

Когортные исследования

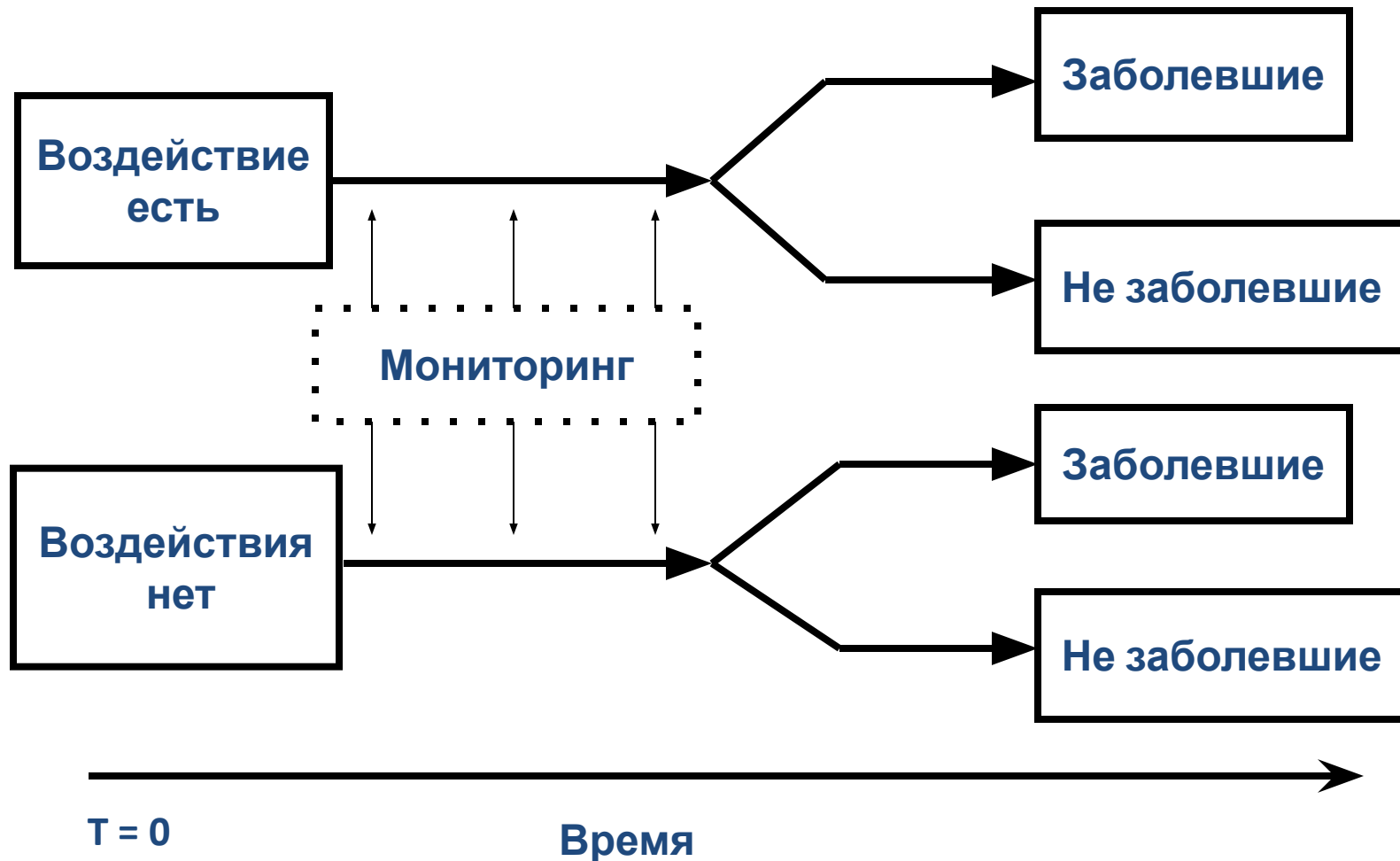
Пивина Л.М.

