

Заседание кружка студенческого научного общества  
кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана  
Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского  
университета

Лекция - мастер-класс  
**Методология когортных исследований**  
**в медицине:**  
**подготовка, проведение, анализ данных**

Кандидат медицинских наук, доцент  
Иванов Сергей Витальевич

# Самое продолжительное когортное исследование в истории

- **Фрамингемское исследование** было начато для изучения факторов, связанных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, путем длительного наблюдения за взрослым населением во Фрамингеме, штат Массачусетс, США (**более 5 000 чел.**)
- Начало набора участников – **1948 год**



Дата	Основные этапы
1948	Начало исследования
1957	Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия связаны с риском развития ИБС
1961	Введен в употребление термин «фактор риска»
1962	Курение ассоциируется с риском развития ИБС
1967	Ожирение ассоциируется с риском развития ИБС
1970	Артериальная гипертензия повышает риск развития инсульта
1974	Сахарный диабет ассоциируется с риском развития ИБС
1978	Фибрилляция предсердий ассоциируется с развитием инсульта
1988	Низкий уровень холестерина ЛПВП ассоциируется с общей смертностью
1998	Разработка системы оценки риска развития ИБС
2006	Анонсировано полногеномное ассоциативное исследование, известное как SHAR-проект
2009-2012	Открыты сотни генетических локусов, ассоциированных с главными факторами риска развития ИБС

# Пример крупномасштабного когортного исследования: Nurses' Health Study (I, II, III)

Outcome	Total Events, No.		Reference (See Online Appendix)
	NHS	NHS II	
<b>General</b>			
Total mortality	22 800	2 600	Kawachi et al. (1993)
Weight	All participants	All participants	Fine et al. (1999)
Incident diabetes	17 500	9 000	Hu et al. (2001)
Incident primary hyperparathyroidism	350	NC	Vaidya et al. (2015)
Incident kidney stones	1 500	1 800	Ferraro et al. (2014)
Incident depression (diagnosis and treatment)	11 500	12 500	Chang et al. (2016)
<b>Cancer outcomes</b>			
Incident breast cancer	13 000	5 300	Hankinson et al. (1998)
Incident colorectal cancer	3 000	400	Giovannucci et al. (1995)
Incident endometrial (uterine) cancer	2 000	700	De Vivo et al. (2002)
Incident pancreatic cancer	800	50	Michaud et al. (2001)
Incident lung cancer	3 600	250	Feskanich et al. (2000)
Incident squamous cell skin cancer	2 400	500	Siiskonen et al. (2016)
Incident basal cell skin cancer	23 700	8 900	Wu et al. (2015)
Incident ovarian cancer	1 300	290	Hankinson et al. (1995)
Incident bladder cancer	800	70	McGrath et al. (2007)
Incident kidney and ureter cancer	500	200	Cho et al. (2013)
Incident esophageal cancer	170	20	Song et al. (2016)
Incident brain cancer	300	30	Holick et al. (2007)
Incident Hodgkin's lymphoma	100	50	Abel et al. (2010)
Incident non-Hodgkin's lymphoma	1 400	400	Zhang et al. (2000)
Incident melanoma	1 200	500	Wu et al. (2015)
Incident multiple myeloma	300	40	Birmann et al. (2007)
Incident leukemia	250	80	Schernhammer et al. (2012)
<b>Cardiovascular</b>			
Incident myocardial infarction	7 000	700	Mukamal et al. (2005)
Incident hypertension	76 000	25 300	Forman et al. (2008)
Incident stroke	2 500	700	Rexrode et al. (1997)
Incident sudden cardiac death	500	NC	Chiuve et al. (2011)
Incident peripheral artery disease	140	NC	Bertoia et al. (2013)
<b>Eyes and eyesight</b>			
Incident glaucoma	1 000	NC	Kang et al. (2010)
Incident macular degeneration	1 800	NC	Cho et al. (2000)
Incident cataracts	4 200	NC	Chasen-Taber et al. (1999)
<b>Gastrointestinal</b>			
Incident polyps			Platz et al. (2000)
Adenoma only	5 200	3 800	
Hyperplastic only	3 100	3 300	
Adenoma and hyperplastic	1 300	900	
Incident gastrointestinal bleeding	1 700	800	Huang et al. (2011)
Incident ulcerative colitis	340 (NHS and NHS II combined)		Ananthakrishnan et al. (2012)
Incident Crohn's disease	270 (NHS and NHS II combined)		Ananthakrishnan et al. (2012)

