

The background features five circles of varying shades of light purple. Two are solid, and three are hollow with a thin outline. They are arranged in two rows: the top row has three circles and the bottom row has two circles.

Эпидемиологические исследования

Введение




- **Эпидемиология** – это (как и медицина) наука о здоровье, болезнях и смертях, но предметом эпидемиологии являются не отдельные люди, как в медицине, а большие группы людей (**популяции**).
- Исследования в эпидемиологии проводятся либо методом наблюдения, либо методом эксперимента (например, клинические испытания).

Введение



- Исследования в эпидемиологии бывают либо:
- кросс-секционными, что означает – метод «поперечного среза» (то есть, одномоментными)
- либо
- лонгитудинальными (то есть, продолжающимися во времени).
- На английском языке такие исследования чаще всего называют follow-up study (от слова follow, что означает «следовать за к.л.», «следить», «прослеживать»).

Введение



- При лонгитудинальных исследованиях в группы наблюдения (группы сравнения) включают только лиц, у которых интересующее нас событие/инцидент еще не наступило.
- Под событием понимается болезнь или смерть.
- Регистрируется количество событий за период наблюдения. Например, заболеваемость туберкулезом в городе Павлодаре за год.



Введение

- Чаще всего проводятся кросс-секционные исследования, так как они требуют меньших затрат времени и финансов.
- Однако, кросс-секционные методы считаются недостаточно доказательными в отношении этиологических факторов.

Введение



- Например, в кросс-секционном исследовании мы устанавливаем статистически достоверную связь между полнотой и ИБС (ишемическая болезнь сердца).
- Мы можем выдвинуть гипотезу, что нарушенный обмен жиров, одним из проявлений которого является полнота, приводит к отложению холестерина в коронарных сосудах и, следовательно, полнота является фактором риска по развитию ИБС.
- То есть, что причиной является нарушенный обмен жиров, а следствием – ИБС.

Введение




- Нам могут возразить, что у людей с заболеванием сердца ограничивается подвижность и вторично развивается полнота.
- При такой интерпретации причина – ИБС, а следствие – полнота.
- В связи с этим, на основании кросс-секционных исследований можно делать лишь гипотетические выводы, которые затем проверяются с помощью лонгитудинальных исследований.

Введение

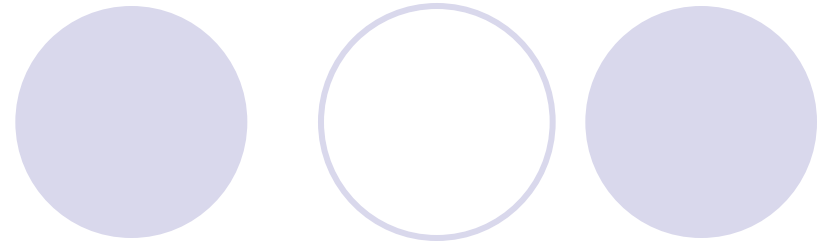
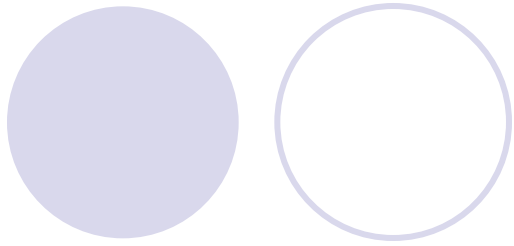


- При лонгитудинальных исследованиях в группы наблюдения включают **людей, у которых интересующее событие еще не наступило** (то есть, свободных от данной болезни, если регистрируется болезнь, или живых, если регистрируется смерть).
- Такие группы при лонгитудинальных исследованиях называют **когортами**, а исследования называют также **когортными**.

Введение



- Если Вы набираете когорты в настоящее время, а затем прослеживаете, то такое исследование называется **проспективным** когортным исследованием.
- Если же когорта набирается по документам или данным опроса на какой-то период в прошлом, а затем по документам или данным опроса регистрируется интересующее событие, то такое исследование называется **ретроспективным** когортным исследованием.



Общие требования к эпидемиологическим научным исследованиям



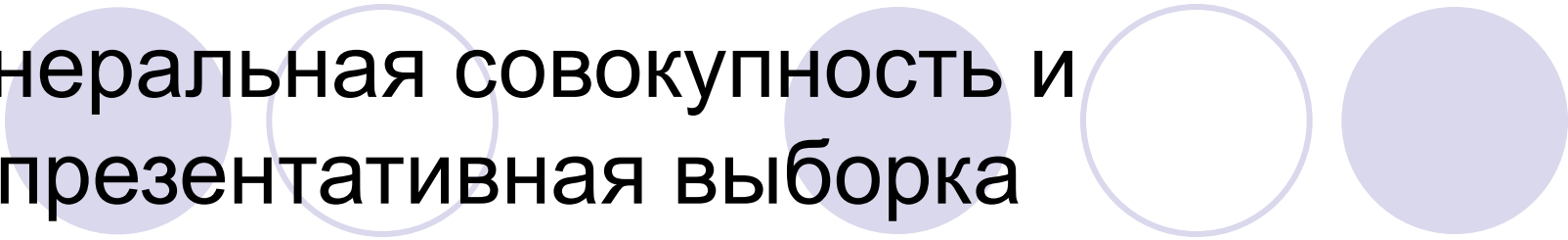
Набор групп для исследования

- В отношении набора групп исследования можно разделить на две категории:
- 1. Изучение воздействия тех или иных факторов (сравнение основной и контрольной группы).
- 2. Изучение распространенности того или иного явления в генеральной совокупности.

Выборка из генеральной совокупности

- Например, мы хотим узнать осведомленность старшеклассников в городе Павлодаре о вреде курения.
- Метод исследования – опрос.
- В Павлодаре 35 000 старшеклассников (генеральная совокупность).
- Опросить всех у нас нет возможности.
- Необходимо произвести репрезентативную выборку.

Генеральная совокупность и репрезентативная выборка



- Производя опрос ограниченного числа людей мы предполагаем, что опрошенные отражают состояние генеральной совокупности (в нашем случае – всех Павлодарских старшеклассников)
- Выборка, соответствующая распределению тех или иных признаков в генеральной совокупности, называется репрезентативной.
- При неправильной (смещенной) выборке нет репрезентативности и выводы будут ложными.

Примеры смещенных выборок

- Опрос производился по телефону. В выборку не включены люди, не имеющие телефона.
- Опрос на улице – не включены люди, отказавшиеся отвечать.
- Опрос только в одном районе населенного пункта. Если район престижный, то не включены неблагополучные люди. Если в районе проживают преимущественно люди с низким доходом, то не достаточно включены люди среднего и высокого достатка и т.д.

Давление доступных респондентов

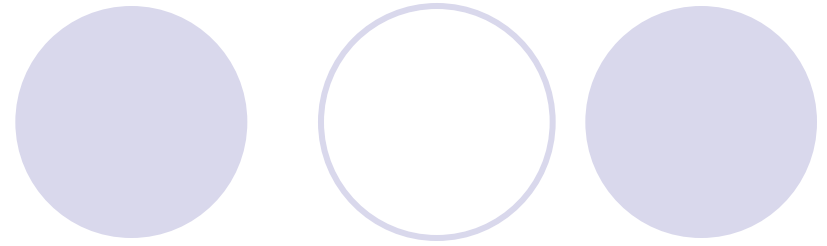
- Например, опрос производится молодежной газетой.
- В выборку попадают только читатели этой газеты, то есть, люди с определенными интересами.
- Ответы на анкету прислали 10% читателей. То есть, даже среди читателей произошел отбор тех, кто занимает активную позицию по предмету опроса.
- Таким образом, полученные данные не отражают позицию изучаемой группы в целом.



Недостаточный учет отсутствующих

- Например, опрос производится в школе.
- Ряд учеников отсутствует.
- Среди отсутствующих значительное количество учеников с девиантным поведением, которые склонны к нездоровому образу жизни.
- В итоге выборка получается смещенной.