Типы обсервационных (описательных) исследований. Когортное исследование

- Классическое когортное исследование – Фрамингемское .
- 30 лет наблюдали пять с половиной тысяч жителей Фрамингема (США) по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний

Когортные исследования

Дизайн



Когортное исследование



Этапы проведения проспективного когортного исследования

- 1) определение популяции, из которой будет формироваться когорта и процесс ее формирования;**
- 2) выявление факта воздействия каждого из изучаемых факторов риска на каждое лицо когорты и заполнение первичных учетных документов;**
- 3) определение периода наблюдения за когортой;**
- 4) динамическая оценка и учет состояния здоровья лиц, включенных в когорту;**
- 5) формирование групп сравнения (основных и контрольных групп);**
- 6) статистический и логический анализ полученных данных.**

Определение популяции и формирование когорты.

Исследование начинается с определения признаков популяции, из которой будет формироваться когорта, эти же признаки являются признаками когорты. **Когорта отбирается только из здоровых лиц популяции, однако при этом исходят из того, что когорта это не просто определенная группа здоровых лиц, а группа, в которой ожидается возникновение случаев болезни.** Признаки когорты (популяции) назначаются исследователями на основании рабочей гипотезы о влиянии изучаемых факторов риска на риск развития болезни у лиц, имеющих эти признаки. Такими признаками могут быть: время, возраст, пол, физиологическое состояние, вредные привычки, профессия, территория, событие и др.

Например, предположим, что рабочей гипотезой является наличие причинно-следственной связи между низкой физической активностью и артериальной гипертензией у мужчин в возрасте 30- 40 лет. Следовательно, когорта должна формироваться не из всего населения, и даже не из взрослых мужчин, а только из здоровых мужчин в возрасте 30-40 лет.

Если изучается причинная роль фактора, **заведомо воздействовавшего на всю популяцию**, то в исследовании участвуют **две когорты**. Одна когорта (основная) отбирается из «экспонированной» популяции. Другая когорта (контроль) из «неэкспонированной» популяции, по всем остальным параметрам похожую на «экспонированную».

- При проведении **сплошного** исследования когорты (генеральная), должна быть представлена всеми здоровыми лицами, входящими в выбранную популяцию. В научных исследованиях, как правило, создаются генеральные когорты лишь близкие к идеальным.

Для проверки гипотезы связи краснухи беременных с врожденными аномалиями новорожденных, в Англии в 1950-1952 г.г. было проведено сплошное проспективное когортное исследование. Опытную группу составили практически все (578) беременности, осложненные краснухой, контрольную группу более 5 тысяч остальных беременных. В другом сплошном исследовании, проведенном для изучения связи курения с причинами смерти врачей, генеральная когорта была представлена 40701 врачом из 56000 существовавших в Англии в 1951г.

При проведении **выборочных** исследований репрезентативная выборочная когорта должна случайным образом отбираться не из всего населения, а только из генеральной когорты.

В знаменитом Фрамингемском исследовании по выявлению факторов риска ИБС у лиц в возрасте 30-59, репрезентативная выборка численностью 5209 здоровых лиц была сформирована из генеральной когорты, насчитывавшей около 10000 здоровых лиц этого возраста.

Выявление факта воздействия каждого из изучаемых факторов риска на каждое лицо когорты и заполнение первичных учетных документов

- До начала исследования факт воздействия предполагаемых факторов риска на отдельных лиц когорты остается только предполагаемым. Поэтому, вслед за выделением когорты, необходимо выявить действовал или нет каждый из изучаемых факторов риска на каждое лицо из состава когорты. Все эти факторы входят в число учетных признаков, определяемых в подготовительном этапе исследования.
- В зависимости от характера факторов риска их выявление у лиц, включенных в исследование, проводится разными способами, например, путем прямого опроса, опроса родственников, использованием архивных данных, клиническими исследованиями (ЭКГ, измерение АД, и т.д.).
- В результате, в начале исследования на каждое лицо (единицу наблюдения) составляется первичный учетный документ (регистрационная форма, программа исследования), в котором наряду с другими учетными признаками, есть так называемые «факториальные» признаки. Воздействие каждого фактора риска по возможности учитывается не только по принципу есть/нет, но и по силе (продолжительности) воздействия.

Определение периода наблюдения за когортой.

Период наблюдения в когортных исследованиях всегда продолжается несколько лет, поэтому когортные исследования называют также продольными (longitudinal).

