



Казанский Государственный
Медицинский Университет

Конфаундинг



Хасанова Гульшат Рашатовна
Заведующая кафедрой эпидемиологии и доказательной
медицины, д.м.н., профессор

Вмешивающийся фактор (конфаундер)

- ✓ Вмешивающийся фактор (**confounding factor**) – фактор, связанный с известным исследуемым фактором (воздействием) и некоторым образом влияющий на результат (исход).
- ✓ при этом конфаундер НЕ является промежуточным звеном в цепи причинно-следственной связи между воздействием и исходом



Конфаундинг-эффект (пример 1)

- ✓ Гипотеза: Прием антиоксидантов (вит. А, С, Е) снижает частоту ССЗ
- ✓ Но эта связь может быть искажена из-за воздействия конфаундеров
- ✓ Конфаундеры (возраст, прием аспирина и т.д.) также могут влиять на вероятность ССЗ
- ✓ В то же время высока вероятность того, что антиоксиданты будут принимать люди, склонные заботиться о своем здоровье и практикующие здоровый образ жизни

Прием анти-
оксидантов

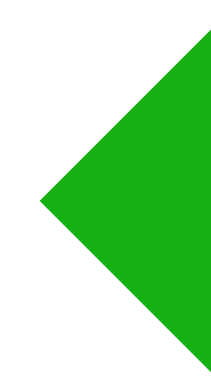


Профилактика
ССЗ

Исследуемая
связь



Возраст
Прием аспирина
Физическая
активность
ИМТ
Курение
Семейный анамнез
Питание