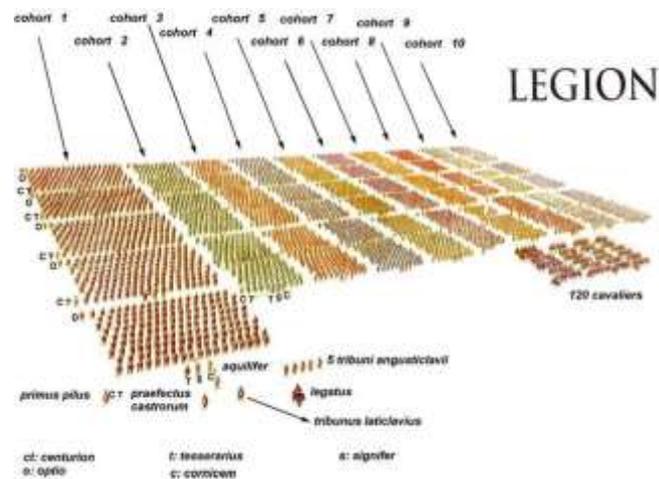
Длительное наблюдение когорты женщин, начавшееся в 1976 году: изучение женского здоровья и факторов, влияющих на развитие заболеваний, для женщин в возрасте от 20 лет:

- ✓ NHS I – **121 700 чел.** (с 1976 г.)
- ✓ NHS II – **116 430 чел.** (с 1989 г.)
- ✓ NHS III – **40 000 чел.** (с 2010 г.)



# Что такое когорта?

- «Когорта» (лат. *cohors*, букв. «огороженное место») - название одного из тактических подразделений древнеримской армии, структурная часть легиона, объединенная боевым строем и дисциплиной
- В клинической эпидемиологии под когортой понимают группу лиц, изначально **объединенную каким-либо общим признаком** и **наблюдаемую** в течение определенного периода времени



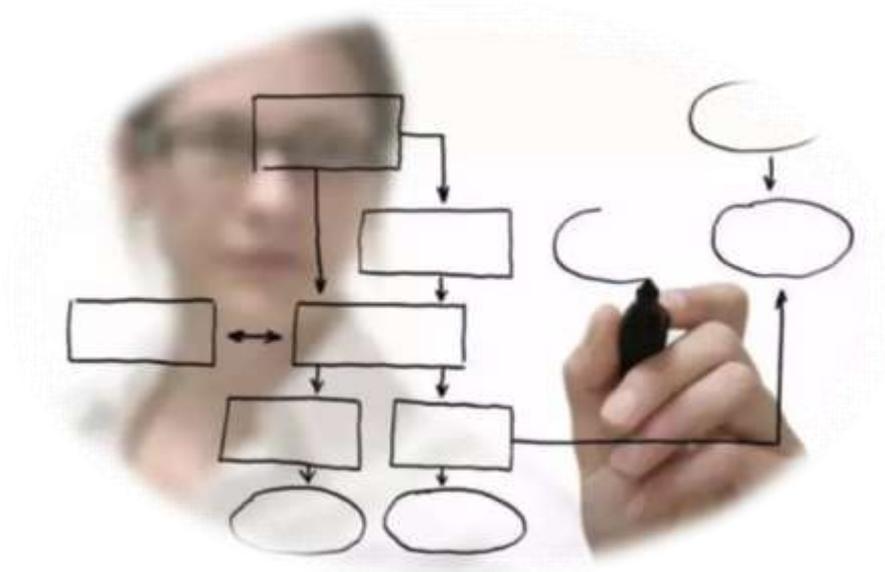
# Область применения когортных исследований