Период наблюдения может быть неограниченно длительным, особенно при изучении отдаленных последствий редких и трагических событий (аварий на химических, радиационных и других предприятиях). Принципиально, время наблюдения должно превышать латентный период развития болезни, продолжительность которого может составлять несколько десятков лет.

Например, первые результаты Фрамингемского исследования были опубликованы только через 8 лет после его начала, а в целом исследование продолжалось 30 лет.

Динамическая оценка и учет состояния здоровья лиц, включенных в когорту

- В течение всего периода наблюдения прослеживают состояние здоровья **каждого лица входящего в когорту**, чтобы вовремя выявить и зафиксировать в учетном документе появление **любого заболевания**, (смерти или другого эффекта). В проспективных когортных исследованиях оценку состояния здоровья проводят периодически, например, с интервалом 6 месяцев, используя в течение наблюдения **единые диагностические критерии**, соответствующие поставленной цели и рабочей гипотезе.

Формирование групп сравнения (основных и контрольных групп)

- В когортном, как и любом аналитическом исследовании, должны быть группы сравнения (основная и контрольная группы). Эти группы, могут формироваться из когорты до начала наблюдения или в процессе наблюдения после накопления данных, достаточных для статистической обработки.

Особенность многих современных когортных исследований – создание из одной когорты нескольких пар основных и контрольных групп. Это связано с тем, что в когортном исследовании не только можно, но и целесообразно одновременно изучать причинные ассоциации нескольких факторов риска с одной или разными болезнями.

- **Каждую основную группу** всегда составляют **здоровые лица**, на которых воздействовал один из предполагаемых факторов риска, или их комбинация. **Контрольная группа** (для каждой основной) – **здоровые лица**, на которых тот же фактор, или та же комбинация факторов не действовали.

При одновременном изучении влияния нескольких факторов риска, или одного, но с разной силой (продолжительностью) воздействия, окончательное формирование различных пар основной и контрольной групп происходит **после определенного периода наблюдения**, т.е. фактически на заключительном этапе. Однако это не исключает предварительного проведения аналогичных группировок по мере появления данных о заболевших.

Вместе с тем, если в исследовании изучается влияние только одного фактора риска и одинаковой силы, можно создать одну пару основной и контрольной групп уже **в начале** исследования.

- В Москве и Ленинграде в 1975-1982 г.г. было проведено подобное масштабное когортное исследование. Изучение когорты численностью 13,5 тыс. мужчин и женщин, позволило подтвердить существенную этиологическую роль в возникновении ИБС факторов, которые называют «большой тройкой» - артериальной гипертензии, курения и гиперхолестеринемии.

В **одном когортном** исследовании можно изучить причинно-следственные связи **каждого** (из изучаемых) **фактора риска с несколькими болезнями** (несколько эффектов от одной причины).

В уже упомянутом проспективном исследовании на когорте врачей Англии была изучена связь курения с различными причинами смерти, в частности с раком легких и другими видами рака, коронарным тромбозом и другими болезнями.

Статистический анализ данных.

В когортном исследовании в процессе наблюдения ***выявляются*** и учитываются, ***а не специально отбираются*** исследователем все случаи болезни. Это дает возможность рассчитать и сравнить показатели абсолютного и относительного риска в основной и контрольной группе.

Ретроспективное когортное

исследование

Когорта может быть выделена по **ретроспективным** (архивным) данным о воздействии факторов риска и последующих заболеваниях. Такую когорту называют «**исторической**», а исследование **ретроспективным (историческим) когортным исследованием**. При этом **главный принцип когортного исследования «от причины к следствию» остается неизменным**. Единственное различие в схеме проведения исследования касается времени формирования основной и контрольной групп.

Поскольку случаи болезни **уже зарегистрированы**, можно **сразу после формирования** когорты, разделить ее по воздействию фактора риска на основную и контрольную группы. В течение выбранного периода эти группы прослеживаются по медицинской архивной документации, с целью выявления заболевших лиц. Дальнейший ход исследования аналогичен проспективным исследованиям.

