



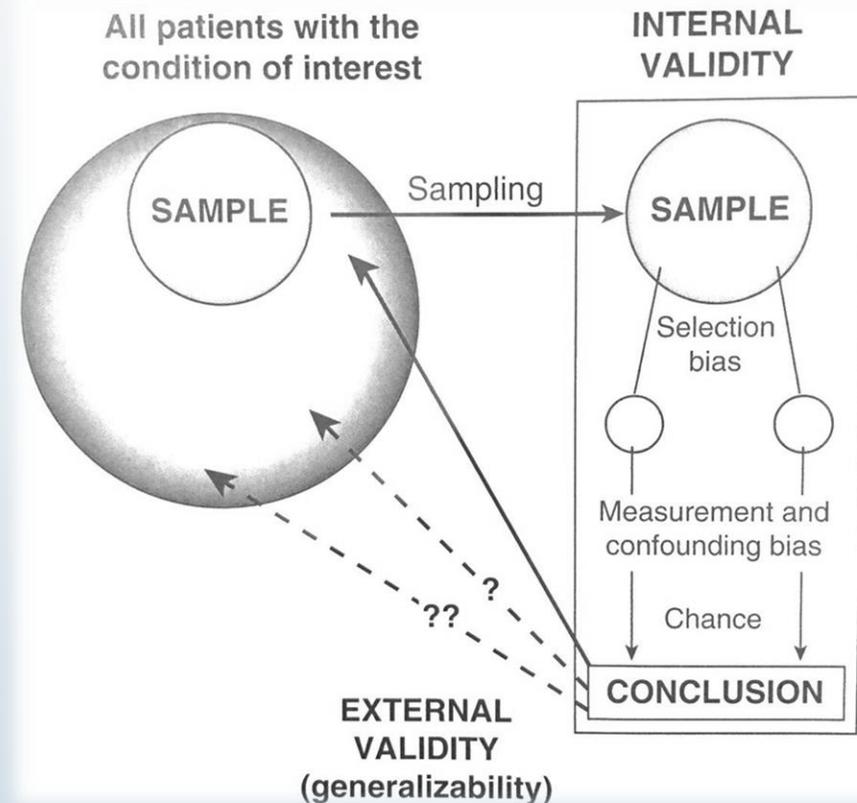
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России  
Кафедра эпидемиологии и доказательной медицины

# Систематическая и случайная ошибки в эпидемиологических исследованиях. Методы контроля ошибок

Доцент кафедры, к.м.н.  
Аглиуллина Саида Тахировна

# 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.



Источник: Р.Флетчер, С.Флетчер, Эвагнер. М. Медиа Сфера, 1998.



## Достоверность (internal validity)

- Это внутренняя характеристика
  - **касается именно данной группы больных и не обязательно распространяется на другие группы**
- Достоверность клинического исследования определяется тем, насколько хорошо разработан план, правильно проведены сбор и анализ данных;
  - степень достоверности определяется наличием и выраженностью систематических и случайных ошибок.
- Достоверность – необходимое, но не достаточное условие для того, чтобы клиническое наблюдение было полезным.

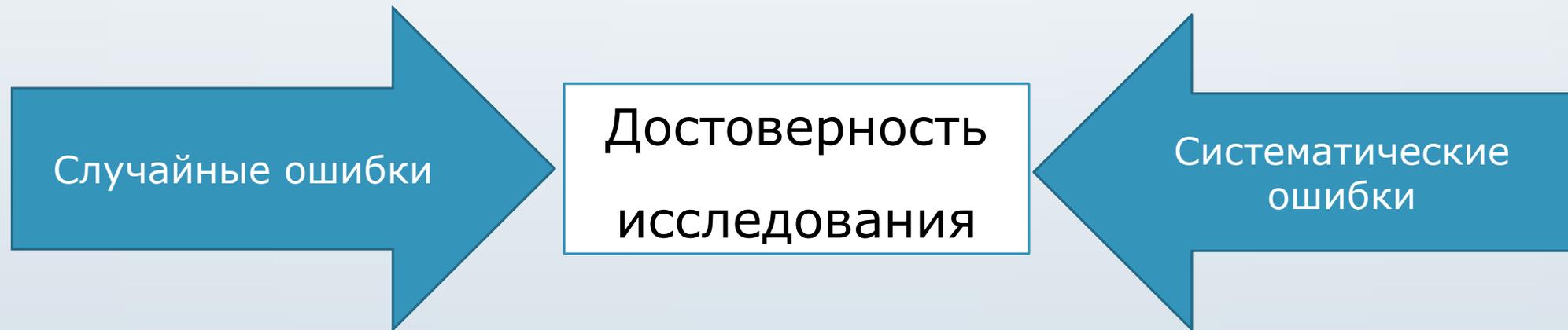


## Что может повлиять на достоверность исследования?

- 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)