- **Цель: поиск причин и этиологических факторов заболеваний, а также прогностических факторов для исходов заболеваний**
- ***NB!*** Именно в когортных исследованиях, в отличие от поперечных (одномоментных) исследований, действие фактора риска и развитие заболевания четко разграничены по времени: **сначала действует фактор риска, и только потом развивается заболевание**, то есть **на момент начала исследования ни один из его участников не имеет изучаемого патологического состояния**

# Принципы когортного исследования

- Целью наблюдения когорты является **отслеживание интересующих исследователя событий** (например, развития заболеваний, осложнений, патологических состояний), **которые появляются у включенных в когорту лиц** с течением времени
- Когортные исследования позволяют оценить **частоту возникновения новых случаев** заболевания в изучаемой популяции

# МЕТОДОЛОГИЯ



## Порядок проведения «классического» когортного исследования

- ✓ Из популяции отбирают группу лиц (когорту), которую наблюдают в течение определенного времени
- ✓ Обязательным условием является отсутствие изучаемого заболевания у всех включенных в когорту лиц на момент начала наблюдения
- ✓ Часть когорты имеет изучаемый фактор риска, а часть – не имеет
- ✓ С течением времени регистрируют появление новых случаев заболевания
- ✓ Продолжительность наблюдения когорты значительно варьирует в зависимости от изучаемого заболевания, и может составлять как дни, так и годы и десятилетия
- ✓ Существуют также и сплошные когортные исследования, в ходе которых в когорту включают всех лиц из наблюдаемой популяции

## Порядок проведения «классического» когортного исследования

- ✓ **Когортное исследование предполагает разделение наблюдаемой когорты на группы:** сравнивается частота развития заболевания (или иного исхода) у группы лиц, подверженных действию факторов риска (**«экспонированная» группа**), с частотой развития заболеваний у группы лиц, которые не испытывают влияния изучаемого фактора (**«неэкспонированная» группа**), причем обе данные группы вместе составляют наблюдаемую когорту
- ✓ В основную группу должны входить здоровые лица, на которых воздействовал фактор риска
- ✓ В контрольную группу должны входить здоровые лица, на которых данный фактор не воздействовал

# Какие показатели рассчитываем?

- Основным показателем, который исследователь получает в результате завершеного когортного исследования, является **частота новых случаев появления заболевания** в изучаемой группе (в более общем представлении – *incidence*, инцидентность, заболеваемость), которая рассчитывается для когорты следующим образом:

$$\text{Частота новых случаев заболевания в когорте} = \frac{\text{Число лиц в когорте, у которых в течение определенного времени развилось заболевание}}{\text{Численность когорты (при условии, что исходно данное заболевание в когорте не встречалось)}}$$

- Плотность инцидентности (*incidence density*)** – позволяет соизмерить вклад каждого из наблюдаемых лиц и срок его наблюдения с учетом суммарного времени экспозиции факторов риска, добавленного всеми членами популяции риска:

$$\text{Плотность инцидентности} = \frac{\text{Число впервые выявленных случаев заболевания за определенный период времени}}{\text{Суммарное количество человеко-лет риска за определенный период времени}}$$

# Какие показатели рассчитываем?

- **Относительный риск (*relative risk – RR*):** рассчитывается как отношение риска развития заболевания в «экспонированной» группе к риску развития заболевания в «неэкспонированной группе». Демонстрирует, во сколько раз действие фактора риска увеличивает вероятность развития заболевания
- **Отношение плотностей инцидентности (*incidence rate ratio*):** рассчитывается как отношение плотности инцидентности в «экспонированной» группе к плотности инцидентности в «неэкспонированной» группе

