTC-negative group versus 7 months in the CTC-positive group ($p = 0.01$). Additionally, overall survival was 69 months in the preoperative CTC-negative group versus 17 months in the CTC-positive group ($p = 0.004$). Preoperative CTC count remained significant in multivariate analysis.

Исследования типа «случай-контроль»



Исследование типа «случай-контроль»



Шанс (odds)

	Исход имеется	Исхода нет	
Экспонированы	a	b	a + b
Неэкспонированы	c	d	c + d
	a + c	b + d	N = a + b + c + d

- ✓ Шанс = отношение количества экспонированных к неэкспонированным среди случаев или контролей

Отношение шансов (odds ratio, OR)

	Исход имеется	Исхода нет	
Экспонированы	a	b	a + b
Неэкспонированы	c	d	c + d
	a + c	b + d	N = a + b + c + d

- ✓ Шанс = отношение количества экспонированных к неэкспонированным среди случаев или контролей

$$OR = a/c : b/d = ad/bc$$



Интерпретация значений отношения шансов

$OR > 1$

Воздействие изучаемого фактора повышает риск исхода

$OR < 1$

Воздействие изучаемого фактора снижает риск исхода
(протективный фактор)

$OR = 1$

Влияние фактора на исход в данном исследовании не подтверждено

Пример исследования «случай – контроль» (1) (из: Michaelson K. et al. British medical journal, 1998, 316, 1858-1863)

- ✓ ? Влияет ли прием ГЗТ женщинами в постменопаузе на риск перелома бедренной кости?
- ✓ «Случай» – 1327 женщин в возрасте 50-81 г. с переломом шейки бедра, проживающие в одном и том же городе Швеции
- ✓ «Контроль» – 3262 женщины того же возраста, проживающие в том же городе, случайно выбранные из Национального регистра
- ✓ Воздействие – прием ГЗТ в настоящее время
- ✓ Результат: Среди 1327 женщин с переломом бедренной кости ГЗТ получали 40 человек, в контрольной группе – 239 человек

[Expand All](#) | [Collapse](#)

- Home
- Info and Help
- Language/Options/Settings
- Calculator
- Counts
 - Std.Mort.Ratio
 - Proportion
 - Two by Two Table
 - Dose-Response
 - R by C Table
 - Matched Case Control
 - Screening
- Person Time
 - 1 Rate
 - Compare 2 Rates
- Continuous Variables
 - Mean CI
 - Median/%ile CI
 - t test
 - ANOVA
- Sample Size
- Power
- Random numbers
- Searches

Start
Enter
Results
Examples
Help

[Settings](#)
 Conf. level=95%

Stratum 1 ▾

Open Epi 2 x 2 Table

		Disease		Totals
		(+)	(-)	
Exposure	(+)	40	239	279
	(-)	1287	3023	4310
Totals		1327	3262	4589



[Expand All](#) | [Collapse](#)

Home

Info and Help

Language/Options/Settings

Calculator

Counts

Std.Mort.Ratio

Proportion

Two by Two Table

Dose-Response

R by C Table

Matched Case Control

Screening

Person Time

1 Rate

Compare 2 Rates

Continuous Variables

Mean CI

Median/%ile CI

t test

ANOVA

Sample Size

Power

Random numbers

Searches

Google--Internet

PubMed--MEDLARS

Internet Links

Download OpenEpi

Development

Start

Enter

Results

Examples

Help

Chi Square and Exact Measures of Association

Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	30.72	<0.0000001	<0.0000001
Yates corrected chi square	29.97	<0.0000001	<0.0000001
Mantel-Haenszel chi square	30.71	<0.0000001	<0.0000001
Fisher exact		<0.0000001(P)	<0.0000001
Mid-P exact		<0.0000001(P)	<0.0000001

All expected values (row total*column total/grand total) are ≥ 5
OK to use chi square.