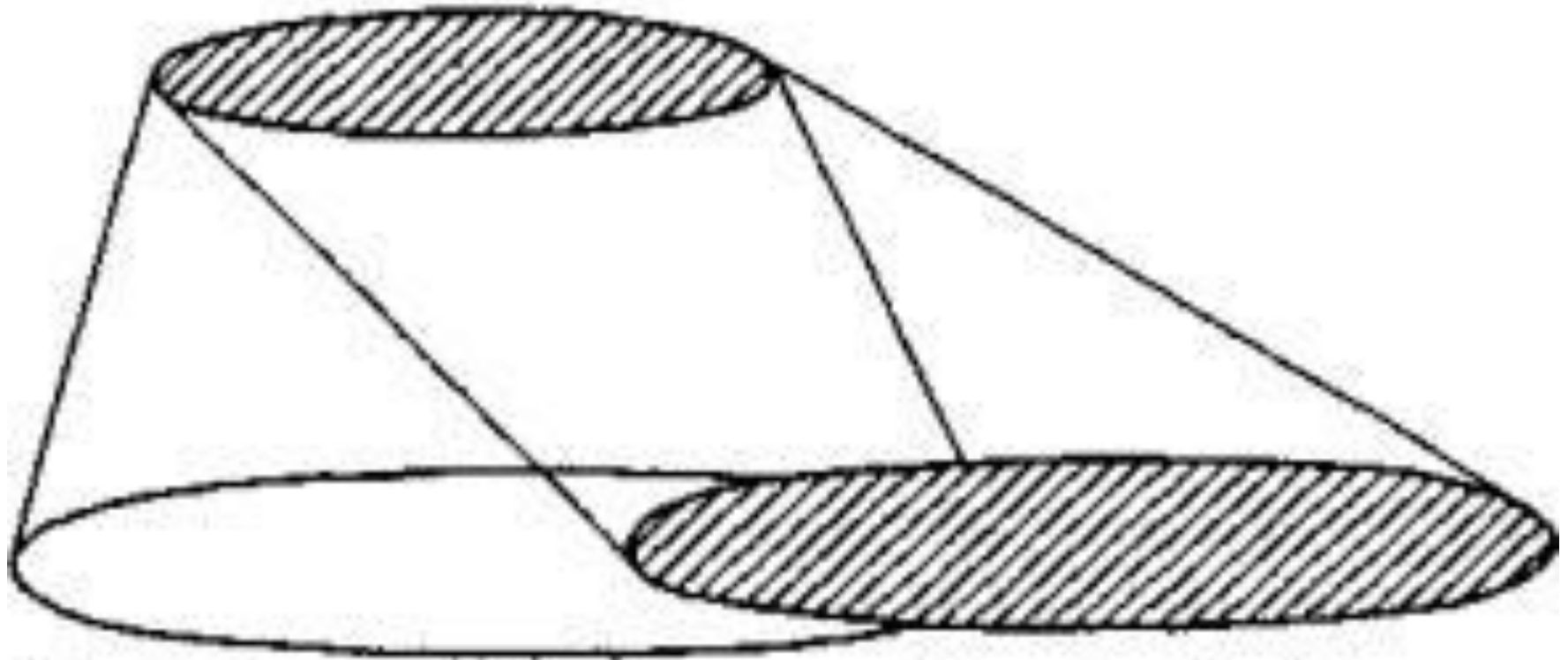
Отказы от ответа



- Даже при анонимном опросе многие курящие ученики ответят, что они не курят.
- В итоге мы получаем заниженные данные о курении.

Смещение реального объекта выборки

Выборочная совокупность



Проектируемый объект

Реальный объект

Получение репрезентативной выборки

- Самый распространенный прием получения репрезентативной выборки – случайный отбор, когда каждый член генеральной совокупности имеет равные шансы попасть в выборку.
- Например, у нас есть список генеральной совокупности из 15891 человека. Для получения достоверной информации нужно отобрать 395 респондентов. $15891/395= 40$. То есть, нам нужен каждый сороковой человек из списка. Отбираем сорокового, восьмидесятого, сто двадцатого и т.д.
- По другой методике используется таблица случайных чисел.

Получение репрезентативной выборки

- Другие способы получения случайной выборки используют карту населенного пункта.
- На карте рисуется решетка или спираль.
- Дома, попавшие на линии используются для получения выборки.

Определение объема выборки при опросе общественного мнения

- При надежной выборке вероятность ошибки - $< 5\%$

- Для примера можно привести следующие данные:

- Ошибка выборки не более $P = 0,05$:

- N - генеральная совокупность


- n - количество исследуемых

- Существует таблица

- |N |500 |1 000 |2 000 |3 000 |10 000 |100 000 и более |

- |n |222 |286 |333 |350 |385 |398

Выборки при сравнительных исследованиях



- Во многих медицинских исследованиях изучается воздействие того или иного фактора.
- Например, влияние производственной вредности на здоровье.
- Создается две группы:
 - - группа подверженная вредности
 - - контрольная группа

Создание групп сравнения

- В основную группу включают лиц, подвергающихся воздействию (например, ртуть на производстве, лекарство при клинических испытаниях)
- В контрольную группу включают лиц, по полу и возрасту сходных с основной группой.
- В некоторых случаях дополнительно вводятся другие критерии сходства.

Дополнительные критерии



- Дополнительные критерии отбора в контрольную группу могут потребоваться в связи со многими причинами.
- Типичный пример: «эффект здорового работника».

Эффект здорового работника

- Например, вы хотите исследовать влияние ртути на здоровье.
- В этих целях вы сравниваете обычных жителей города с лицами, контактирующими на работе с ртутью.
- Может оказаться, что многие показатели здоровья будут лучше у работников, чем в общей популяции, так как при поступлении на работу они проходили тщательный медицинский отбор.


Эффект здорового работника

- В качестве примера можно привести исследование смертности у солдат США, которые участвовали в открытых ядерных испытаниях.
- Смертность у них оказалась ниже, чем в среднем по США.
- Тогда был изменен подход к подбору группы сравнения.
- В качестве группы сравнения использовали лиц, которые в те же годы служили в армии США и подвергались не менее тщательному отбору.
- Такая мера позволила исключить «эффект здорового работника» и выявить отдаленные последствия радиационного облучения.



Смещенная выборка

- Ошибки, связанные с неправильным отбором, называются **систематическими ошибками отбора**, а полученная таким образом выборка называется **смещенной выборкой**.
- К сожалению, ситуация каждого исследования уникальна и нельзя дать общего совета.
- Единственным советом может быть внимательность и серьезное отношение к проблеме получения репрезентативной выборки.



Matching, как способ избегания систематической ошибки выборки

- Для того, чтобы сравнение было адекватным, группы сравнения нужно подобрать так, чтобы они не различались по важным признакам (matching или подбор схожих пар)
- Количество этих важных признаков обычно не велико. Иначе подобрать группы становится невозможным.

Матчинг



- Набирается основная группа.
- Если число кандидатов велико, то отбор должен носить случайный характер.
- Отбираются кандидаты в контрольную группу. Из них к каждому члену основной группы выбирают сходную пару (пол, возраст + _ дополнительные признаки).
- Если таких кандидатов оказывается несколько, то выбирают одного случайным образом.

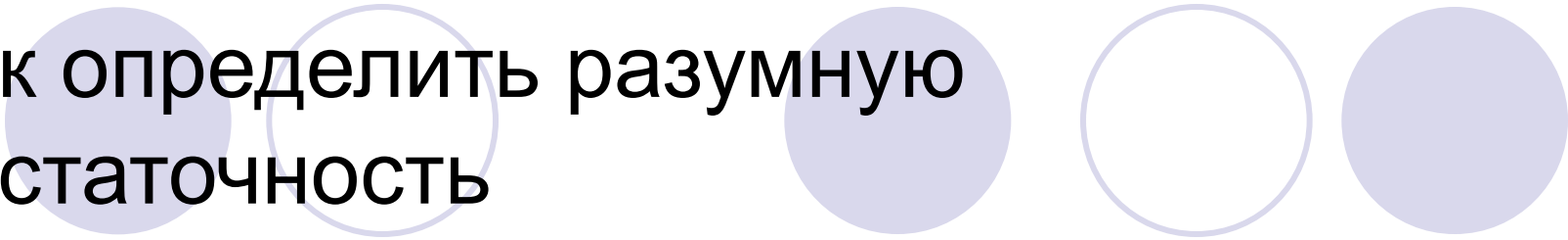
Объем выборки при сравнительных исследованиях

- Количество членов основной и контрольной групп должно быть достаточным, чтобы получить статистически достоверные выводы.
- Закон статистики: чем больше, тем лучше.
- Реальность: количество обследуемых может оказаться ограниченным.

Примеры причин ограничений

- Исследователи ограничены в ресурсах
- Исследуется редкое явление
- В ситуации клинических испытаний возникают этические ограничения:
 - - неэтично подвергать риску большое количество людей (нужно стремиться к разумному минимуму).
 - - неэтично проводить испытания, которые не позволят сделать вывод (группа должна быть разумно большой).