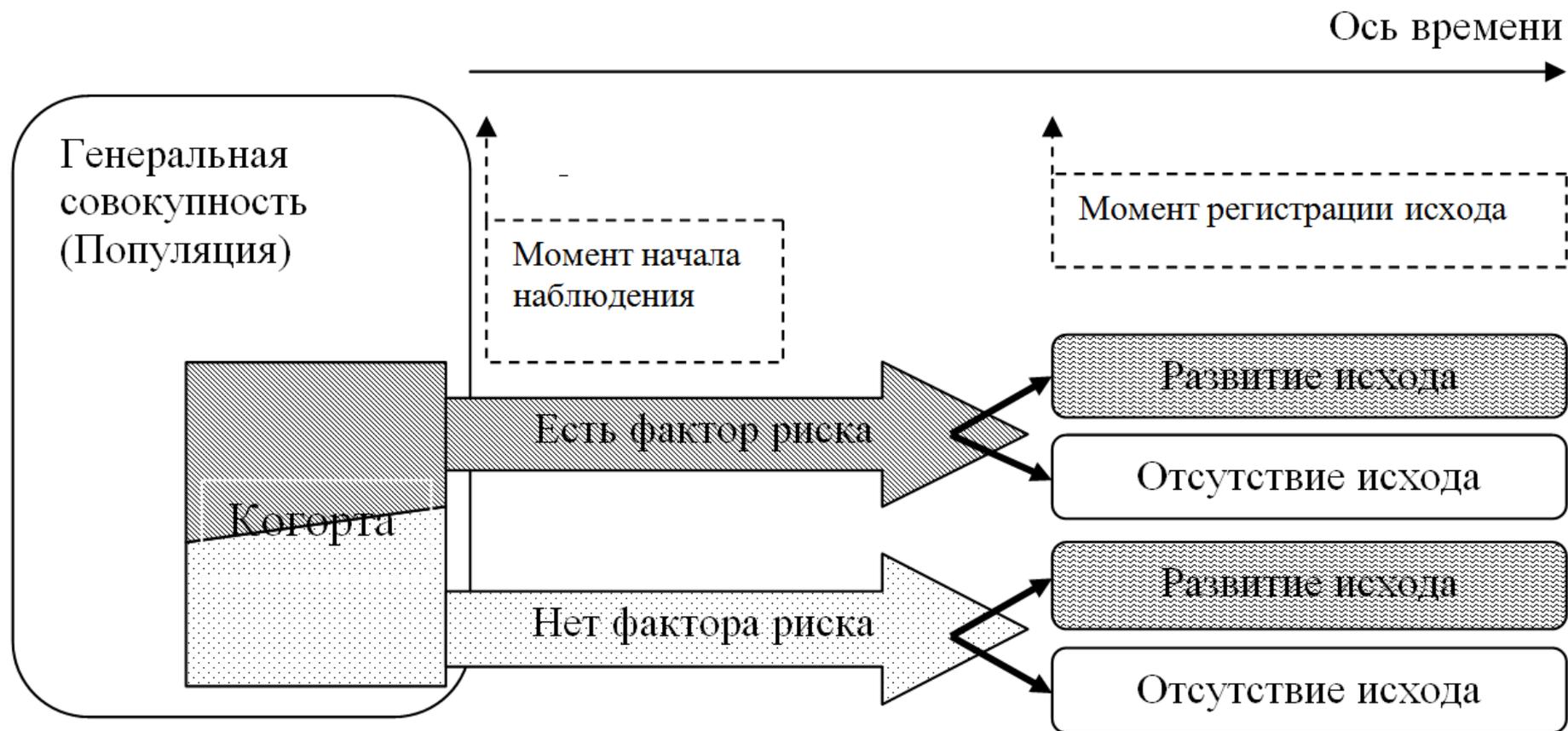


# Варианты когортных исследований

- ✓ **Проспективные:** когорта наблюдается с момента начала исследования и наблюдение продолжается в дальнейшем
- ✓ **Ретроспективные (исторические):** исследователь по архивным и прочим документам анализирует группы в прошлом вплоть до настоящего времени (момента начала исследования). Существенным недостатком ретроспективных когортных исследований является то, что данные собираются на основании архивной медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт и др.), которые изначально не были адаптированы для данного исследования, и, как правило, не отражают в полном объеме важную для исследователя информацию о действии фактора риска, его интенсивности, сопутствующих факторах и т.д.