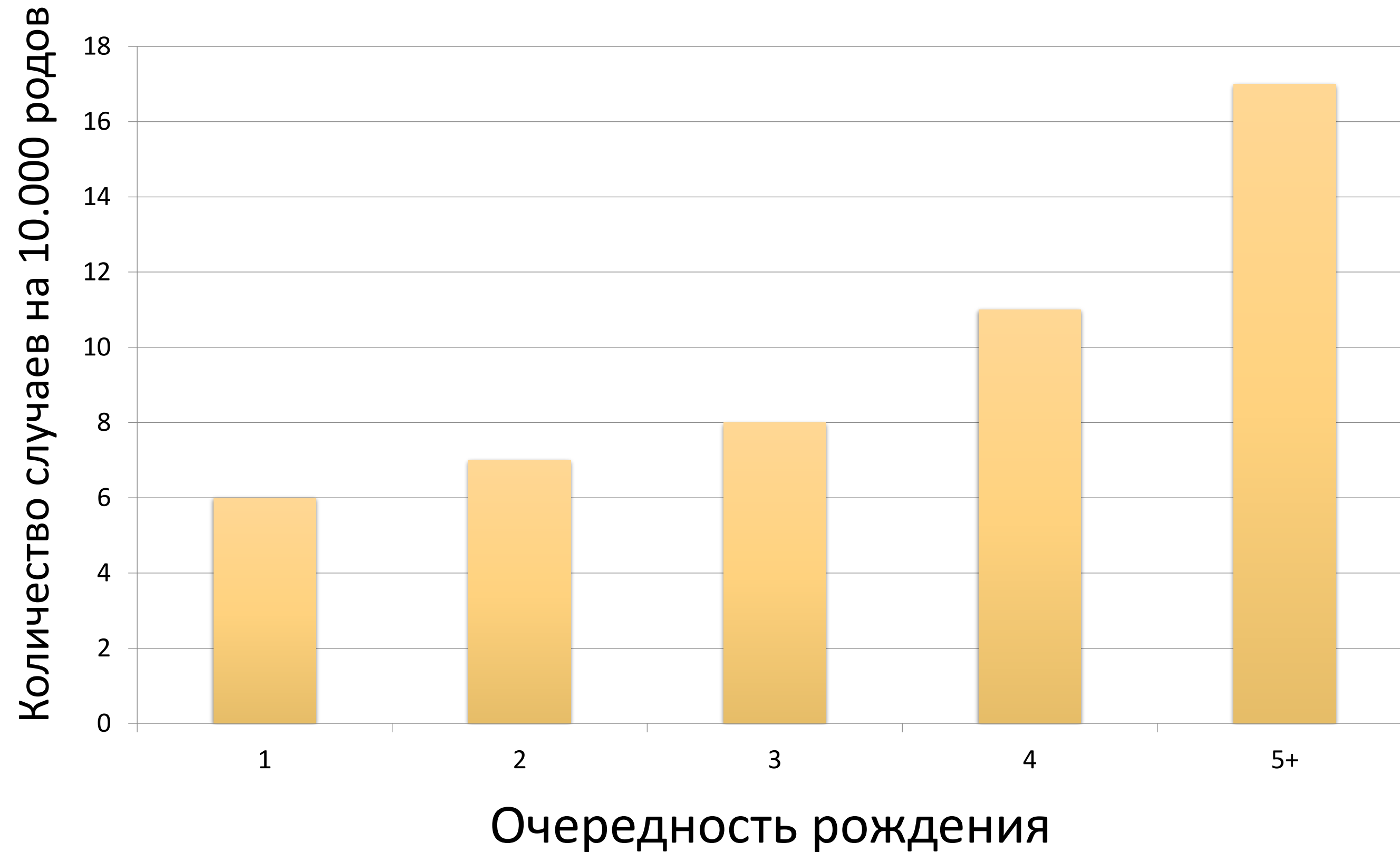


Потенциальные
конфаундеры

Конфаундинг-эффект (пример 2)

- ✓ В исследовании получен результат: Частота рождения детей с синдромом Дауна зависит от очередности рождения ребенка - синдром Дауна встречается чаще у последующих детей - пропорционально порядку рождения
- ✓ Конфаундер: возраст матери
 - ✓ Женщина, рожаящая первого ребенка, скорее всего, окажется старше первородящей женщины (т.е. очередность рождения ребенка и возраст взаимосвязаны)
 - ✓ Частота возникновения синдрома Дауна зависит от возраста матери
 - ✓ Возраст матери не является промежуточным патогенетическим звеном между очередностью рождения и вероятностью наличия у ребенка синдрома Дауна (причиной является патология 21-й пары хромосом!)

Частота возникновения синдрома Дауна в зависимости от очередности рождения ребенка



1. Эпидемиологическая диагностика / Л.П.Зуева и др. – 2-е изд. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2009. стр.132

- ✓ В данном примере конфаундер (возраст матери) оказался реальным фактором риска
- ✓ Выявленный «фактор риска» С.Д. (очередность рождения) оказался лишь результатом конфаундинга