Как определить разумную достаточность



- Существуют различные методы.
- Мы можем воспользоваться одним из них (Ralph B. Dell, Steve Holleran, and Rajasekhar Ramakrishnan, 2002)
- Этот метод применим при исследовании биномиальных (дихотомных) переменных (например, «болен- здоров»).

Формула для расчета величины
выборки

$$n = C \frac{p_c q_c + p_e q_e}{d^2} + \frac{2}{d} + 2,$$

Условные обозначения

- n – количество членов в основной и контрольной группах
- p^e – пропорция лиц в экспериментальной группе, имеющих интересующий признак (например, 0,2, то есть, 20%)
- p^c – пропорция лиц в контрольной группе, имеющих интересующий признак (например, 0,02, то есть, 2%)

Условные обозначения

- $q^e = (1 - p^e)$
- $q^c = (1 - p^c)$
- $d = |p^e - p^c|$
- C – константа, зависящая для выбранных α и β
- α – это вероятность получения ложно положительного результата (часто обозначается как P . Например, $P < 0.05$)
- β (статистическая мощность) – вероятность получения ложно отрицательного результата.

Условные обозначения



- Величина α обычно применяется допустимой как 0.05 или 0.01
- Величина β допускается равной 0.2 или 0.1 (20% или 10%)

Подбор константы С

	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.01$
$\beta = 0.2$	7.85	11.68
$\beta = 0.1$	10.51	14.88

Пробный расчет

$$n = C \frac{P_c q_c + P_e q_e}{d^2} + \frac{2}{d} + 2,$$

- Выберем константу C . Для получения наиболее достоверных результатов выберем $\alpha = 0.01$ и $\beta = 0.1$. C из таблицы будет равен 14.88.

Пробный расчет

$$n = C \frac{P_c q_c + P_e q_e}{d^2} + \frac{2}{d} + 2,$$

- Для расчета нам нужно определить p^e и p^c , то есть, пропорцию интересующего признака в экспериментальной и контрольной группе. Эти пропорции неизвестны и мы должны предположить их гипотетически.

Пробный расчет



- Например, мы проводим клиническое испытание нового антигипертензивного препарата (экспериментальная группа) в сравнении с обычным лечением (контрольная группа).
- На фоне обычного лечения нормальное АД будет предположительно встречаться в 50% случаев (то есть, $p^c = 0.5$)
- Мы предполагаем, что в экспериментальной группе на фоне лечения нормальное АД будет в 80% или более ($p^e = 0.8$).

Пробный расчет

- $q^e = (1-p^e) = 1 - 0.5 = 0.5$
- $q^c = (1-p^c) = 1 - 0.8 = 0.2$
- $d = |p^e - p^c| = |0.8 - 0.5| = 0.3$

Пробный расчет

$$n = C \frac{p_c q_c + p_e q_e}{d^2} + \frac{2}{d} + 2,$$

$$n = 14.88 * \frac{0.5*0.5+0.8*0.2}{0.3*0.3} + \frac{2}{0.3} + 2 = 76,45$$

- Таким образом, для получения достоверной разницы нам нужно включить как минимум 77 человек в основную и 77 человек в контрольную группы.

Группы сравнения при редких явлениях

- Представим ситуацию, что 15 человек подверглись отравлению на производстве. У двоих из них при осмотре обнаружен тремор рук. Можно ли доказать, что тремор связан с отравлением.
- Пропорция лиц с тремором = $2/15 = 0.13$
- В адекватном контроле тремор обнаружен у 1 человека из 15. Пропорция = 0.07

Рассчитаем размер минимальной
доказательной группы

$$n = C \frac{P_c q_c + P_e q_e}{d^2} + \frac{2}{d} + 2,$$

- В результате расчета получаем, что в экспериментальной и контрольной группах должно быть по 705 человек для того, чтобы сказать достоверна разница или нет.

Группы сравнения при редких явлениях

- В данной ситуации мы можем увеличивать контрольную группу, но не можем экспериментальную.
- Выход следующий:
- Оптимальное общее количество исследуемых = $705+705= 1410$ человек.
- В экспериментальную группу мы можем включить только 15.
- Для обнаружения достоверной разницы или отсутствия достоверной разницы размер контрольной группы должен как минимум быть = $1410-15 = 1395$
- При этом обязательно применяется matching. На одного члена экспериментальной группы нужно будет подобрать 95 контролей сходного возраста и пола.

Систематические ошибки



- Другим важным моментом является «мера», с помощью которой регистрируются те или иные признаки.
- Например, если часть обследуемых взвешивать на одних весах, а часть на других, которые дают показания отличные от первых, то мы можем получить систематическую ошибку измерения.

Стандартизация меры



- Под мерой в данной ситуации мы понимаем не только аппаратные и лабораторные измерения, но и критерии диагностики.
- Если осмотр у части исследуемых проводит один врач, а у другой части – другой врач, которые применяют разные критерии диагностики, то мы вновь можем столкнуться с систематической ошибкой измерения.

Мера и субъективный фактор

- Для одного из исследований нужно было подобрать группу лиц без признаков тонзиллита
- После осмотра 100 кандидатов ЛОР-врачом пригодными были признаны 90 человек.
- Эти люди были показаны второму ЛОР-врачу и он отсеял еще 9 человек.
- Оставшийся 81 человек был осмотрен третьим ЛОР-врачом и еще 8 человек были отсеяны.
- Пример показывает важность объективизации методов исследования.
- К сожалению, для физикальных методов нет общего решения данной проблемы.

Мера и субъективный фактор

- Пример: Недопустимо делать выводы о какой-либо специфической заболеваемости в разных микрорайонах города, основываясь на данных о заболеваемости, полученных от разных поликлиник.
- Эти поликлиники могут быть различно укомплектованы специалистами и иметь разные возможности параклинического обследования.
- В этих двух микрорайонах может также оказаться различная обращаемость за медицинской помощью. Следовательно, очень высок риск **систематической ошибки измерения.**

Мера и субъективный фактор

- Во всех случаях, где это доступно, нужно пользоваться стандартными критериями диагностики.
- В отношении же тех переменных (например, симптомов), регистрация которых сильно зависит от субъективного впечатления исследователя, можно рекомендовать либо осмотр всех исследуемых одним исследователем, либо независимый осмотр нескольких исследователей.

Мера и субъективный фактор

- Во всех случаях, перед обследованием нужно провести тренинг участников и убедиться в том, что они единообразно регистрируют исследуемые нарушения и признаки
- Перед проведением тренинга нужно составить протоколы правил сбора данных и стандартные бланки для регистрации первичной информации.

“Hard” and “soft” measures

- В популяционных исследованиях существует также понятие «твердых» и «мягких» мер.
- Например, если мерой в исследовании является систолическое АД 160 мм рт ст и выше, то эта мера «мягкая», так как такое АД может эпизодически быть зарегистрировано и у здорового человека.
- Примером «твердой» меры может быть рост или, например, смерть.

“Hard” and “soft” measures

- Если в исследовании используются «мягкие» меры, то желательно применять дополнительные критерии для придания мерам большей «твердости».
- Например, если мерой является повышение АД, то может использоваться такое определение: «Артериальная гипертензия — это стойкое повышение АД (систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст.), зарегистрированное не менее чем при 2-х врачебных осмотрах, при каждом из которых АД измеряется по крайней мере дважды».

Мера

Биномиальные и непрерывные переменные

- Под переменными в статистике понимают любые признаки в популяции, которые могут быть различными у различных лиц.
- Переменные подразделяют на биномиальные и непрерывные.
- Биномиальные (качественные, альтернативные, дихотомные) переменные могут принимать только два значения, они либо есть, либо их нет.
- Например, человек может либо иметь признаки ИБС, либо нет.



Непрерывные переменные

- Непрерывные (количественные переменные) могут принимать непрерывный ряд некоторых числовых значений.
- Например, систолическое артериальное давление может принимать ряд значений в пределах от 0 до 300 мм ртутного столба.

Преобразование переменных

- В зависимости от целей исследования можно превращать биномиальные переменные в непрерывные, а непрерывные – в биномиальные.
- Например, мы можем ранжировать ИБС по степени ее выраженности (0- ИБС не обнаружена, 1- ИБС в стертой форме, 2- ИБС легкой выраженности, 3 – ИБС умеренной выраженности, 4 – тяжелая ИБС).