# Случайные и систематические ошибки в исследованиях





## Случайные ошибки в исследованиях

- Любые наблюдения подвержены влиянию случайности.
- **Случайная ошибка (СЛО)** – отклонение результата (отдельного) наблюдения в выборке от истинного значения в популяции, обусловленное исключительно случайностью.
- Пример 1
  - *подброшенная 100 раз монета падает орлом не точно 50 раз.*
- Пример 2
  - *если предположить, что два препарата одинаково эффективны и каждый из них вызывает улучшение примерно у половины больных, то в единичном исследовании с небольшим числом больных в сравниваемых группах вполне может оказаться (исключительно из-за чистой случайности), что прием препарата А в большем проценте случаев дает положительный эффект, чем препарат Б.*
- В отличие от систематической ошибки, которая вызывает отклонение оценки от истины либо в одну, либо в другую сторону, случайная вариация с одинаковой вероятностью приводит к завышенной и к заниженной оценке.

# Систематические ошибки в исследованиях





## Сис0, обусловленная отбором (Selection Bias)

- Возникает, когда сравниваемые группы пациентов различаются не только по изучаемому признаку, но и по другим факторам, влияющим на исход.
  - Пол
  - Возраст
  - Тяжесть заболевания
  - Сопутствующая патология
  - и др.



## Систематическая ошибка, возникающая при оценке исходов

- Эта ошибка может возникнуть, если шансы обнаружения исхода у пациентов в одной группе выше, чем в другой.
- Систематическая ошибка может возникнуть просто из-за различий в методах выявления и классификации исходов.
- Эту ошибку можно минимизировать с помощью трех приемов:
  - организовать исследование так, чтобы наблюдатель не знал, к какой группе принадлежит каждый пациент;
  - однозначно определить критерии диагностики изучаемых исходов (и следовать им);
  - прилагать одинаковые усилия к выявлению исходов во всех группах.



## Пример ошибки отбора

- В когортных исследованиях по изучению рисков и пользы от употребления алкоголя, была выявлена «J-образная» связь между употреблением алкоголя и смертностью.
- Лучший исход (по показателям преждевременной смерти) отмечался в группе умеренно пьющих людей.
- Трезвенники со значительно большей вероятностью погибали в более молодом возрасте, чем обычный человек, потреблявший умеренное количество алкоголя.

***Почему был получен такой результат?***



## Популяция трезвенников включает:

- *людей, ведущих здоровый образ жизни;*
- *людей, вынужденных бросить пить по состоянию здоровья;*
- *тех, кто пьют «как рыбы», но предпочитают об этом не распространяться.*

## СисО, обусловленная измерением (Measurement Bias)

- Возникает, когда в сравниваемых группах больных используются разные методы измерения.
- Пример : Изменения уровня АД в зависимости от условий измерения (*Sackett et al.*):

Измерение в кабинете, а не дома	+ 5 mm Hg
Незнакомый врач	+15 mm Hg
Разговоры	+10 mm Hg
Рука на весу	+8 mm Hg
Напряженная спина	+8 mm Hg
Послеобеденное время	+8 mm Hg



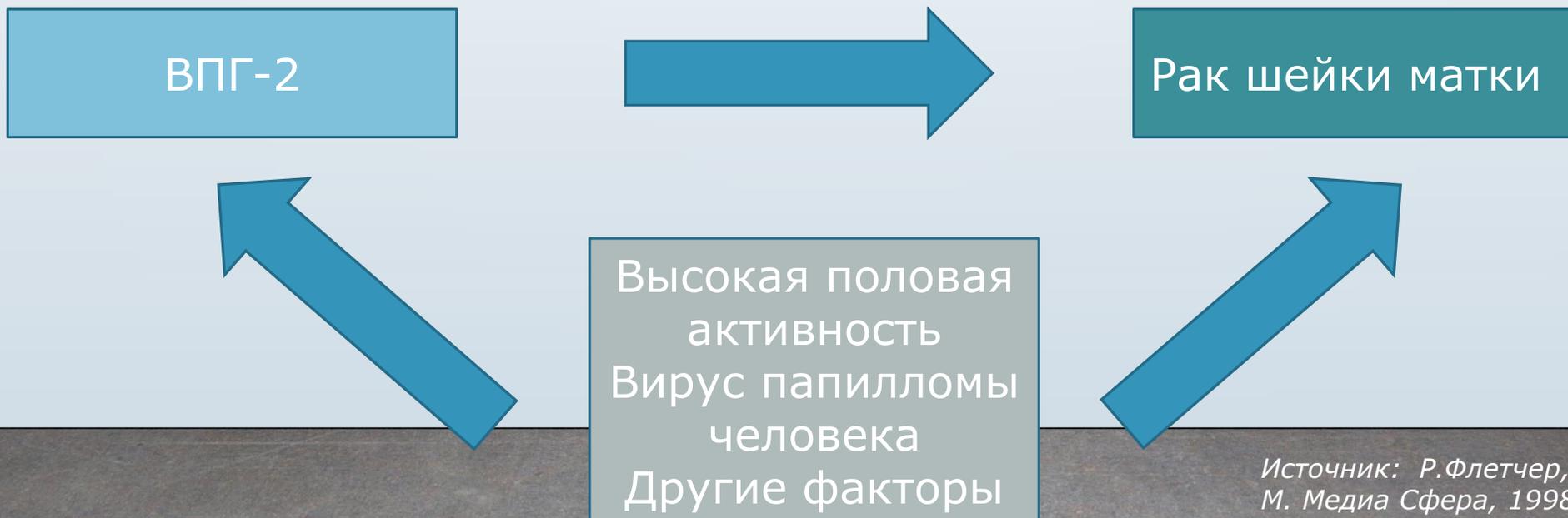
## Систематическая ошибка вследствие миграции