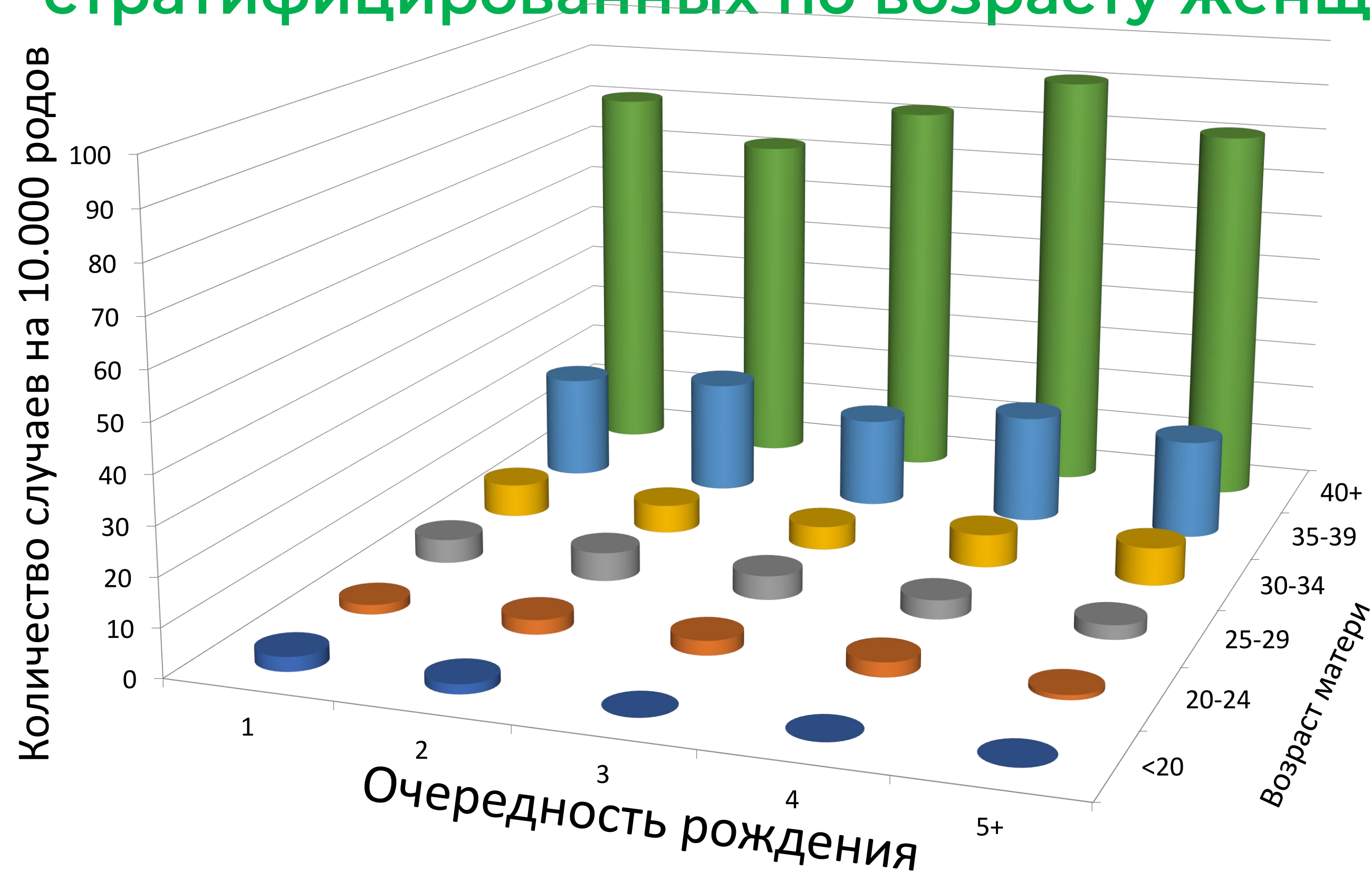


Конфаундинг в стратифицированном анализе

- Ложное взаимодействие исчезает, если стратифицировать изучаемую взаимосвязь по уровням потенциального конфаундера
- Взаимосвязь между порядком рождения и вероятностью возникновения синдрома Дауна отсутствует в данных внутри групп, стратифицированных по возрасту матери

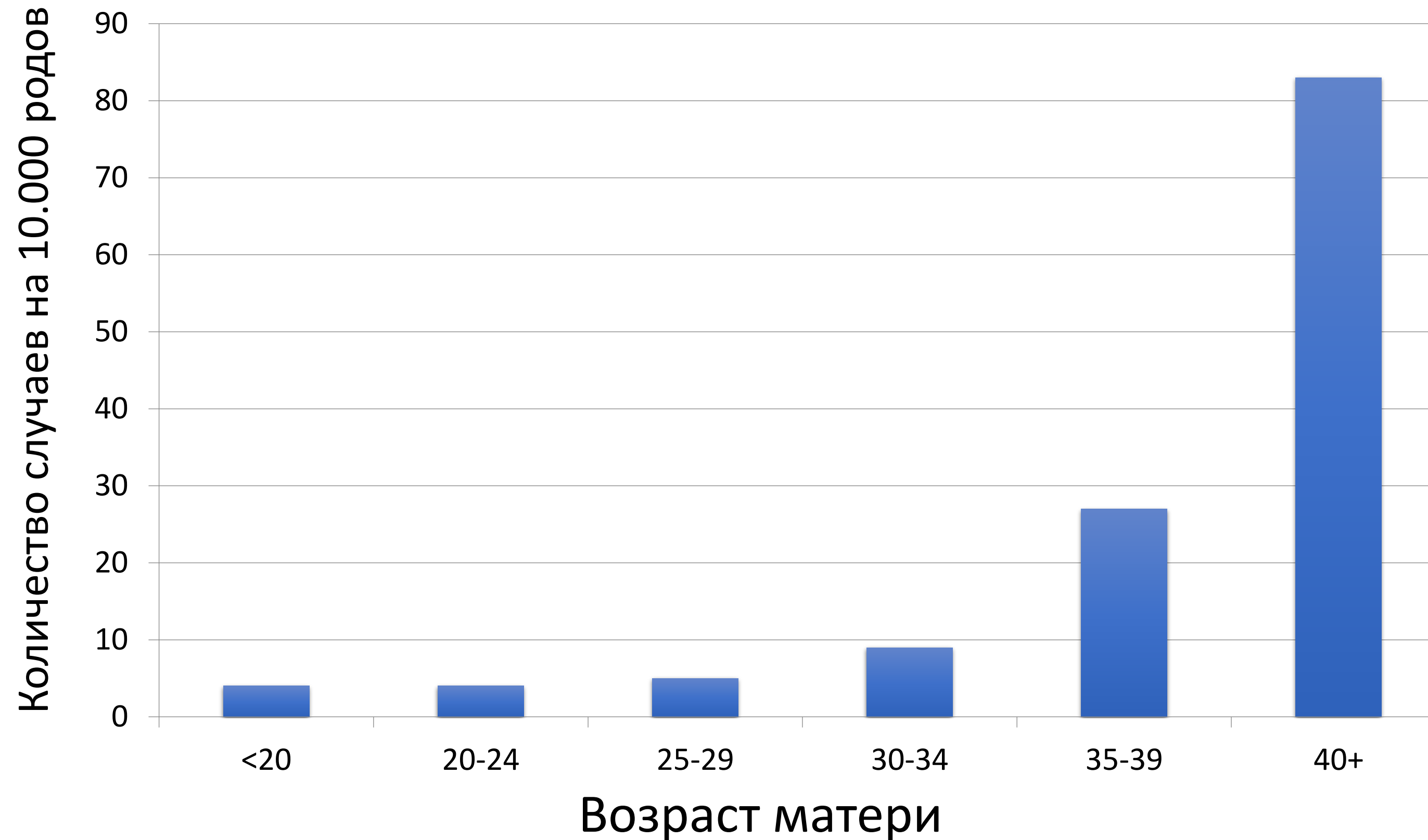
Стратификация по конфаундеру
снимает влияние конфаундера