Преобразование переменных

- Наоборот, непрерывную переменную систолического АД можно перевести в биномиальную, то есть систолическое АД ≥ 165 мм ртутного столба принимается как значительно повышенное.
- Далее всех членов группы можно разделить на имеющих и не имеющих значительное повышение систолического АД.



Биномиальные переменные

- Чаще всего в эпидемиологических исследованиях имеют дело с биномиальными переменными и переводят непрерывные переменные в биномиальные.
- В связи с этим, дальнейшая информация будет посвящена биномиальным переменным.

Дизайн исследования



- Study design обычно переводят, как схема исследования или план исследования.
- Существует две группы схем:
- - исследование по схеме поперечного среза (cross sectional study)
- - лонгитудинальное исследование (когортное или follow up исследование).

Дизайн исследования

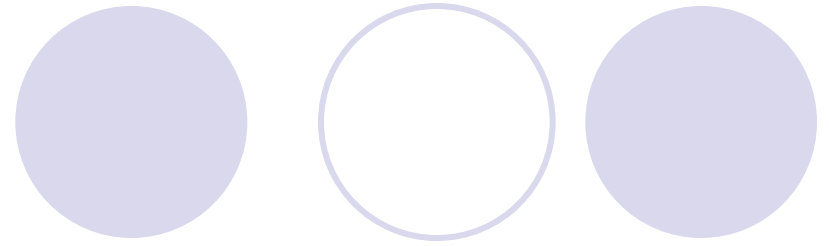
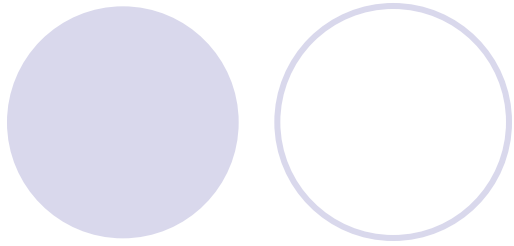


- Главным показателем дизайна исследования является временной интервал.
- Дизайн поперечного среза означает, что все данные регистрируются на какой-то момент времени.
- Дизайн лонгитудинального исследования подразумевает, что исследуемые наблюдаются на протяжении какого-либо отрезка времени.

Дизайн исследования



- Дизайн поперечного среза менее затратен, но он лишь гипотетически устанавливает причинно-следственные отношения. Задача – выработка гипотез.
- Лонгитудинальные исследования трудоемки и затратны, но они позволяют доказать причинно-следственные отношения.



- **Кросс-секционные исследования**

Меры частоты при кросс-секционных исследованиях

- Основной мерой частоты при кросс-секционных исследованиях является распространенность признака (частный случай – болезненность).
- Термин распространенность (prevalence) имеет более широкое значение, чем термин болезненность (morbidity) так как он может касаться не только заболеваний, но любых интересующих исследователя признаков (переменных).

Распространенность



- Распространенность вычисляется по формуле:
- $P = C / N$
- где P – распространенность (prevalence), C – число наблюдений, где имеется интересующая болезнь или признак и N – общее количество членов группы.

Распространенность

- $P = C / N$
- Например, при обследовании выборки из 520 мужчин мы обнаружили 158 курильщиков.
- Следовательно, распространенность курения среди исследованных мужчин $P = 158/520 = 0,30$.
- Распространенность можно также выражать в процентах. В данном случае $P = 0,30 * 100\% = 30\%$.

Риск



- Очень часто в эпидемиологических исследованиях используется термин риск.
- При различных схемах исследования (кросс-секционных и лонгитудинальных) смысл этого термина различен.
- При кросс-секционных исследованиях речь идет о риске иметь болезнь (или признак) у члена данной популяции на данный момент времени, а при лонгитудинальных исследованиях – о риске заболеть за определенный период времени.
- Риск при кросс-секционном исследовании равен распространенности.

Шансы



- Еще одним часто используемым понятием являются шансы (odds).
- Шансы, количественно отличаясь от риска, тем не менее, по своей сути отражают ту же меру частоты заболевания, что и риск.

Шансы

- $O = C/(N-C)$
- где O – шансы иметь болезнь, C - число наблюдений, где имеется интересующая болезнь или признак и $(N-C)$ – количество членов группы, не имеющих данную болезнь или признак.
- В данном случае $O = 158/(520-158) = 0,44$.

Шансы



- Понятие шансов введено в связи с тем, что они позволяют производить с ними некоторые математические действия, которые невозможно производить с рисками.
- Подробнее об этом можно прочесть в прилагаемых руководствах.

Перенос данных исследования на генеральную совокупность

- Поскольку обычно эпидемиологические исследования проводятся не на общей популяции (генеральной совокупности), а на случайной выборке из нее, то всегда возникает вопрос, насколько полученные данные могут быть перенесены на общую популяцию, то есть о степени доверия к полученным результатам.
- С этой целью вводится понятие 95% доверительного интервала или 95% доверительных границ, 95%CL (confidence limits).

95% доверительный интервал

- $95\%CL = P \pm 1,96 \left(\frac{P(1-P)}{N} \right)^{0,5}$
- В нашем случае с курильщиками $95\%CL = 0,3 \pm 1,96 * (0.3(1-0.3)/520)^{0,5} = 0.3 \pm 0.04$.
То есть, мы можем с 95% вероятностью ожидать, что распространенность курения в общей популяции мужчин окажется в пределах от 0,26 до 0,34.

95% доверительный интервал

- Следует обратить внимание, что 95% доверительный интервал окажется тем уже, чем выше будет число наблюдений, N .
- Например, если бы мы получили распространенность курения 0.3 на 10 наблюдениях, то 95%CL был бы равен $0,3 \pm 1,96 * (0.3(1-0.3)/10)^{0,5} = 0.3 \pm 0,14$. То есть, от 0,16 до 0,44.

Экспозиция и меры сравнения при кросс-секционных исследованиях

- Часто эпидемиологические исследования проводятся не столько для того, чтобы изучить распространенность того или иного заболевания (признака) в популяции, сколько для обнаружения воздействия того или иного вредного (полезного) фактора на распространенность.
- В качестве синонима воздействия в эпидемиологии используется термин – экспозиция, которым мы и будем пользоваться в дальнейшем.

Отношение шансов

- Для оценки эффекта экспозиции создаются две группы – экспонированная и не-экспонированная (контрольная).
- Далее при кросс-секционных исследованиях в качестве меры эффекта экспозиции используют отношение шансов между экспонированной (O_1) и неэкспонированной группами (O_0). То есть, отношение шансов (odds ratio) равно
- $OR = O_1 / O_0$

Пример



- Мы уже приводили пример с распространенностью курения среди 520 мужчин, который был определен равным 0.3, а шансы распространенности, O_1 , были равны 0,44.
- Если мы примем в качестве воздействующего фактора (экспозиции) мужской пол и захотим определить эффект этой экспозиции на распространенность курения, то нужно будет произвести сравнение с распространенностью курения у женщин.

Пример



- Допустим, что мы исследовали группу из 390 женщин и обнаружили, что 21 из них курят.
- Распространенность курения у женщин $P = 21/390 = 0.05$, а шансы курения $O_0 = 21/(390-21) = 0,06$.
- По формуле $OR = O_1 / O_0$ определяем отношение шансов у экспонированной и неэкспонированной групп и находим, что $OR = 0.44/0.06 = 7.3$.
- То есть, оказалось, что при экспозиции (принадлежность к мужскому полу) шансы курения возрастают в 7.3 раза.

Относительный риск при кросс-секционных исследованиях

- Мерой сравнения при кросс-секционных исследованиях может также выступать относительный риск распространенности (relative risk или синоним – risk ratio, отношение рисков).
- Поскольку риск распространенности при кросс-секционных исследованиях равен самой распространенности, то относительный риск
- $RR = P1/P0$
- В приводимом примере $RR = 0,3/0,06 = 5$.

Интерпретация OR и RR



- Как для OR так и для RR критическим значением является единица.
- Если этот показатель меньше единицы, то экспозиция уменьшает распространенность заболевания, если больше, то – увеличивает.
- Если показатель равен или близок к единице, то эффект экспозиции не выявлен.

95% доверительный интервал для RR

- Для расчета 95%CL (доверительных границ) RR пользуются следующей формулой:
- $e^{\ln(RR) \pm 1,96 (\text{var}[\ln(RR)])^{0,5}}$
- где e - основание натурального логарифма, приблизительно равное 2,718, а \ln - логарифмическая функция по основанию e , натуральный логарифм, $(\text{var}[\ln(RR)])^{0,5}$ - корень квадратный из вариации натурального логарифма RR.
- $\text{var}[\ln(RR)] = (N1-C1)/N1 * C1 + (N0-C0)/N0 * C0$
- где $N1$ и $N0$ – число наблюдений в экспонированной и неэкспонированной группах, соответственно, $C1$ и $C0$ – число случаев заболевания, зарегистрированных в экспонированной и неэкспонированной группах.