- Может возникнуть, если пациенты одной из групп покидают ее, выбывая из исследования или переходя в другую группу.
  - Причины выбывания – смерть, выздоровление, осложнения терапии и т. д., часто связаны с прогнозом и могут повлиять на характеристики одной группы сильнее, чем другой.
- Если такие изменения значительны, они могут повлиять на достоверность выводов.
- По мере увеличения доли членов когорты, выбывающих из исследования, возрастает и вероятность систематической ошибки.

## СисО, обусловленная вмешивающимися факторами (confounding bias)

Возникает, когда один фактор связан с другим, и эффект одного искажает эффект другого.

*Пример:*



Источник: Р.Флетчер, С.Флетчер, Эвагнер.  
М. Медиа Сфера, 1998.

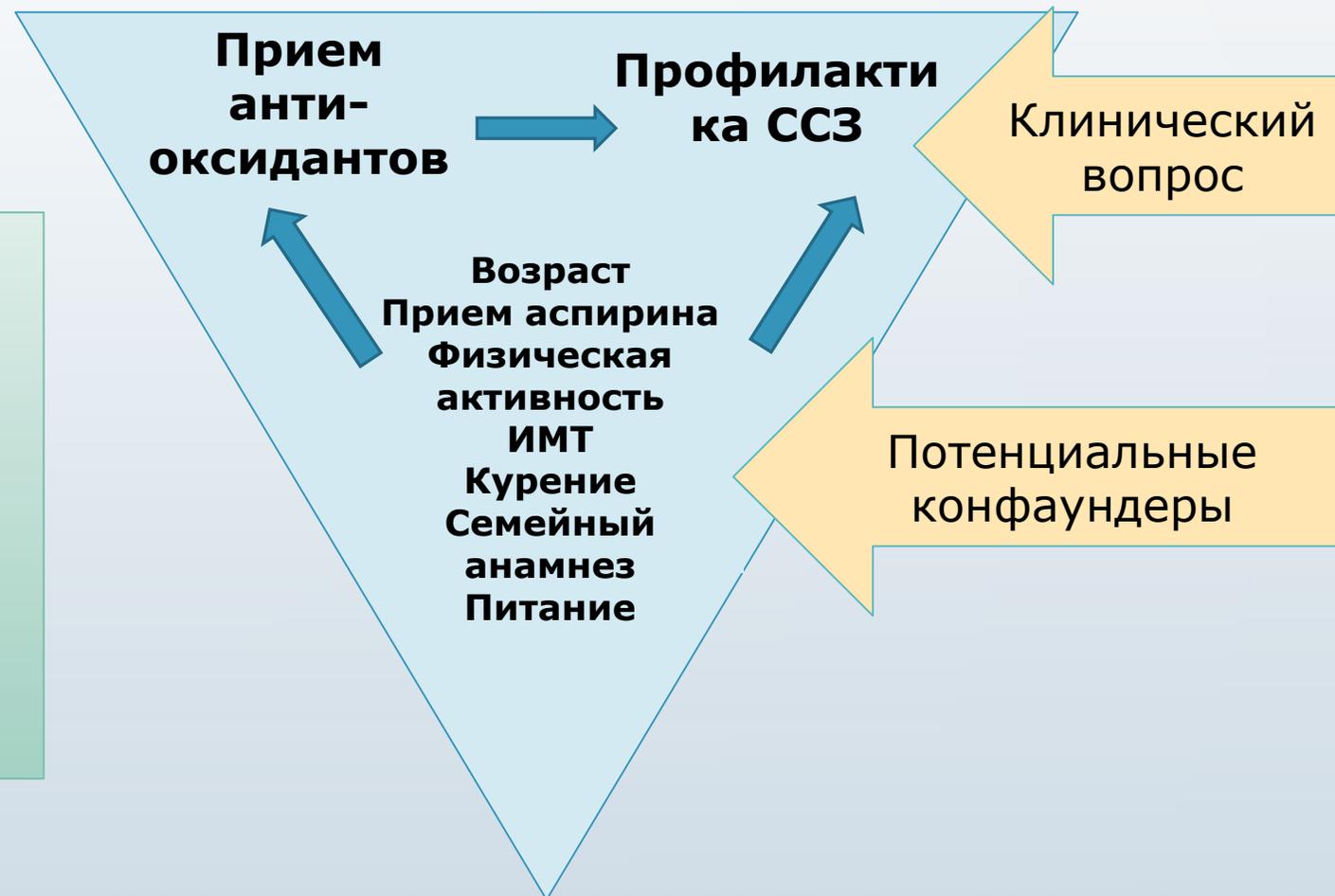