Частота возникновения синдрома Дауна в зависимости от очередности рождения ребенка в группах, стратифицированных по возрасту женщин



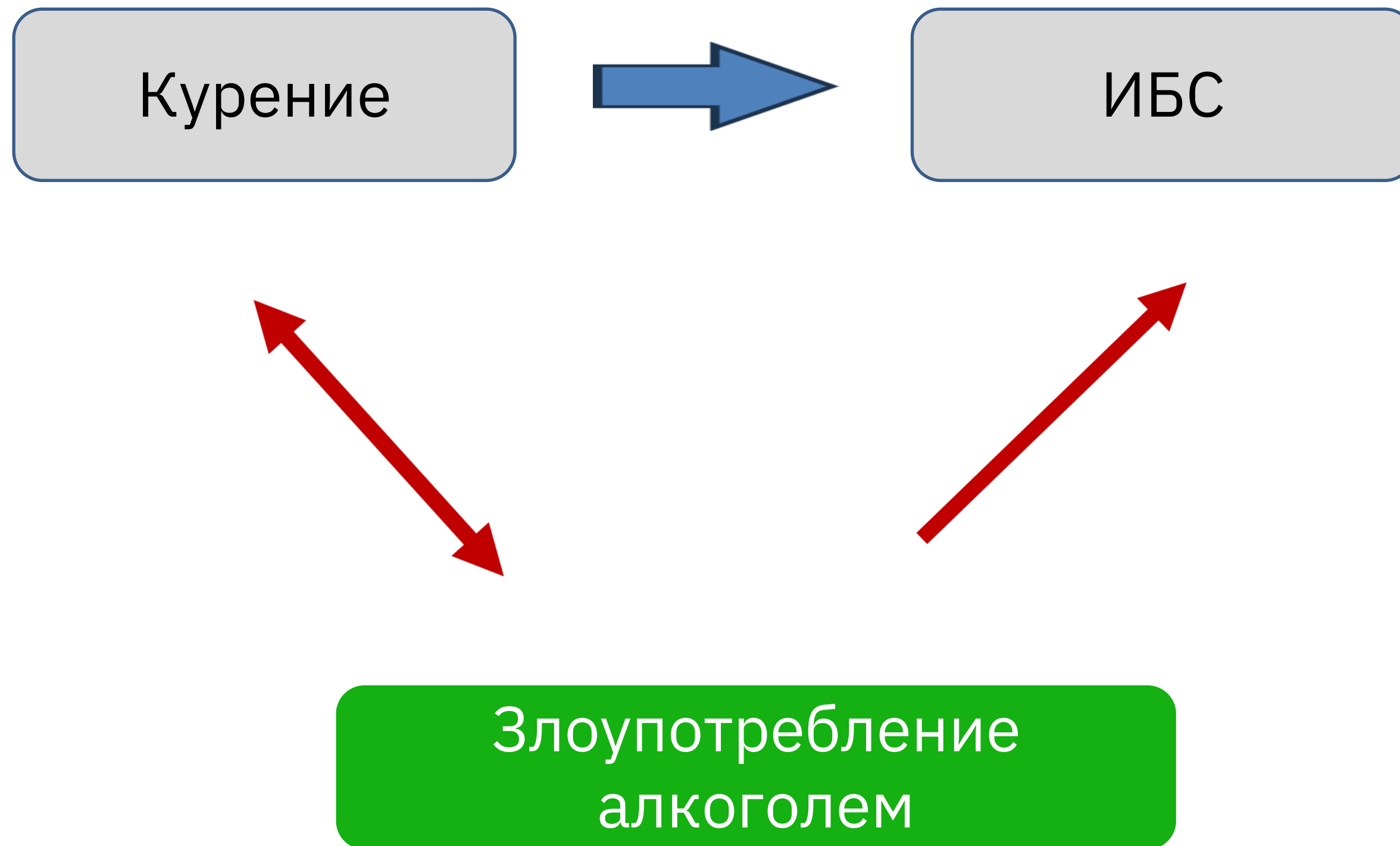
1. Эпидемиологическая диагностика / Л.П.Зуева и др. – 2-е изд. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2009. стр.133