Пример

- Для нашего примера с курильщиками среди мужчин и женщин $\text{var}[\ln(\text{RR})] = (520-158)/520*158 + (390-21)/390*21 = 362/82160 + 369/8190 = 0,05$. Квадратный корень из этого числа равен 0,22.
- Подставим это значение в формулу и получим $2,716\ln(5) \pm 1,96*0,22 = 2,7161.6 \pm 0.43$.
- Таким образом, нижняя граница 95%CL будет равна $2,71^{61,6-0.43} = 2,716^{1,77} = 3,22$.
- Верхняя граница 95%CL = $2,71^{61,6+0.43} = 2,71^{62.03} = 7,60$.

Статистическая достоверность

- Очень важно знать статистическую достоверность полученных результатов.
- **Если обе доверительные границы больше или меньше 1**, то вероятность отсутствия различия между группами, $P, < 0.05$.
- Для определения вероятности ошибки P при кросс-секционных исследованиях вначале определяют промежуточную переменную t или χ^2
- Далее по специальным таблицам в зависимости от величины t или χ^2 находят значения P .

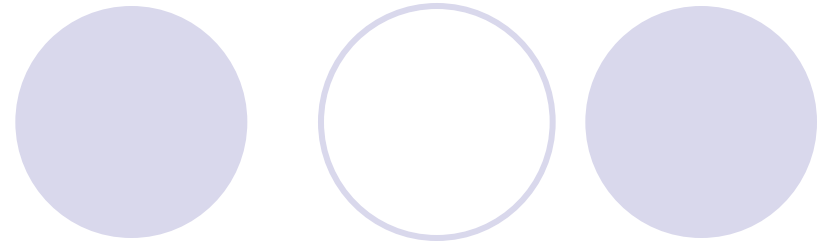
Расчет кси квадрат

$$\chi_1^2 = \frac{[(C_1 - E(C_1)) - 1/2]^2}{\text{var}(C_1)}$$

Примечание: символ χ_1^2 означает χ^2 для одной степени свободы.

- $E(C_1) = [(C_1 + C_0) * (N_1/N)]$
- $\text{var}(C_1) = C * (N_1/N) * (N_0/N) * [(N-C)/(N-1)]$,
- где $N = N_1 + N_0$, а $C = C_1 + C_0$.

P по кси квадрат



- Далее величина P определяется по таблицам χ^2 для одной степени свободы. Например, Н.А.Плохинский (1970) дает следующие значения P для χ^2 с одной степенью свободы:

Параметры	Уровни P		
	0.05	0.01	0.001
χ^2	3.8	6.6	10.8

Параметры	10.8 Уровни P		
	0.05	0.01	0.001
χ^2	3.8	6.6	10.8

- Обычно запись величины P носит следующий характер:
- $P > 0.05$, если χ^2 меньше 3.8,
- $P < 0.05$, если, например, χ^2 равна 5.2,
- $P < 0.001$, если χ^2 , например, равна 12.1.

Аппроксимация P

- Для определения P по χ^2 с одной степенью свободы можно также использовать аппроксимацию, которая достаточно хорошо отражает величины P в диапазоне от 0.0005 до 0.1 (т.е. в диапазоне величин от 2.7 до 12.1):
- $P = 0.4617538 * \exp(-0.5695345 * \chi^2)$

Аппроксимация Р

- В диапазоне величин χ^2 от 0.45 до 2.7 величины Р (от 0.5 до 0.1) хорошо отражаются аппроксимацией:
- $P = 0.3168734 - 0.2343324 \cdot \ln(\chi^2)$
- Для расчета Р по этой формуле можно воспользоваться программой Microsoft Excel.

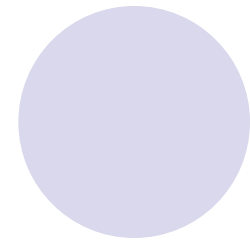
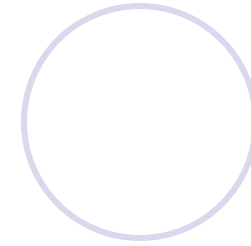
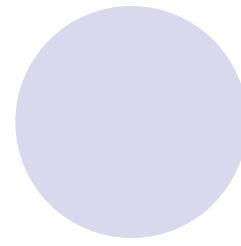
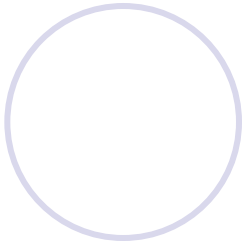
Стратификация в кросс-секционных исследованиях

- При проведении экспериментальных исследований необходимо составить экспериментальную группу и контроль в виде сходных пар.
- В некоторых ситуациях это невозможно и на результаты будет влиять не только исследуемый фактор, но и другие факторы, связанные с несходностью групп по полу, возрасту и т.п.
- Эти дополнительные факторы называют спутывающими переменными, конфаундерами или конфаундинг факторами (confounder, confounding factor)

Стратификация в кросс-секционных исследованиях

- Стратум означает слой. Более понятно – подгруппа.
- На этапе анализа данных экспериментальную и контрольную группы разбивают на подгруппы с разным сочетанием конфаундеров.
- Например, (1) возраст до 20 лет + мужской пол, (2) возраст до 20 лет + женский пол, (3) возраст 20 лет и старше + мужской пол, (4) возраст 20 лет и старше + женский пол.
- Далее производят сравнение каждой из подгрупп в контроле и эксперименте.
- Полученные расчеты по специальным формулам объединяют.

Пример



- Представим ситуацию исследования влияния образования на распространенность курения.
- Мы хотим сравнить распространенность курения среди студентов в возрасте от 20 до 25 лет с распространенностью курения среди рабочей молодежи того же возраста.
- Мы обнаруживаем, что среди 200, случайно отобранных рабочих, имеется 100 курильщиков, а среди 300 студентов – 50 курильщиков.

Пример (продолжение)

- Распространенность курения среди рабочих равна $100/200=0,5$, а среди студентов – $50/300=0,1$.
Соответственно, шанс распространенности курения среди рабочих, $O1 = 100/(200-100)= 1$, а среди студентов - $O0 = 50/(300-50)= 0,2$.
- Таким образом, $RR=0.5/0.1=5$ и $OR=1/0.2=5$.

Пример (продолжение)



- Казалось бы, можно сделать вывод, что низкий уровень образования повышает распространенность курения.
- Однако, в группе рабочих было 210 мужчин и 90 женщин, а среди студентов – 250 женщин и 50 мужчин.
- В данном примере пол оказывается спутывающим фактором, так как мы не можем сделать вывод, что на самом деле оказывает влияние на распространенность курения в изучаемых группах – уровень образования или пол.

Пример (продолжение)

- Для того, чтобы разобраться нужно произвести стратификацию (от латинского слова *stratum* – слой), то есть:
- разделить обе группы на мужчин и женщин и вначале произвести отдельно сравнение однополых групп,
- а затем, пользуясь специальными формулами, произвести объединение OR и выяснить истинное влияние образования на распространенность курения.

Пример (продолжение)

- В группе студентов мужчин из 50 человек было 15 курящих (соответственно, $P=15/50 = 0,3$, а $O=15/(50-15) = 0,43$).
- В группе мужчин рабочих из 210 мужчин было 63 курильщика ($P= 63/210 = 0,3$ и $O= 63/(210-63)= 0,43$).
- В группе студентов женщин из 250 человек было 35 курильщиц ($P= 35/250= 0,14$ и $O= 35/(250-35)= 0,16$).
- В группе работниц из 90 женщин было 47 курильщиц ($P= 47/90= 0,52$ и $O= 47/(90-47)= 1,09$).

Пример (продолжение)

- Таким образом, у мужчин $RR = 0,3/0,3 = 1$ и $OR = 0,43/0,43 = 1$. Оба показателя равны единице, то есть не обнаруживается значимая разница. У женщин $RR = 0,52/0,14 = 3,71$ и $OR = 1,09/0,16 = 6,81$.
- Следовательно, низкий уровень образования в данном случае ассоциируется с большей распространенностью курения именно в группе женщин.
- Теперь, нам нужно объединить эти данные для получения скорректированного по полу OR. Для этого применяется процедура Мантела-Ханзела.