## Confounding factor

**Вмешивающийся фактор (confounding factor)** – фактор, связанный с известным исследуемым фактором (воздействие) и некоторым образом влияющий на результат (исход).



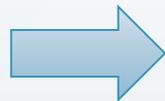
# Конфаундинг - эффект

искажение связи (усиление, ослабление, извращение) между двумя переменными (воздействием и исходом), вызванное присутствием внешнего фактора (третьей переменной).



# Проблема конфаундинга в исследованиях

Злоупотребление  
алкоголем



Рак легкого

Исследование случай-контроль:  
влияние злоупотребления алкоголем  
на развитие рака легкого

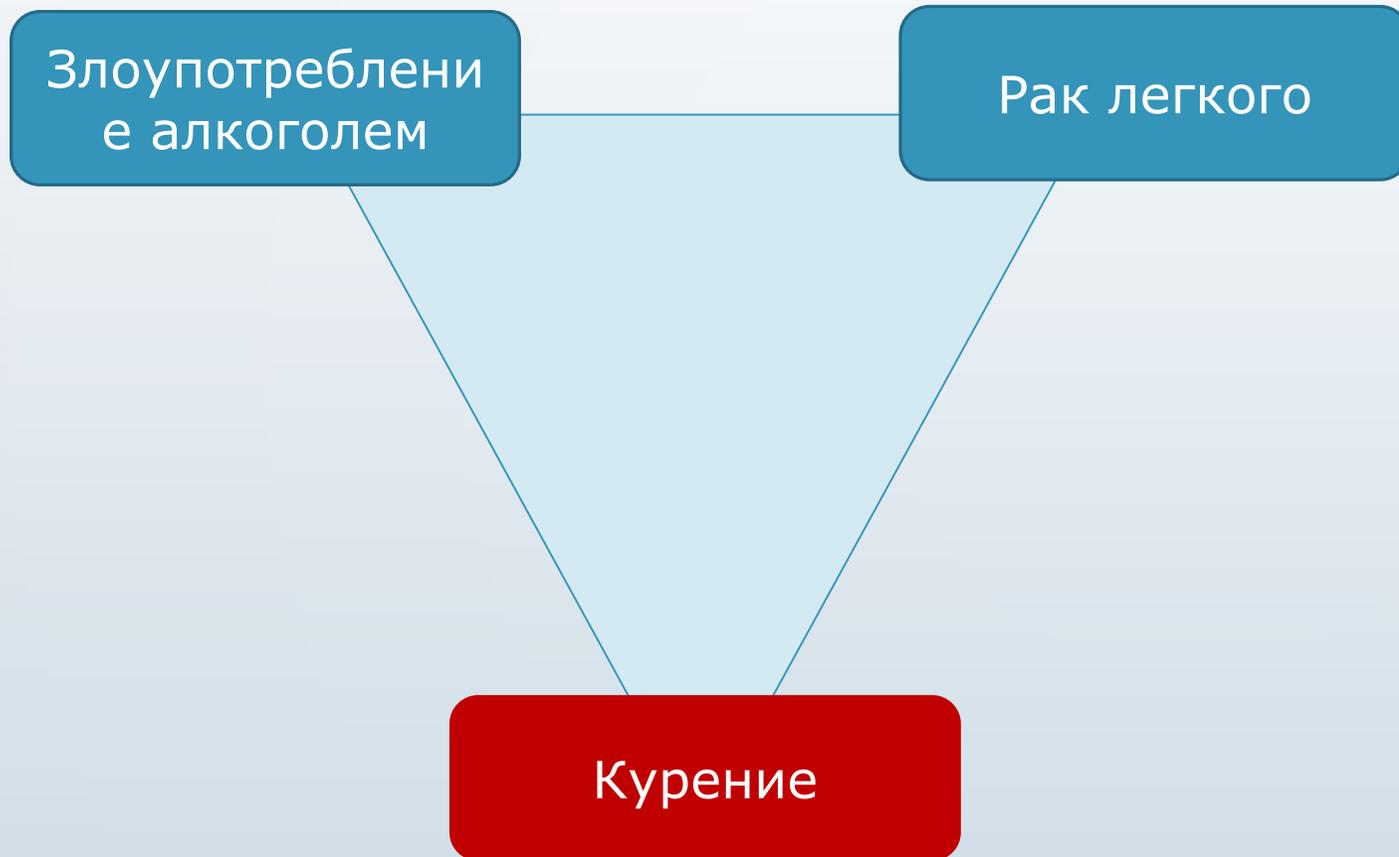
Cases	Controls
☹ ☹ ☹ ☹ ☹	☺ ☺ ☺ ☺ ☺
☹ ☹ ☹ ☹ ☹	☺ ☺ ☺ ☺ ☺
☹ ☹ ☹ ☹ ☹	☺ ☺ ☺ ☺ ☺
☹ ☹ ☹ ☹ ☹	☺ ☺ ☺ ☺ ☺