Risk-Based* Estimates and 95% Confidence Intervals (Not valid for Case-Control studies)

Point Estimates		Confidence Limits	
Type	Value	Lower, Upper	Type
Risk in Exposed	14.34%	10.68, 18.96	Taylor series
Risk in Unexposed	29.86%	28.51, 31.24	Taylor series
Overall Risk	28.92%	27.62, 30.25	Taylor series
Risk Ratio	0.4801	0.3591, 0.6419 ¹	Taylor series
Risk Difference	-15.52%	-19.86, -11.19 ^o	Taylor series
Prevented fraction in pop.(pfp)	3.161%	2.231, 4.073	
Prevented fraction in exposed(pfe)	51.99%	35.81, 64.09	

Отношение шансов (odds ratio, OR)

- Counts
 - Std.Mort.Ratio
 - Proportion
 - Two by Two Table
 - Dose-Response
 - R by C Table
 - Matched Case Control
 - Screening
- Person Time
 - 1 Rate
 - Compare 2 Rates
- Continuous Variables
 - Mean CI
 - Median/%ile CI
 - t test
 - ANOVA
- Sample Size
- Power
- Random numbers
- Searches
 - Google--Internet
 - PubMed--MEDLARS
- Internet Links

Odds-Based Estimates and Confidence Limits		
Point Estimates		Confidence Limits
Type	Value	Lower, Upper
CMLE Odds Ratio*	0.3932	0.2765, 0.5484 ¹
		0.2722, 0.5553 ¹
Odds Ratio	0.3931	0.2795, 0.5529 ¹
Prevented fraction in pop(PFpOR)	4.447%	3.136, 5.722
Prevented fraction in exposed(PFeOR)	60.69%	44.71, 72.05

*Conditional maximum likelihood estimate of Odds Ratio

(P)indicates a one-tail P-value for Protective or negative association; otherwise one-tailed exact P-values are for a positive association.

Martin,D; Austin,H (1991) An efficient program for computing conditional maximum likelihood estimates and exact confidence limits for a common odds ratio. Epidemiology 2, 359-362.

¹ 95% confidence limits testing exclusion of 0 or 1, as indicated

P-values < 0.05 and confidence limits excluding null values (0.1. or [n]) are highlighted.



Отношение шансов (odds ratio, OR)

■



Вывод: Прием ГЗТ
женщинами в
постменопаузе
уменьшает вероятность
перелома у них
бедренной кости.



Пример исследования «случай – контроль» (2)

- ✓ В городе N в течение недели зарегистрировано 110 случаев сальмонеллеза
- ✓ Значительная часть заболевших указывает на посещение кофейни «Шоколад» в течение 1-2 суток, предшествовавших заболеванию
- ✓ ? Явилось ли посещение кофейни «Шоколад» фактором риска заражения людей сальмонеллезом
- ✓ «Случай» – 65 пациентов с подтвержденным диагнозом сальмонеллеза, госпитализированных в инфекционную больницу
- ✓ «Контроль» – 65 пациентов, проживающих в том же городе, госпитализированных в тот же период времени в ту же больницу с диагнозами «ОРВИ», «Пневмония» или «Ангина» и не имеющие симптомов кишечной инфекции.
- ✓ Воздействие – посещение кофейни «Шоколад» в течение 1 недели до развития симптомов ОКИ
- ✓ Из 65 пациентов, заболевших сальмонеллезом, на посещение кофейни указали 50 человек, из контрольной группы – 2 человека.
- ✓ Рассчитать отношение шансов и сделать вывод о возможности заражения людей сальмонеллезом в кофейне.



ВАЖНО!

Случай

- ✓ Критерии должны быть четкими
- ✓ Лучше включать пациентов со «свежим» диагнозом
- ✓ Стараться охватить как можно больше случаев

Контроль

- ✓ Не должны иметь заболевания (исхода)
- ✓ Должны быть набраны в то же время из той же популяции
- ✓ Число контролей может быть больше числа случаев

Воздействие

- ✓ Должно быть четко определено



Преимущества и недостатки исследований «случай-контроль»

Преимущества

1. Простота, дешевизна
2. Возможность оценки причинно-следственной связи
3. Возможность исследования факторов риска для редких заболеваний
4. Возможность исследования нескольких факторов одновременно
5. Отсутствие риска потери участников

Недостатки

1. Ошибка воспоминания
2. Малопригодны для ситуаций, когда распространенность фактора риска в популяции низкая
3. Проблема подбора репрезентативного контроля (возможность ошибок)

Выбор вида исследования

Задача	Тип исследования
Лечение	РКИ
Диагностика	Поперечное исследование
Скрининг	Поперечное исследование
Прогноз	Когортное исследование
Этиология, факторы риска	Когортные исследования или случай-контроль

Рекомендуемая литература

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины; пер. с англ. - М.: Медиа Сфера, 1998. - 352 с.
<https://doi.org/10.14341/probl11773>
2. Hulley S.B. et al. Designing Clinical Research. Fourth edition. - Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2013.
3. Глобальные риски для здоровья: смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска. Всемирная организация здравоохранения, 2015.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44203/9789244563878_rus.pdf