Процедура Мантела-Ханзела

- **OR M-H = $\text{Sum}[C1(N0-C0)/N] / \text{Sum}[C0(N1-C1)/N]$**

- где C1 – число больных (курящих) в экспонированной группе (рабочие),

- C0- число больных (курящих) в неэкспонированной группе (студенты),

- N1 и N0- количество членов экспонированной и неэкспонированной групп,

- N – суммарное количество человек в экспонированной и неэкспонированной группе.

- Термин Sum в данном случае означает, что расчет $[C1(N0-C0)/N]$ проводится вначале для одной страты (например, для женщин), затем для другой страты (мужчины) и результаты обеих страт суммируются.

Пример (продолжение)

- Для нашего примера, $[C1(N0-C0)/N]$ для женщин = $47*(250-35)/(90+250)= 29,72$. То же самое, проделывается и в отношении $[C0(N1-C1)/N]$. В нашем примере, это - $35*(90-47)/(90+250)= 6,27$.
- Теперь получим $[C1(N0-C0)/N]$ для мужчин, который будет $63*(50-15)/(50+210)= 8,48$.
 $[C0(N1-C1)/N]$ для мужчин на нашем примере равен $15*(210-63)/(50+210)=8,48$.
- Далее произведем суммирование
Sum $[C1(N0-C0)/N] = 29,72+ 8,48= 38,20$ и
Sum $[C0(N1-C1)/N]= 6,27+ 8,48= 14,75$.
- Подставим эти значения в формулу Мантела Ханзела и получим скорригированное по полу значение $OR = 38.20/14.75 = 2.59$.

Пример (продолжение)

- Как мы помним до коррекции по полу величина OR была равна 5.
- В результате коррекции она снизилась до 2.59.
- В популяционных исследованиях величины RR и OR до стратифицированного анализа называют грубыми (crude), а после стратификации и объединения – скорригированными (adjusted).
- Более высокая величина OR до коррекции объясняется тем, что в группах сравнения неодинаково были представлены мужчины и женщины.

Стратификация



- Стратификацию можно производить по нескольким показателям, например, делать страты по нескольким возрастным группам, по расе и т.д.
- После этого можно использовать для объединения формулу Мантела Хензела.
- Единственным ограничением для стратификации является требование, чтобы ни одна из величин C_1 , C_0 , N_1 , $(N_1 - C_1)$, $(N_0 - C_0)$ и N_0 не была равна 0.

95% доверительный интервал

Для получения 95%CL для скорректированного OR можно использовать формулу Woolf:

$$e^{\ln OR - [1.96 / \sqrt{\sum w_i}]}$$

$$e^{\ln OR + [1.96 / \sqrt{\sum w_i}]}$$

1

где $w = \frac{1}{\frac{1}{C_1} + \frac{1}{C_0} + \frac{1}{(N_1 - C_1)} + \frac{1}{(N_0 - C_0)}}$

Расчет W

- W рассчитывают для каждой страты и суммируют.
- В нашем случае w для мужчин будет равно
- $$\frac{1}{1/63+1/15+1/(210-63)+1/(50-15)}$$
- В результате расчета получаем **w = 8,45.**
- Аналогичным образом получаем расчет w для женщин
- $$\frac{1}{1/47+1/35+1/(90-47)+1/(250-35)}$$
- В результате **w** у женщин равна **12,88.**

95% доверительный интервал

- Сумма w у мужчин и w у женщин будет $8,45+12,88= 21,33$. Корень квадратный из этой суммы равен $4,62$.
- Сделаем подстановки в формулу.
- $e^{\ln 2.59 - [1.96/4,62]}$ и $e^{\ln 2,59 + [1.96/4,62]}$, что равно $e^{0,95-0,42}$ и $e^{0,95+0,42} = e^{0,53}$ и $e^{1,37} = 1,70$ и $3,94$.
- Таким образом, 95%CL для скорригированного OR равен $1,70-3,94$.

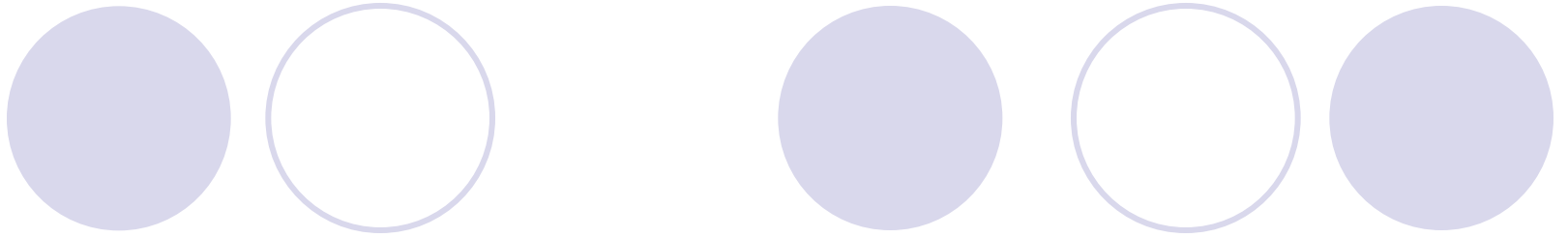
Вероятность ошибки Р

- Для определения вероятности ошибки Р при стратифицированных кросс-секционных исследованиях вначале определяют промежуточную переменную χ^2 :

$$\chi_1^2 = \frac{[|\Sigma C_1 - E(\Sigma C_1)| - 1/2]^2}{\Sigma \text{var}(C_1)}$$


Вероятность ошибки Р

- $E(\Sigma C_1) = \Sigma [(C_1 + C_0) * (N_1/N)]$
- $\Sigma \text{var}(C_1) = \Sigma C * (N_1/N) * (N_0/N) * [(N - C)/(N - 1)],$
- где $N = N_1 + N_0$, а $C = C_1 + C_0$.
- Далее величина Р определяется по таблицам χ^2 для одной степени свободы.



- **Исследования случай-контроль
(case-control)**

Исследования случай-контроль (case-control)

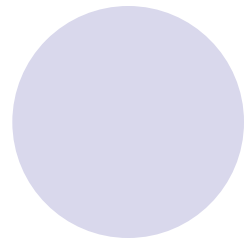
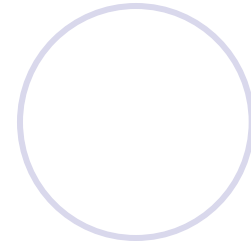
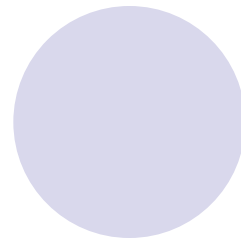
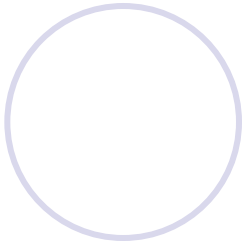


- В тех случаях, когда исследуемое явление (например, болезнь) бывают редкими, либо когда средства на исследование бывают ограниченными, применяют схему случай контроль.

Особенности схемы случай-контроль

- При схеме случай-контроль в основную группу включают только больных (случаи), а в контроль лиц без данной болезни.
- После этого определяется количество лиц в группе больных и в контроле, которое подвергалось влиянию гипотетической причины болезни (например, курению).
- Производится статистическое сравнение.

Пример



- Например, в группу случаев мы включаем 50 человек страдающих опиатной зависимостью, а в группу контроля – 100 человек, не страдающих этой болезнью.
- В качестве возможного фактора риска по опиатной зависимости мы исследуем курение в возрасте до 15 лет
- Данные удобно представить в форме 4-х польных таблиц.

4-х польная таблица

Четырехпольная таблица в исследовании случай-контроль

	Случаи	Контроли	В сумме
Экспозиция +	C_1	$N_1 - C_1$	N_1
Экспозиция -	C_0	$N_0 - C_0$	N_0

На нашем примере, в возрасте до 15 лет курили 15 человек из группы случаев и 10 человек из группы контролей. Внесем данные в таблицу.

	Случаи	Контроли	В сумме
Экспозиция +	15	10	$15+10= 25$
Экспозиция -	$(50-15)= 35$	$(100-10)= 90$	$(90+35)= 125$

- Далее могут использоваться те же формулы, что и при обычных кросс-секционных исследованиях.