	Случаи	Контроли
Пьющие	10	5
Непьющие	10	15

$$OR = (10 * 15) / (10 * 5) = 3$$

Примечание: синие = пьющие, черные = непьющие

# Исследование случай-контроль: влияние злоупотребления алкоголем на развитие рака легкого

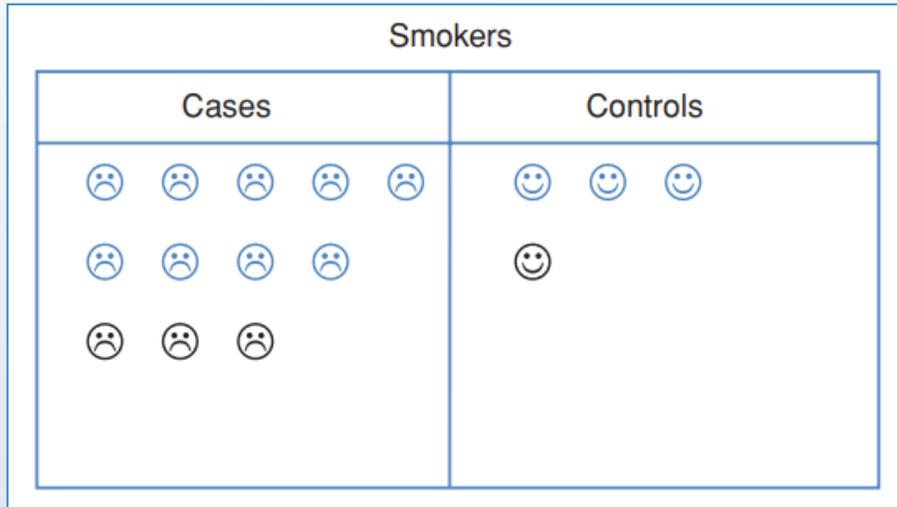


Smokers	
Cases	Controls
☹ ☹ ☹ ☹ ☹	☺ ☺ ☺
☹ ☹ ☹ ☹	☺
☹ ☹ ☹	

Non-smokers	
Cases	Controls
☹	☺ ☺
☹ ☹ ☹ ☹ ☹	☺ ☺ ☺ ☺ ☺
☹ ☹	☺ ☺ ☺ ☺ ☺
	☺ ☺ ☺ ☺

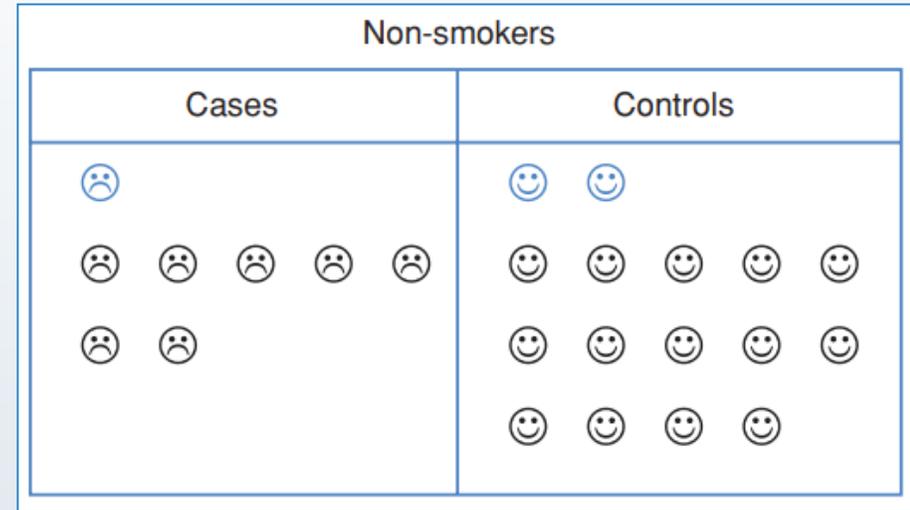
синие = пьющие, черные = непьющие

# Влияние злоупотребления алкоголем на развитие рака легкого



	Случаи	Контроли
Пьющие	9	3
Непьющие	3	1

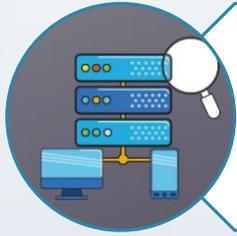
$$OR = (9 * 1) / (3 * 3) = 1$$



	Случаи	Контроли
Пьющие	1	2
Непьющие	7	14

$$OR = (1 * 14) / (2 * 7) = 1$$

# Подходы к определению потенциальных конфаундеров



Данные других исследований



Наличие статистической связи с  
воздействием и заболеванием



Клинический опыт и знание  
биологии заболевания

# Методы контроля конфаундинга в исследованиях

## Дизайн (планирование)

- Рандомизация
- Ограничение
- Подбор пар

## Анализ

- Подбор пар
- Стратификация
- Простая корректировка
- Многофакторная корректировка с использованием регрессии



## Методы устранения систематических ошибок, возникающих при отборе

### На этапе планирования:

- Рандомизация
  - Распределить пациентов по группам таким образом, чтобы каждый пациент имел равные шансы попасть в ту или иную группу.
- Введение ограничений
  - Ограничить диапазон ограничений характеристик пациентов, включаемых в исследование
- Подбор соответствующих пар
  - Каждому пациенту в одной группе подобрать одного или более пациентов с такими же характеристиками (кроме изучаемой) для группы сравнения



## Методы устранения систематических ошибок, возникающих при отборе

### На этапе анализа:

- Стратификация
  - Сравнить влияние изучаемого фактора на частоту исходов внутри подгрупп, имеющих одинаковый исходный риск
- Стандартизация
  - *простая* – математически скорректировать исходное значение какой-либо одной характеристики таким образом, чтобы уравнивать подгруппы по исходному риску