Частота рождения ребенка с синдрома Дауна в зависимости от возраста матери



1. Эпидемиологическая диагностика / Л.П.Зуева и др. – 2-е изд. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2009. стр.132

Пример 3. Когортное исследование: Является ли курение фактором риска ИБС?



Злоупотребление алкоголем можно рассматривать в качестве потенциального конфаундера, т.к.:

- ✓ люди, употребляющие алкоголь, более склонны к курению
- ✓ алкоголь также является фактором риска ИБС
- ✓ Влияние курения на частоту ИБС патогенетически не связано с употреблением алкоголя

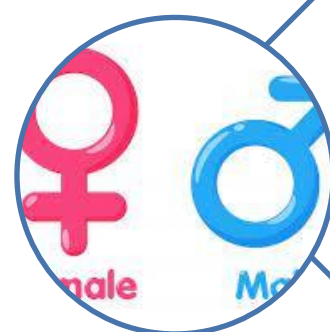
Вывод: Факторы-конфаундеры могут приводить к систематической ошибке, связанной с влиянием ЭТИХ вмешивающихся факторов

В результате возможно:

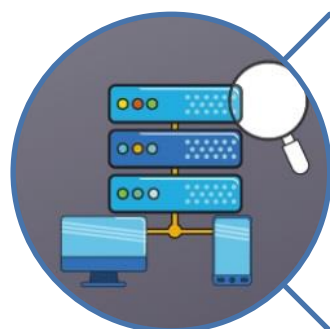
- ✓ принижение роли исследуемого фактора в развитии исхода
- ✓ преувеличение роли исследуемого фактора в развитии исхода
- ✓ искажение роли исследуемого фактора в развитии исхода
- ✓ конфаундер, а не исследуемый фактор может оказаться реальным фактором риска (как это было в примере с синдромом Дауна)



При планировании исследования необходимо определить потенциальные конфаундеры. Как это сделать?



Анализ классических конфаундеров: пол,
возраст, раса



Данные других исследований



Наличие статистической связи с воздействием
и заболеванием



Клинический опыт и знание биологии
заболевания



Некоторые методы контроля конфаундинга в исследованиях

Дизайн (планирование)

- Рандомизация
- Рестрикция
- Подбор пар

Анализ

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



Рандомизация



- ✓ Метод контроля систематической ошибки и мешающих переменных, обеспечивающий равномерное распределение потенциальных факторов-помех (известных и неизвестных!) в сравниваемых группах путем случайного их формирования
- ✓ Каждый участник исследования имеет равные шансы быть включенным в опытную или контрольную группы
- ✓ Используется только в экспериментальных исследованиях!
- ✓ Работает при большом числе наблюдений

Рестрикция



- ✓ Исключение из исследуемой и контрольной группы пациентов с каким-либо потенциальным конфаундером
- ✓ Тем самым устраняется вмешивающееся влияние одного или нескольких известных факторов риска
- ✓ Например, из исследовании связи курения с ИБС (пример 3) можно исключить всех пациентов, употребляющих алкоголь. В этом случае мы будем уверены в том, что на развитие ИБС алкоголь не мог оказать влияния
- ✓ Недостаток: результаты исследования применимы лишь к людям без данного фактора риска (в данном примере – только к людям, не употребляющим алкоголь)

Подбор пар (matching)