Расчетные формулы для схемы случай-контроль

- Расчетные формулы для схемы случай-контроль те же самые, что и для обычного кросс-секционного исследования:
- $P = C / N$
- $O = C / (N - C)$
- $OR = O_1 / O_0$
- $RR = P_1 / P_0$
- $95\%CL = e^{\ln(RR) \pm 1,96 (\text{var}[\ln(RR)])^{0,5}}$

Пример (продолжение)

Четырехпольная таблица в исследовании случай-контроль

	Случаи	Контроли	В сумме
Экспозиция +	C_1	$N_1 - C_1$	N_1
Экспозиция -	C_0	$N_0 - C_0$	N_0

На нашем примере, в возрасте до 15 лет курили 15 человек из группы случаев и 10 человек из группы контролей. Внесем данные в таблицу.

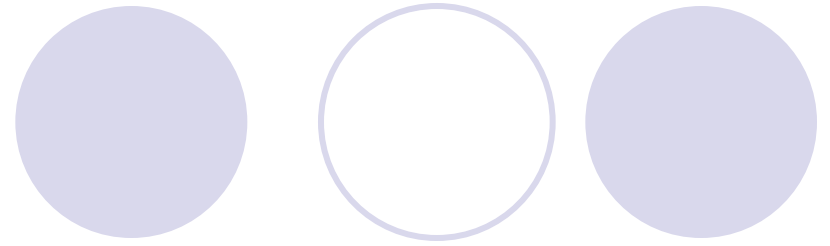
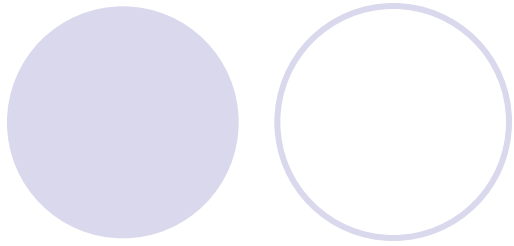
	Случаи	Контроли	В сумме
Экспозиция +	15	10	$15+10=25$
Экспозиция -	$(50-15)=35$	$(100-10)=90$	$(90+35)=125$

- Так $RR = P_1/P_0$, что соответствует $(C_1/N_1)/(C_0/N_0) = (15/25)/(35/125) = 0.6/0.28 = 2.14$.
- По формуле $OR = O_1/O_0$, что соответствует $[C_1/(N_1 - C_1)]/[C_0/(N_0 - C_0)] = [15/10]/[35/90] = 1.5/0.39 = 3.85$.

Схема случай-контроль



- Исследования случай-контроль не считаются точными и применяются лишь для выдвижения этиологических гипотез.
- Далее эти гипотезы должны проверяться в когортных исследованиях, если это доступно.



- Лонгитудинальные исследования

Лонгитудинальные исследования

- Лонгитудинальный означает «продольный», что является противоположным по смыслу слову «кросс-секционный» (поперечный срез).
- Если при схеме поперечного среза группа исследуется на какой-то момент времени, то при лонгитудинальном исследовании группа прослеживается во времени.
- Лонгитудинальные исследования называют также *follow up*
- Третий синоним – когортные исследования.

Особенности лонгитудинальных исследований

- 1. В экспонированную и контрольную группу включают людей не имеющих интересующего признака.
- 2. Группы наблюдают на протяжении определенного времени на предмет появления интересующего признака.
- Например, изучается гипотеза, что избыток массы тела способствует повышению АД.
- В экспонируемую группу включают лиц с избыточной массой тела и нормальным АД, в контрольную группу – лиц с нормальной массой и нормальным АД.
- Наблюдаем группы 10 лет.
- Определяем количество лиц, у которых развилась артериальная гипертензия. Сравниваем группы.

Проспективные и ретроспективные лонгитудинальные исследования

- Если мы набираем экспонированную и контрольную группу и прослеживаем их некоторое время, то такое исследование называется проспективным.
- Если мы работаем не с людьми, а с документами (например, с медицинскими картами) и прослеживаем события, которые имели место в прошлом, то исследование называется ретроспективным.


Принципы создания групп сравнения

- Принципы такие же, как и при кросс-секционных исследованиях.
- Производится matching, то есть, создание сходных пар. На каждого члена экспонированной группы подбирается сходный член в контрольную группу.
- Как минимум, сходство должно быть по полу и возрасту.
- Необходимое количество исследуемых также определяется как было рассмотрено выше при кросс-секционных исследованиях.

Два основных типа статистических расчетов при лонгитудинальных исследованиях.

- При первом типе регистрируется частота интересующих событий (например, развитие инфарктов миокарда) за жестко фиксированный период наблюдения.
- При втором типе рассчитывается частота событий на человеко-годы наблюдения. Период наблюдения не является фиксированным.

Исследования с фиксированным временем



- Исследования с фиксированным периодом наблюдения считаются предпочтительными.
- Продолжительность наблюдения определяется характером предмета исследования.

Определение периода наблюдения

- Например, мы изучаем влияния избыточной массы тела на развитие артериальной гипертензии (АГ).
- Из литературы известно, что чаще всего АГ развивается в возрасте от 30 до 50 лет.
- Следовательно для исследования можно взять лиц в возрасте 30 лет без АГ и наблюдать их как минимум 10 лет.

Пример определение величины групп сравнения

- Расчет величины производится как и при кросс-секционных исследованиях.
- Для нашего примера допустим, что мы ожидаем развитие АГ у 10% контроля и у 20% лиц с избыточной массой тела.
- При этом, мы выбираем $\alpha=0.01$ и $\beta=0.1$.
- Подставляем эти значения в формулу и определяем, что минимальное количество экспонированной группы и контроля по 394 человека.

Расчетные показатели

- При кросс-секционных исследованиях основной мерой была распространенность. $P = C/N$
- где P – распространенность (пропорция), C – количество обнаруженных случаев.
- При лонгитудинальных исследованиях применяется формула $IR = C/N$
- где IR (incidence rate) – частота развития новых случаев за период наблюдения (например, заболеваемость АГ). Ее можно также обозначить как риск развития случая (в нашем примере – 10-ти летний риск развития АГ). C – число вновь зарегистрированных случаев. N – количество человек в группе.

Расчетные показатели



- Слабым местом в продолжительных лонгитудинальных исследованиях являются потери членов когорты (отказы, смерти и т.п.)
- Если потери для исследования превышают 10%, то исследование не считается достоверным.

Расчетные показатели

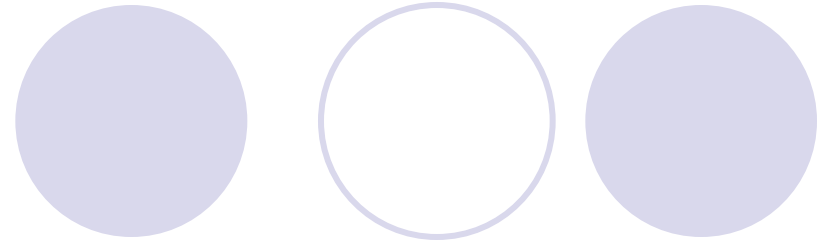
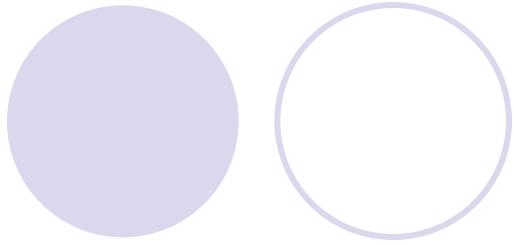
- Продолжим наш пример
- В группе полных (экспонированная группа, $N_1 = 394$ человека) за 10 лет зарегистрировано 83 случая развития АГ.
- Следовательно $IR_1 = C_1/N_1 = 83/394 = 0.21$ (или 21%). Можно записать, что при избыточной массе тела десятилетний риск развития АГ равен 21%.
- В контрольной группе ($N_0 = 394$ человека) за 10 лет зарегистрировано 24 случая развития АГ. $IR_0 = C_0/N_0 = 24/394 = 0.06$ (или 6%). То есть, десятилетний риск развития АГ равен 6%.

Расчетные показатели

- По формулам, уже приводившимся для кросс-секционных исследований, можно рассчитать и другие показатели.
- 95CL для IR_1 =от 17% до 25%
- 95CL для IR_0 =от 4% до 8%
- Достоверность различий $P < 0,001$.

Относительный риск

- Основной мерой сравнения при лонгитудинальных исследованиях является относительный риск (отношение рисков)
- RR (relative risk) = IR_1 / IR_0 .
- Для нашего примера $RR = 0.21 / 0.06 = 3.5$.
- То есть, у лиц с избыточной массой тела десятилетний риск развития АГ в 3.5 раза выше, чем у лиц с нормальной массой.