  - *множественная* – скорректировать различия по многим влияющим на исход факторам, применяя методы математического моделирования
- Анализ "наилучший вариант–наихудший вариант"
  - Описать результаты которые могут получиться, если исходить из предположения о максимальной выраженности систематической ошибки при отборе

# Подбор пар (Matching)

Основная группа				Контрольная			
Идентификатор участника исследования	Воздействие	Пол	Курение	Идентификатор участника исследования	Воздействие	Пол	Курение
1а	Высокая активность	Женщина	Нет	1б	Низкая активность	Женщина	Нет
2а	Высокая активность	Мужчина	Да	2б	Низкая активность	Мужчина	Да
3а	Высокая активность	Мужчина	Нет	3б	Низкая активность	Мужчина	Нет
4а	Высокая активность	Женщина	Нет	4б	Низкая активность	Женщина	Нет
И т.д.				И т.д.			

# Стратификация



## Пример

- Предположим, что нужно сравнить послеоперационную летальность при операции аортокоронарного шунтирования в больницах А и Б. Всего в больнице А отмечено 48 смертей на 1200 операций (4%), а в больнице Б – 64 смерти на 2400 операций (2,6%). Согласно этим огрубленным показателям, больница Б лучше, чем А. Так ли это в действительности?
- Не исключено, что пациенты двух больниц исходно несопоставимы по прогнозу. На основании возраста, функции миокарда, степени стеноза и других характеристик можно подразделить пациентов на подгруппы с разным дооперационным риском, а затем сравнить послеоперационную летальность в пределах каждой подгруппы. После того как пациенты были разделены по дооперационному риску, послеоперационная летальность в каждой подгруппе риска оказалась абсолютно одинаковой для обеих больниц: 6,0, 4,0 и 0,67% для пациентов с высоким, средним и низким риском соответственно.
- Очевидный источник ошибочного первоначального вывода кроется в том, что для оценки используется только грубый показатель летальности, тогда как на самом деле характеристики пациентов в двух больницах существенным образом различались: высокий риск имели 42% пациентов в больнице А против 17% пациентов в больнице Б.

