

УДК [616+614.2]:519.2

ПРИМЕНЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ» В МЕДИЦИНЕ И ОБЩЕСТВЕННОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ

© 2016 г. ¹К. К. Холматова, ¹⁻⁴А. М. Гржибовский

¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск; ²Национальный институт общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; ³Северо-Восточный федеральный университет, г. Якутск; ⁴Международный казахско-турецкий университет им. Х. А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан

В статье описываются основные принципы планирования, этапы проведения и основные методы статистического анализа данных исследований «случай-контроль». Представлена теоретическая база методологии данного типа исследований, описаны его ведущие преимущества и недостатки, разобраны некоторые клинические ситуации, в которых можно использовать исследования «случай-контроль». Представлены на практическом примере методы расчета объема выборки с применением доступной статистической программы «EpiInfo™» и онлайн-калькулятора, интерпретация основного показателя «отношение шансов» с оценкой статистических связей посредством применения критерия хи-квадрат Пирсона и критерия Мак-Немара, используемых при статистической обработке полученных данных с применением доступного программного обеспечения. Разобраны примеры исследований «случай-контроль» в медицинской литературе. Также представлен пример такого исследования, проведенного в Архангельской области.

Ключевые слова: исследование «случай-контроль», отношение шансов, подбор пар, критерий хи-квадрат, объем выборки

CASE-CONTROL STUDIES IN MEDICINE AND PUBLIC HEALTH

¹K. K. Kholmatova, ¹⁻⁴A. M. Grjibovski

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; ²Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; ³North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; ¹⁻⁴International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

In this paper we present the main methodological principles of planning and performing case-control studies. We also present the methods of statistical analysis of data obtained in case-control studies. Main advantages and disadvantages, clinical and public health applications of case-control study design are described. We provide practical step-by-step instructions on sample size calculation using "EpiInfo™" software and free online calculators, calculations and interpretation of odds ratios as well as on calculations of Pearson's chi-squared and McNemar test using examples from real studies. Examples of case-control studies from the literature including one example from the Arkhangelsk region are also presented.

Key words: case-control study, odds ratio, matching procedure, chi-squared test, sample size.

Библиографическая ссылка:

Холматова К. К., Гржибовский А. М. Применение исследований «случай-контроль» в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. № 8. С. 53–60.
Kholmatova K. K., Grjibovski A. M. Case-Control Studies in Medicine and Public Health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 8, pp. 53-60.

В настоящей статье мы познакомим читателей с основными принципами организации анализа и интерпретации результатов исследований типа «случай-контроль».

Исследование «случай-контроль» (case-control study, case-referent study) — это эпидемиологическое обсервационное аналитическое динамическое (продольное) ретроспективное исследование [3, 4, 7, 11]. Обсервационное исследование (или исследование-наблюдение) — это тип исследования, в котором исследователь не вмешивается в естественный ход событий и лишь фиксирует их, без какого-либо воздействия со своей стороны. Аналитическое исследование — то, в котором исследователь пытается найти связь между каким-либо состоянием/событием и потенциальными факторами риска его развития или, наоборот, профилактическими факторами. Динамическим (продольным) называют исследование, при проведении которого участников (в отличие от одно-моментного (поперечного) исследования) наблюдают

в течение промежутка времени для оценки изменения состояния здоровья или возникновения каких-либо событий и факторов, на них влияющих. Ретроспективное исследование начинают в тот момент, когда уже известна информация об изучаемом исходе, а данные о воздействии факторов риска получают путем оценки прошлого обследуемых лиц, то есть исследование направлено от следствия в настоящем моменте к предполагаемой причине в прошлом [9].

Данный тип исследований был представлен в XIX веке представителем Парижской клинической школы Р. С. А. Louis, описавшим основы его методологии, а в современном виде дизайн исследования был применен J. E. Lane-Clapton в 1926 году [3, 16]. К моменту начала исследования уже имеется информация об исходе (например, заболевании), поэтому на первичном этапе исследователь в классическом его варианте формирует две группы: группу «случаев», то есть тех, у кого интересующий исход имеется, и группу «контролей», то есть лиц, у кото-

рых нет изучаемого исхода. Затем у всех участников ретроспективно оценивается наличие или отсутствие воздействия интересующего нас фактора риска.