- **Расчеты на основании человеко-лет наблюдения**

Человеко-годы наблюдения

- В приведенном примере мы 10 лет наблюдали 788 человек (394+394).
- Это выдуманная ситуация.
- В реальности за 10 лет из наблюдения могло выйти более 10% людей и исследование не дало бы достоверных данных.
- Существует схема расчетов, при которой не обязательно, чтобы все члены когорты наблюдались до завершения исследования.
- При этой схеме частота событий определяется как число событий (например, развитие АГ) деленное на человеко-годы наблюдения.

Человеко-годы наблюдения

- **Измеряемыми показателями, обязательно регистрируемыми в когортах являются:**
- количество членов когорты;
- присутствие экспозиции;
- продолжительность наблюдения у каждого члена когорты;
- количество событий (интересующих заболеваний или смертей), наступивших в когорте за время наблюдения.

Человеко-годы наблюдения

- Мы наблюдаем на протяжении 5-ти лет частоту рецидивов после лечения у 5 человек с опиатной зависимостью.
- У первого наблюдаемого ремиссии не было. Начал употреблять наркотики сразу после выписки. Человеко-годы наблюдения = 0
- У второго рецидив наступил через 1 год. Человеко-годы наблюдения = 1
- Третий через 2 года уехал. За эти два года рецидива не было. Человеко-годы наблюдения = 2
- У четвертого – рецидив через 3 года. Человеко-годы наблюдения = 3
- Пятый погиб в автокатастрофе через 4 года. Рецидива за этот период не было.
- Таким образом мы имеем 3 рецидива и $0+1+2+3+4 = 10$ человеко-лет наблюдения.
- $IR = 3/10 = 0.3$ или 30% рецидивов в год.

Человеко-годы наблюдения

- Как видно из примера, человеко-годы наблюдения у измеряются у каждого члена когорты от момента начала исследования до исхода.
- Исходы могут быть следующие:
 - - момент наступления интересующего события (например, рецидив болезни)
 - - плановое завершение исследования
 - - потеря из-под дальнейшего наблюдения (отказ, смена места жительства, смерть и т.п.)

Основные расчетные показатели

- IR (incidence rate) = D / Y
- где IR – «уровень инцидентности»
(скорость наступления событий = частота событий в год)
- D – количество событий
- Y – человеко-годы наблюдения.

Incidence Rate

- Данный показатель называют **уровнем инцидентности** (incidence rate, **IR**) или **уровнем заболеваемости** (morbidity rate) (если регистрируется наступление какой-либо болезни) и **уровнем смертности** (mortality rate) от данной причины (если регистрируется наступление смерти от данной причины).
- Уровень инцидентности и уровень заболеваемости иногда называют также **коэффициентом заболеваемости**.
- Это основной **расчетный параметр**, характеризующий когорту. Он отражает *среднюю вероятность наступления данного события для члена данной когорты за период в 1 год*.
- Часто уровень инцидентности отражают не на 1 человеко-год, а на 10000 или 100000.

Сравнение экспонированной и контрольной групп

- Мерой сравнения уровней инцидентности (рисков) является **соотношение уровней инцидентности (incidence rate ratio, IRR)**.
- **$IRR = (\text{уровень инцидентности у экспонированных}) / (\text{уровень инцидентности у неэкспонированных})$** .

95% доверительный интервал

- 95%CL для IR = $IR \pm 1,96 (IR/Y)^{0,5}$
- 95%CL для IRR = $e^{\ln(IRR) \pm 1.96\sqrt{(1/D1+1/D0)}}$

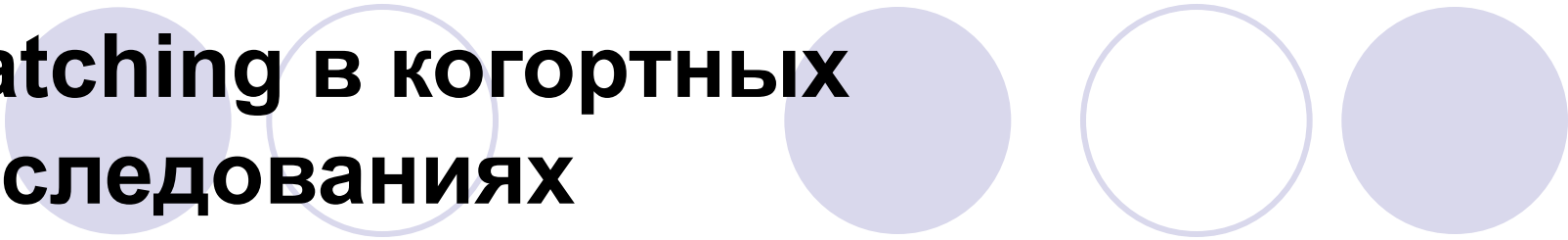
Расчет P (вероятности ошибки)

- P рассчитывается через промежуточную переменную кси-квадрат

$$\chi^2 = \frac{\{D_1 - [D(Y_1/Y)]\}^2}{D(Y_1/Y)(Y_0/Y)}$$

где $Y = Y_1 + Y_0$, а $D = D_1 + D_0$. Далее P определяется по таблице χ^2 для одной степени свободы.

Matching в когортных исследованиях



- Как и при кросс-секционных исследованиях при исследованиях follow up часто группы сравнения неоднородны по ряду признаков.
- Одной из возможностей коррекции является матчинг, то есть, подбор сходных пар.
- В этом отношении нет никакой разницы между когортными и кросс-секционными исследованиями

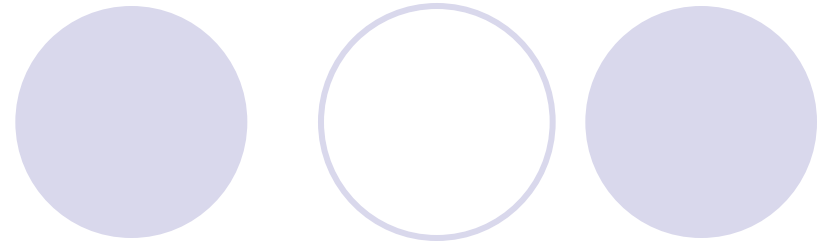
Стратификация в когортных исследованиях

- Принципы и цели стратификации в когортных исследованиях не отличаются от таковых в кросс-секционных исследованиях
- После того, как получены значения IRR для каждой страты их объединяют с помощью процедуры Мантела-Ханзела:
- $IRR_{\text{М-Н}} = \text{Sum}(D_1 * Y_0 / Y) / \text{Sum}(D_0 * Y_1 / Y)$

95%CL для IRR

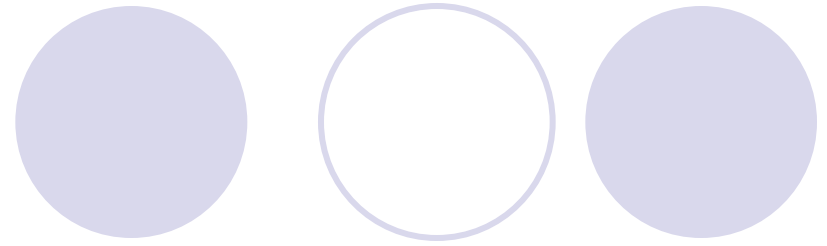
- Для расчета 95% доверительного интервала вначале нужно рассчитать промежуточную величину V в каждой подгруппе
- $V' = D * (Y_1 / Y') * (1 - Y'_1 / Y')$
- Суммарное $V = \Sigma V'$.

95%CL для IRR



- Далее рассчитывается промежуточная величина S по формуле
- $S = \sqrt{(V/QR)}$,
- где $Q = \Sigma(D'1Y'0)/Y'$ и $R = \Sigma(D'0Y'1)/Y'$.

95%CL для IRR



- Соответственно, нижняя граница 95% доверительного интервала для уровня IRR будет =
- $IRR / \exp(1.96 * S)$,
- а верхняя граница = $IRR * \exp(1.96 * S)$.

Вероятность ошибки P

Тест значимости для этого скорректированного относительного риска на χ^2 одной степени свободы (Oleinick and Mantel 1970).

$$\chi^2 = \frac{\{\sum D'_1 - \sum [(D'_1 + D'_0)(Y'_1/Y')]\}^2}{\sum [(D'_1 + D'_0)(Y'_1/Y')(Y'_0/Y')]}$$

где $Y = Y_1 + Y_0$. Апостроф ' означает, что данный символ относится к одному из стратумов.

Далее P определяется по таблице χ^2 для одной степени свободы.