# Стратификация и простая корректировка

Физическая активность	АГ+	АГ-
Высокая (>8000 шагов в день)	120	1080
Низкая ( $\leq$ 8000 шагов в день)	324	1476

Инцидентность в основной ( $R_e$ ) = 10%  
Инцидентность в контрольной ( $R_{ne}$ ) = 18%  
**Относительный риск RR =**  
 $10\%/18\%=0,56$

Физическая активность у женщин n=1260	АГ+	АГ-
Высокая	59	481
Низкая	50	670

$R_e = 7\%$   $R_{ne} = 11\%$   
 $RR = 7\%/11\%=0,64$

Физическая активность у мужчин n=1740	АГ+	АГ-
Высокая	265	995
Низкая	67	413

$R_e = 14\%$   $R_{ne} = 21\%$   
 $RR = 14\%/21\%=0,67$

# Стратификация и простая корректировка

Мужчины

- $RR=0,67$
- Доля = 58%, или 0,58

Женщины

- $RR=0,64$
- Доля = 42%, или 0,42

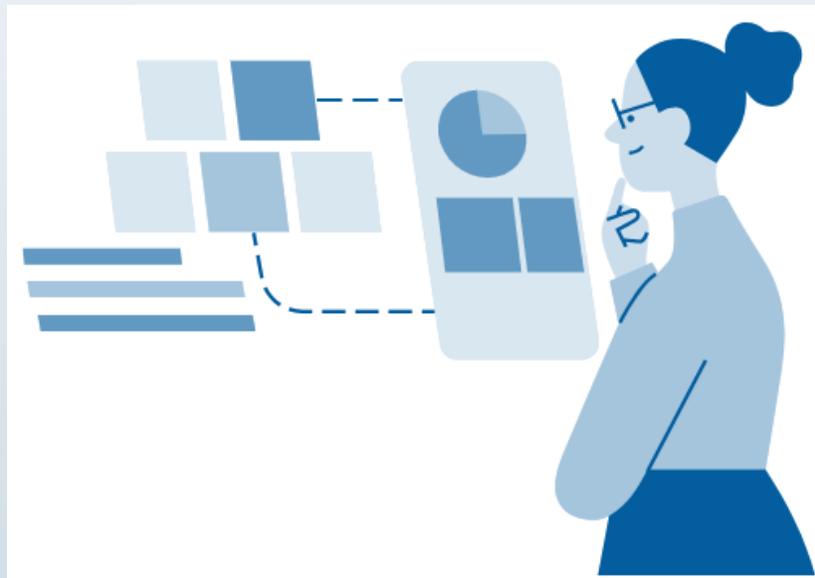
$$RR_{sum.} = (RR_w * \text{доля женщин}) + (RR_m * \text{доля мужчин}) = (0,64 * 0,42) + (0,67 * 0,58) = 0,66$$

Скорректированный по полу  $RR = 0,66$

Нескорректированный  $RR = 0,56$

# Многофакторная корректировка (Multivariable adjustment) с использованием регрессии

Бинарная  
логистическая  
регрессия



Регрессия Кокса,  
или модель  
пропорциональных  
рисков

## Уравнение бинарной логистической регрессии

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

где:

$p$  – вероятность наступления исхода (в долях единицы),

$z$  – показатель степени в логистической функции,

$x$  – независимые переменные (факторы),

$b_1 \dots b_n$  – коэффициенты логистической регрессии,

$a$  – оценка константы (пересечение),

$e$  – математическая константа (приблизительно равная 2,72).

# Многофакторная корректировка с использованием бинарной логистической регрессии

```
1 df <- read.csv(file = "База ЦСХП_итоговая для анализа.csv", sep = ";")
2
3 dir()
4 for (i in c(3,4:29)) {
5   df[,i] <- factor(df[,i])
6 }
7 df$цсхп <- factor(df$цсхп)
8 levels(df$цсхп) <- c("Нет", "Да")
9 log <- glm(formula = df$цсхп ~ df$частота.употреб.алкоголя + df$сигареты + df$аллергия + df$прием.стероидов.длительность + df$артериальное.давление + df$препараты.от.давления + df$сд + df$ивс + df$язв.бол.желудка + df$аутоимм.заб. + df$нарушение.сна + df$нпвс + df$плс + df$дальнозоркость + df$близорукость + df$хирург.операции.глаз + df$спорт.пит + df$бад + df$физ.нагрузка.на.работе, family = binomial(link = "logit"), data = df)
10 summary(log)
11
12
13
```