# Схема дизайна классического проспективного когортного исследования



# Преимущества когортных исследований

- ✓ Возможность непосредственной оценки заболеваемости и относительного риска как показателя силы связи между фактором риска и заболеванием
- ✓ Четкая временная последовательность причины и следствия: развитие заболевания следует за воздействием фактора риска
- ✓ Возможность прогнозирования течения заболеваний (прогноз наступления инвалидности, летального исхода и проч.)
- ✓ Возможность изучения редких факторов риска
- ✓ Относительно низкая вероятность систематической ошибки, поскольку заболевание на момент начала исследования в наблюдаемой когорте отсутствует



# Недостатки когортных исследований

- ✓ Большие затраты финансовых и прочих ресурсов на проведение длительного проспективного наблюдения
- ✓ Неизбежное уменьшение размера когорты с течением времени вследствие миграции, отказов от участия в исследовании, потери связи с субъектами и прочих причин, что может впоследствии приводить к нехватке данных
- ✓ Невозможность изучения редких заболеваний, так как в этом случае потребуются слишком большие размеры когорты и длительный период наблюдения
- ✓ Возможность «смещения» результатов исследования, так как помимо изучаемого фактора, на заболеваемость могут действовать и другие изначально скрытые вмешивающиеся факторы (*confounding factors*), которые могут маскировать имеющиеся различия или создавать видимость различий там, где их нет



# Экспериментальные исследования

- **Можно рассматривать как частный случай проспективных когортных исследований**
- Активное воздействие исследователя на **основную группу** наблюдаемых лиц (пациентов), и отсутствие воздействия (либо альтернативное воздействие) на **группу контроля**, которые вместе составляют когорту



# Особенности экспериментального исследования

- ✓ Постановка эксперимента является оптимальным способом установления причинно-следственных связей, именно поэтому в экспериментальных исследованиях **сам исследователь непосредственно определяет, кого и как подвергать изучаемому воздействию**
- ✓ Основной целью экспериментальных исследований в научной и врачебной практике является **доказательство гипотез, количественная оценка эффективности различных средств лечения и методов профилактики**
- ✓ Экспериментальные исследования могут выполняться как с участием человека, так и с использованием лабораторных животных (например, доклинические исследования лекарственных препаратов)
- ✓ Если изучаемая популяция состоит из пациентов, имеющих определенное заболевание, а целью исследования является оценка эффективности новых лекарственных препаратов, схем и методов лечения, то такое экспериментальное исследование называется **клиническим испытанием** (*clinical trial*)

# Варианты клинических исследований

- ✓ **Неконтролируемые клинические испытания** предполагают описание течения заболевания в одной группе пациентов, которых подвергают изучаемому вмешательству (исследования по типу «до – после»). В данном случае предполагается, что любое благоприятное изменение, наблюдаемое после проведения лечения, обусловлено именно этим воздействием
- ✓ **Контролируемые испытания** – клинические исследования, в которых результат вмешательства в основной группе сравнивается с результатом вмешательства в контрольной группе
- ✓ Наиболее эффективным типом контролируемых испытаний, имеющим наибольшую доказательность, является **рандомизированное контролируемое испытание** (РКИ, randomized controlled trial) – методический стандарт оценки эффективности новых терапевтических средств