- ✓ Используется как при планировании исследования, так и в процессе анализа данных
- ✓ Цель - повышение степени сходства в одной или нескольких переменных в группах воздействия для когортных исследований или исходов для исследований случай-контроль
- ✓ Чаще всего подбор пары используется в отношении «классических» конфаундеров, таких как возраст, пол и раса, а также для факторов, вероятность воздействия которых на исход оценивается как очень высокая
- ✓ Например, в когортном исследовании влияния уровня физической активности на риск артериальной гипертензии исследователи определили в качестве потенциально важных конфаундеров пол и статус курения. Сначала набирается основная группа - люди с высоким уровнем физической активности. Затем формируется контрольная группа путем подбора для каждого человека из основной группы человека того же пола и с таким же статусом курения только с низким уровнем физической активности. Этот процесс позволяет создать исследуемую выборку, в которой соотношение женщин к мужчинам и курящих к некурящим в основной группе будет аналогично таковым в контрольной. Тем самым они устраняют влияние этих факторов на воздействие и исход.

Подбор пар (Matching)

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



Стратификация и простая корректировка

- ✓ В гипотетическое когортное исследование по оценке влияния высокого уровня физической активности на риск развития артериальной гипертензии, исследователи набрали 3000 участников, у которых изначально не было гипертензии. В этой популяции мужчины составили 58%, женщины – 42%.
- ✓ Высокую физическую активность определили как прохождение 8000 шагов в день и более.
- ✓ Заполнив четырёхпольную таблицу мы можем рассчитать абсолютные риски исхода в основной и контрольной группах и относительный риск.
- ✓ Получаем относительный риск, равный 0,56, что говорит о снижении риска артериальной гипертензии в 1,8 раза у лиц с высоким уровнем физической активности по сравнению с лицами с низким уровнем.
- ✓ Однако в данном исследовании не были учтены потенциальные конфаундеры. Поскольку одним из потенциальных конфаундеров в развитии артериальной гипертензии является пол, давайте представим наши данные, стратифицированные по полу. Заполнив четырёхпольные таблицы по мужчинам и женщинам мы можем рассчитать относительный риск в каждой подгруппе. Среди женщин относительный риск составил 0,64, среди мужчин – 0,67.



Стратификация и простая корректировка

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

Инцидентность в основной (R_e) = 0,1
Инцидентность в контрольной (R_{ne}) = 0,18
Относительный риск $RR = 0,1/0,18=0,56$

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

$R_e = 0,07$
 $R_{ne} = 0,11$
 $RR = 0,07/0,11 = 0,64$

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

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

Стратификация и простая корректировка (продолжение)



Казанский Государственный
Медицинский Университет

- ✓ Относительные риски внутри каждой страты затем могут быть объединены для расчета суммарного относительного риска. Этот показатель называется «скорректированный (взвешенный) по полу относительный риск» или *sex-adjusted relative risk*».
- ✓ При расчете этого показателя учитываются доли мужчин и женщин, которые участвовали в исследовании.
- ✓ Видно, что скорректированный показатель по полу стал ближе к 1, что демонстрирует снижение влияния физической активности на развитие артериальной гипертензии при внесении поправки на пол.

Стратификация и простая корректировка



Казанский Государственный
Медицинский Университет

Мужчины

- $RR=0,67$
- Доля = 58%, или 0,58

Женщины

- $RR=0,64$
- Доля = 42%, или 0,42

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

Скорректированный по полу $RR = 0,66$

Нескорректированный $RR = 0,56$

Стратификация и регрессионный анализ



Казанский Государственный
Медицинский Университет

- ✓ Если мы введем больше страт, например, поделив группы в зависимости не только от пола, но и от возрастной группы, ИМТ и т.д. мы можем получить совершенно другие показатели относительного риска.
- ✓ Если предполагается наличие большого количества потенциальных конфаундеров, как в примере с изучением роли антиоксидантов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, стратификацию и простую корректировку провести очень сложно.
- ✓ В этом случае для обработки данных с учетом влияния известных конфаундеров используются регрессионные модели
- ✓ Регрессионные модели позволяют высчитывать показатели суммарного (взвешенного) риска с учетом влияния и вклада нескольких конфаундеров
- ✓ При проведении регрессионного анализа возможен учет влияния лишь тех конфаундеров, в отношении которых собраны данные
- ✓ При применении всех методов контроля конфаундеров, за исключением рандомизации, следует помнить о том, что всегда есть определенная вероятность влияния на результат неизвестных нам конфаундеров!

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 / Grant S. Fletcher. – 6th ed., 2021
5. Designing clinical research / Stephen B Hulley . . . [et al.]. – 4th ed., 2013