Console C:/Users/saida/Desktop/

```
Call:
glm(formula = df$цсхп ~ df$частота.употреб.алкоголя + df$сигареты + df$аллергия + df$прием.стероидов.длительность + df$артериальное.давление + df$препараты.от.давления + df$сд + df$ивс + df$язв.бол.желудка + df$аутоимм.заб. + df$нарушение.сна + df$нпвс + df$плс + df$дальнозоркость + df$близорукость + df$хирург.операции.глаз + df$спорт.пит + df$бад + df$физ.нагрузка.на.работе, family = binomial(link = "logit"), data = df)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.9272  -0.7864   0.0000   0.6158   2.0335

Coefficients:
            (Intercept)          df$частота.употреб.алкоголя
            df$сигареты1          df$аллергия1
            df$аллергия2          df$прием.стероидов.длительность2
            df$прием.стероидов.длительность3
            df$прием.стероидов.длительность4
            df$прием.стероидов.длительность5
            df$прием.стероидов.длительность6
            df$артериальное.давление1
            df$препараты.от.давления1
            df$сд1
            df$ивс1
            df$язв.бол.желудка1
            df$аутоимм.заб.1
            df$нарушение.сна1
            df$нпвс1
            df$плс1
            df$дальнозоркость1
            df$близорукость1
            df$хирург.операции.глаз1
            df$спорт.пит1
            df$бад1
            df$физ.нагрузка.на.работе1
            ---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Environment History Connections

Global Environment

Data

- df 149 obs. of 27 variables
- log List of 30
- og List of 30

Values

- i 28

Files Plots Packages Help Viewer

Zoom Export

# Результаты многофакторного анализа в статистических программах

Таблица 1 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ЦСХП

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Курение	3,205; 1,545 – 6,646	0,002*	4,103; 1,878 – 8,962	< 0,001*
Прием стероидов в течение последнего месяца	6,802; 2,705 – 17,099	< 0,001*	9,513; 3,615 – 25,028	< 0,001*
Наличие стресса (в сравнении с лицами с низким с уровнем стресса): -Лица с умеренным уровнем стресса	3,309; 1,799 – 6,086	< 0,001*	2,903; 1,489 – 5,658	0,002*
-Лица с высоким уровнем стресса	16,666; 1,929 – 144,027	0,011*	25,467; 2,863 – 226,558	0,004*

\* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ )

Таблица 1 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ЦСХП

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Курение	<b>3,205; 1,545 – 6,646</b>	<b>0,002*</b>	<b>4,065; 1,837 – 8,989</b>	<b>0,001*</b>
Аллергия	0,841; 0,431 – 1,639	0,610	0,515; 0,221 – 1,198	0,123
Прием стероидов в течение последнего месяца	<b>6,802; 2,705 – 17,099</b>	<b>&lt; 0,001*</b>	<b>10,819; 3,975 – 29,459</b>	<b>&lt; 0,001*</b>
Артериальная гипертензия	1,477; 0,853 – 2,560	0,164	1,357; 0,685 – 2,689	0,382
Сахарный диабет	5,190; 0,596 – 45,196	0,136	4,058; 0,380 – 43,337	0,246
Наличие стресса (в сравнении с лицами с низким в <u>уровнем</u> стресса): -Лица с умеренным уровнем стресса	<b>3,309; 1,799 – 6,086</b>	<b>&lt; 0,001*</b>	<b>2,816; 1,412 – 5,618</b>	<b>0,003*</b>
-Лица с высоким уровнем стресса	<b>16,666; 1,929 – 144,027</b>	<b>0,011*</b>	<b>28,634; 3,152 – 260,343</b>	<b>0,003*</b>

\* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ )

### Настройки колонки "ЦСХП" X

Основные    Группы    Зависимости    Модели

Зависимая переменная  
ЦСХП

Отбор предикторов  
 Пошаговое исключение     Принудительное включение

Критерий отбора  
 P-value меньше   
 Минимальный критерий Акаике

Независимые колонки

- Возраст, лет
- Курение
- Аллергия
- Прием стероидов в течение последнего месяца
- Артериальное давление (нет-0/да-1)
- Сахарный диабет
- Наличие стресса

# Список литературы

1. Эпидемиология: учебник/ В.В. Власов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 496 с.: ил.
2. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие/ Петри А., Сэбин К.; перевод с англ. под ред. В.П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.: ил.
3. Essential epidemiology : an introduction for students and health professionals / Penny Webb and Chris Bain. – 2nd ed., 2011
4. Clinical epidemiology : the essentials / Robert H. Fletcher, Suzanne W. Fletcher, Grant S. Fletcher. – 5th ed., 2014
5. Designing clinical research / Stephen B Hulley . . . [et al.]. – 4th ed., 2013