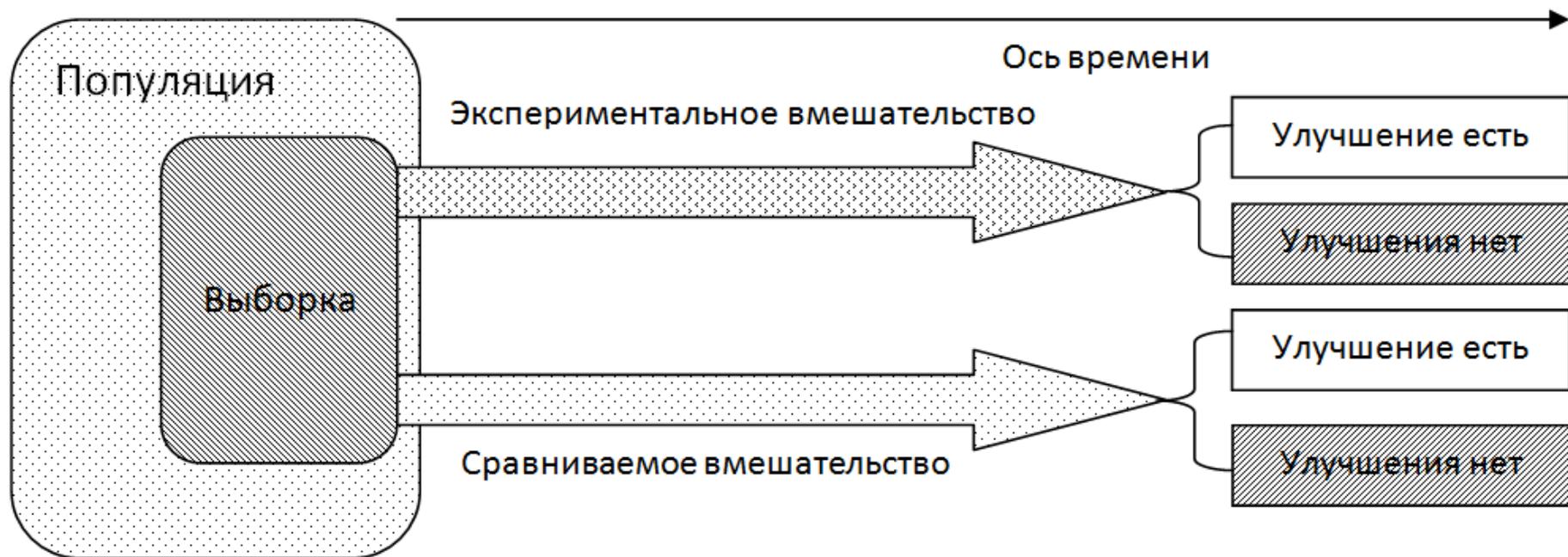
# Рандомизация и маскирование

- **Рандомизация** – разделение пациентов на группы, при котором невозможно предсказать заранее, в какую из групп (основную или контрольную) попадет пациент. Самым примитивным методом рандомизации является «подбрасывание монеты», при котором одна сторона монеты соответствует попаданию пациента в основную группу, а вторая – в контрольную
- Воздействие исследуемого фактора на основную группу должно исключать субъективно обусловленное влияние исследователя на течение заболевания: для этого применяются процедуры **маскирования («ослепления»)** – сохранение в тайне информации о том, в основную или контрольную группу входит пациент, причем как от пациента, так и от самого исследователя, который назначает лечение, наблюдает пациентов и оценивает состояние их здоровья (так называемое, двойное маскирование)
- Исследование, в котором пациент и исследователь знают, в какую группу входит пациент, называется **открытым** (например, когда сравниваются различные виды оперативных вмешательств или лечебных воздействий, которые нельзя скрыть или замаскировать)