Данные, полученные на ретроспективной (исторической) когорте, менее надежны, чем выводы проспективного исследования. Это, в частности, связано с тем, что с течением времени изменяются критерии качества выявления, диагностики и учета больных, критерии и способы выявления факторов риска. Вместе с тем, относительная простота организации таких исследований, побуждает к изучению исторических когорт, в ситуациях, когда архивные данные о воздействии факторов риска и случаях болезни достаточно надежны. Например, ретроспективные когортные исследования применяют при изучении профессиональных болезней, болезней с выраженной клинической картиной, при изучении причин смертности и др.

Классическая эпидемиологическая таблица 2 X 2 (два на два)

	Заболевшие	Не заболевшие	
Воздействие есть	a	b	Всего под воздействием
Воздействия нет	c	d	Всего вне воздействия
	Всего заболевших	Всего не заболевших	Всего исследуемых

Когортное исследование

Показатель относительного риска

	Заболевшие	Не заболевшие	
Воздействие есть	a	b	Всего под воздействием
Воздействия нет	c	d	Всего вне воздействия

ОР (RR) = ЧНС при воздействии / ЧНС вне воздействия

$$= \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

Исследовалась связь курения с ССЗ путем формирования выборки из 3000 курящих и 5000 некурящих, не имеющих ССЗ. Обе группы исследовались на ЧНС ССЗ и были сравнены. ССЗ развились у 84 курящих и у 87 не курящих.

	ССЗ+	ССЗ-	
Курили	84	2916	3000
Не курили	87	4913	5000

Риск в группе курящих = $84 / 3000 = 0.028$

Риск в группе некурящих = $87 / 5000 = 0.017$

RR (OR) = $0.028 / 0.017 = 1.6$

Incidence: 28 к 1000 - курящие, 17 к 1000 - некурящие

Объясните, что такое 1.6???

Типы обсервационных исследований

Сравнение исследований случай – контроль и когортных исследований

- **Оба** оценивают риск
- **Когортное** более конкретно устанавливает причинность, но длительное и дорогостоящее
- **Случай-контроль** – менее конкретное при выявлении причинного фактора, но может быть коротким и менее дорогим
- **Случай-контроль** более подходит для изучения раритетных заболеваний, т.к. может быть начато сразу при манифестации заболевания
- **Случай-контроль** используется для тестирования оригинальных гипотез
- По продуктивности и эффективности **случай-контроль** следует сразу после когортного

Дизайн исследований, в исходах которых оценивался риск

- **Исследования распространённости (одномоментные)**
- **Когортные исследования (продольные)**
- **Исследования “случай-контроль”**
- **Рандомизированные клинические испытания (РКИ)**

Сравнение исследований «случай-контроль» и когортных исследований

- **Случай-контроль**

- Ретроспективное
- Единица измерения:
Отношение шансов
- Низкая стоимость
- Меньшая выборка
- Результат → причина

- **Когорта**

- Ожидаемое (проспективное)
- Единица измерения:
Относительный риск
- Стоимость выше
- Большая → выборка
- Причина → Результат

Преимущества и недостатки Когортные испытания

• Преимущества

- Лучший дизайн для изучения причин состояний, заболеваний, факторов риска и результатов. Единственный способ непосредственной оценки заболеваемости (т.е. абсолютного риска)
- Достаточно времени для получения строгих доказательств
- Многих систематических ошибок можно избежать (возникают, если исход известен заранее)
- Показывает ЧНС
- Позволяет оценить связь между воздействием фактора риска и несколькими заболеваниями

• Недостатки

- Лонгитудинальное
- Дорогое (исследования большего числа людей)
- Позволяет оценить связь между заболеванием и воздействием относительно небольшого числа факторов (тех, что были определены в начале исследования)
- Не могут использоваться для редких заболеваний (размер выборки должен быть больше, чем число лиц с изучаемым заболеванием)
- Результаты долгое время остаются неизвестными

Риски когортных исследований

- Когортное исследование может быть неэффективно и дорого, если изучаемый исход встречается редко и приходится включать множество субъектов, у которых изучаемый исход так и не обнаружится. Кроме того, исход может далеко отстоять во времени, поэтому субъекты-участники могут быть потеряны, а результаты исследования недоступны в течение длительного периода. Последнее в меньшей степени является проблемой при исторических когортных исследованиях, однако в этом случае качество данных может оставлять желать лучшего: условием ретроспективного когортного исследования является наличие достоверной и достаточно подробной информации о воздействии факторов риска.