# Этапы экспериментального исследования

- 1) Формирование выборки** пациентов, которые будут участвовать в исследовании
- 2) Разделение выборки** на основную и контрольную группы
- 3) Воздействие на основную группу** изучаемым фактором (например, лекарственный препарат, оперативное вмешательство и проч.)
- 4) Референтное воздействие на контрольную группу** (или отсутствие какого-либо воздействия)
- 5) Сравнение определенных показателей** в основной и контрольной группе на момент окончания наблюдения (оценка эффективности экспериментального воздействия)

# Принципиальная схема контролируемого клинического испытания



# Какие показатели оценивают (исход)

- После окончания периода наблюдения проводится сравнение основной и контрольной группы – **оценка исходов**
- Исходы делятся на два типа:
  - **Суррогатные исходы** (*surrogate outcomes*), которые имеют преимущественно биологический смысл и могут не отражать истинной динамики заболевания: данные биологических тестов, уровень холестерина крови, цифры артериального давления и др. Для оценки суррогатных исходов, как правило, используются **количественные переменные** (динамика уровня показателя в основной и контрольной группе)
  - **Истинные исходы** (*true outcomes*) – исходы, имеющие клиническое значение (выздоровление, смерть, частота осложнений и др.). Для оценки истинных исходов как правило используются **качественные переменные** (частота того или иного исхода в основной и контрольной группе)

# Преимущества и недостатки экспериментальных исследований

## **Преимущества** экспериментальных исследований:

- ✓ Являются оптимальным способом изучения причинно-следственной связи и эффективности лечения
- ✓ Вероятность систематических ошибок сведена к минимуму (за счет рандомизации и маскирования)
- ✓ Исследователь может дозировать интенсивность воздействия изучаемого фактора

## **Недостатки** экспериментальных исследований:

- ✓ Высокая стоимость и сложность организации и проведения исследования
- ✓ Большая длительность проведения исследований (в основном, годы)
- ✓ Результаты часто имеют низкую обобщаемость и не всегда применимы в обычной врачебной практике (за счет смещения выборки пациентов вследствие строгих критериев включения и исключения)
- ✓ Этические ограничения

# ПРАКТИКУМ



# «Тестовое» когортное исследование

- Гипотетическое «классическое» когортное исследование, направленное на оценку заболеваемости артериальной гипертензией у мужчин и выявление связи между развитием артериальной гипертензии и курением
- Гипотезой исследования является предположение о том, что курение увеличивает риск развития артериальной гипертензии у мужчин



# Результаты исследования

- На момент начала наблюдения ни у кого из участников исследования не было диагностировано артериальной гипертензии
- Исходно наблюдались **760** мужчин, после окончания 5-летнего периода наблюдения в когорте остались **650 чел.** («отклик» - 86%)

		Развитие артериальной гипертензии (исход)		
		Да	Нет	Всего
Курение (фактор)	Да	137	259	396
	Нет	43	211	254
	Всего	180	470	650

# Статистический анализ: критерий хи-квадрат

		Развитие артериальной гипертензии (исход)		
		Да	Нет	Всего
Курение (фактор)	Да	137	259	396
	Нет	43	211	254
	Всего	180	470	650

[www.openepi.com](http://www.openepi.com)

		Disease		Totals
		(+)	(-)	
Exposure	(+)	137	259	396
	(-)	43	211	254
Totals		180	470	650



### Single Table Analysis

		Disease	
		(+)	(-)
Exposure	(+)	137	259396
	(-)	43	211254
		180	470650

### Chi Square and Exact Measures of Association

Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	24.12	0.00000045	0.000000905
Yates corrected chi square	23.25	0.000000713	0.000001425
Mantel-Haenszel chi square	24.08	0.000000461	0.000000923
Fisher exact		0.000000422	0.000000844
Mid-P exact		0.000000290	0.000000579

Уровень статистической значимости (p) **менее 0,05**, значит различия в вероятности появления артериальной гипертензии в основной и контрольной группе статистически значимы

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

Type	Point Estimates	Confidence Limits	
	Value	Lower, Upper	Type
Risk in Exposed	34.6%	30.08, 39.41	Taylor series
Risk in Unexposed	16.93%	12.79, 22.05	Taylor series
Overall Risk	27.69%	24.39, 31.26	Taylor series
Risk Ratio	2.044	1.508, 2.77 <sup>†</sup>	Taylor series
Risk Difference	17.67%	11.09, 24.24 <sup>°</sup>	Taylor series
Etiologic fraction in pop.(EFp)	38.87%	24.64, 53.1	
Etiologic fraction in exposed(EFe)	51.07%	33.67, 63.9	

Риск развития артериальной гипертензии в группе курящих **в 2,0 раза выше** по сравнению с некурящими (95% ДИ: 1,5-2,8)

# «Тестовое» экспериментальное исследование

- Гипотетическое исследование, целью которого является **оценка эффективности новой схемы химиотерапии** злокачественного новообразования
- В данном примере оценка эффективности будет проводиться на основании определения качественного признака – **частоты возникновения рецидивов заболевания** в течение года после курса химиотерапии
- Пациенты **основной группы** будут получать **новую схему** химиотерапии, пациенты группы сравнения – стандартную схему лечения



# Результаты исследования

- Исследование завершили 96 пациентов основной группы и 102 пациента контрольной группы

		Развитие рецидива новообразования (исход)		
		Да	Нет	Всего
Схема химиотерапии (фактор)	Новая схема	21	75	96
	Стандартная схема	39	63	102
	Всего	60	138	198

# Статистический анализ: критерий хи-квадрат

		Развитие рецидива новообразования (исход)		
		Да	Нет	Всего
Схема химиотерапии (фактор)	Новая схема	21	75	96
	Стандартная схема	39	63	102
	Всего	60	138	198

[www.openepi.com](http://www.openepi.com)

		Disease		Totals
		(+)	(-)	
Exposure	(+)	21	75	96
	(-)	39	63	102
Totals		60	138	198



## Single Table Analysis

Disease

(+) (-)

(+)	21	75	96
(-)	39	63	102
	60	138	198

Exposure

## Chi Square and Exact Measures of Association

Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	6.267	0.006149	0.01230
Yates corrected chi square	5.517	0.009418	0.01884
Mantel-Haenszel chi square	6.236	0.006260	0.01252
Fisher exact		0.009148(P)	0.01830
Mid-P exact		0.006447(P)	0.01289

## Risk-Based\* Estimates and 95% Confidence Intervals

(Not valid for Case-Control studies)

Point Estimates	Confidence Limits			
	Type	Value	Lower, Upper	Type
Risk in Exposed		21.88%	14.71, 31.21	Taylor series
Risk in Unexposed		38.24%	29.39, 47.94	Taylor series
Overall Risk		30.3%	24.32, 37.04	Taylor series
Risk Ratio		0.5721	0.3643, 0.8985 <sup>1</sup>	Taylor series
Risk Difference		-16.36%	-28.9, -3.818 <sup>o</sup>	Taylor series
Prevented fraction in pop.(pfp)		20.75%	5.381, 31.82	
Prevented fraction in exposed(pfe)		42.79%	10.15, 63.57	

Риск развития рецидива злокачественного новообразования в группе, получающей новую схему терапии, в 0,57 раз **выше** риска развития рецидива в группе, получавшей стандартную схему химиотерапии (95% ДИ 0,36-0,90)

Перефразируем результат понятным образом, для этого рассчитаем обратные значения ( $X' = 1/X$ ) и поменяем местами нижнюю и верхнюю границы доверительного интервала:

$$1/0,57 \text{ (95\% ДИ } 1/0,90 - 1/0,36)$$

Новая запись результата: риск развития рецидива злокачественного новообразования в группе, получающей новую схему терапии, в **1,8 раз ниже** риска развития рецидива в группе, получавшей стандартную схему химиотерапии (**95% ДИ 1,1-2,8**)

# Литература



- Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.