В эпидемиологии выявление связи между изучаемым фактором и исходом основано на определении вероятностей развития события или шансов [5–7, 11, 14, 15]. Шансы — это отношение вероятности того, что изучаемое событие произойдет, к вероятности того, что оно не произойдет.

$$\text{Шансы события} = \frac{\text{Вероятность события}}{1 - \text{вероятность события}}$$

Шансы и вероятность отражают одну и ту же информацию, но по-разному: если вероятность развития болезни составляет 50 %, то шансы 1 : 1; если 75 %, то 3 : 1; если 67 %, то 2 : 1 и т. д.

При этом в исследовании «случай-контроль» оценивают не шансы/отношение вероятностей развития изучаемого исхода, а шансы/отношение вероятностей быть в прошлом подвергнутым воздействию изучаемого фактора среди «случаев» и «контролей». На основании показателя «отношение шансов» можно сделать вывод о наличии, направлении и силе связи. Вновь возьмем четырехпольную таблицу, в которой наглядно представлено распределение выборки по наличию/отсутствию воздействия и исхода (табл. 1).

Таблица 1
Распределение выборки по наличию/отсутствию воздействия и исхода

		Исход		
		Да	Нет	Всего
Воздействие фактора	Да	a	b	a+b
	Нет	c	d	c+d
	Всего	a+c	b+d	a+b+c+d

Примечание. a — число лиц, подвергавшихся воздействию изучаемого фактора и имеющих изучаемый исход; b — число лиц, подвергавшихся воздействию изучаемого фактора и не имеющих изучаемого исхода; c — число лиц, не подвергавшихся воздействию изучаемого фактора и имеющих изучаемый исход; d — число лиц, не подвергавшихся воздействию изучаемого фактора и не имеющих изучаемого исхода.

Отношение шансов может быть рассчитано по следующей формуле [5–7, 11, 15]:

$$\begin{aligned} \text{Отношение шансов} &= \frac{\text{Шансы быть подверженным изучаемому фактору в группе «случаев»}}{\text{Шансы быть подверженным изучаемому фактору в группе «контролей»}} = \\ &= \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} \end{aligned}$$

Соответственно если значение показателя отношения шансов будет равно единице, то не будет различий в шансах быть подверженными воздействию изучаемого фактора между группами «случаев» и «контролей», то есть изучаемый фактор не связан

с исходом. Если значение отношения шансов будет больше единицы, то у группы «случаев» выше шансы быть подверженным в прошлом воздействию изучаемого фактора (прямая связь фактора и исхода), а если его значение меньше единицы, то у группы «случаев» шансы быть подверженным воздействию независимого фактора ниже по сравнению с контрольной группой (обратная связь фактора и исхода).

Если исход очень редкий и отношения a/b и c/d примерно равны a / (a + b) и c / (c + d), то отношение шансов можно считать эквивалентом относительного риска [15].

Исследование «случай-контроль» может быть только ретроспективным, то есть исследователей интересует информация о воздействии, имеющемся в прошлом. При этом следует отметить, что набор в группы может осуществляться проспективно (например, при редком исходе (заболевании) какое-то количество участников с впервые выявленным заболеванием может быть включено в группу «случаев» (а следовательно, произведен и подбор «контролей») после начала исследования, что ни коим образом не делает это исследование проспективным, так как информация о воздействии у всех будет оцениваться ретроспективно).

Основная область применения исследований «случай-контроль» — это оценка возможного воздействия факторов риска на изучаемый исход. Часто впоследствии гипотезы, сгенерированные по результатам исследований «случай-контроль», дальше изучаются с помощью когортных или экспериментальных исследований, если такое возможно. Также исследования типа «случай-контроль» используются при исследовании вспышек болезней.

В литературе исследования «случай-контроль» противопоставляются когортным исследованиям, которые мы подробно описывали в нашей предыдущей статье [10]. Основное отличие между этими двумя типами исследований заключается в том, что в исследованиях «случай-контроль» есть группа участников с известным исходом, а ретроспективному изучению подлежат факторы риска, тогда как в когортных исследованиях, наоборот, известным является факт воздействия изучаемого фактора и проспективно отслеживается развитие изучаемого исхода. Вероятность существования связи между воздействием и исходом в исследовании «случай-контроль» обоснована не различиями в частоте развития изучаемого исхода (например, заболеваемости с помощью измерения относительного риска воздействия), а различиями в распространенности воздействия изучаемых факторов в прошлом среди участников двух групп.

В опубликованной литературе также можно увидеть, что термин «контроли» встречается при описании контролируемых экспериментальных исследований. Это самостоятельный вид исследований, не имеющий отношения к исследованию «случай-контроль», будет рассмотрен в одной из наших последующих статей.

Классическая схема проведения исследования «случай-контроль» представлена на рис. 1.

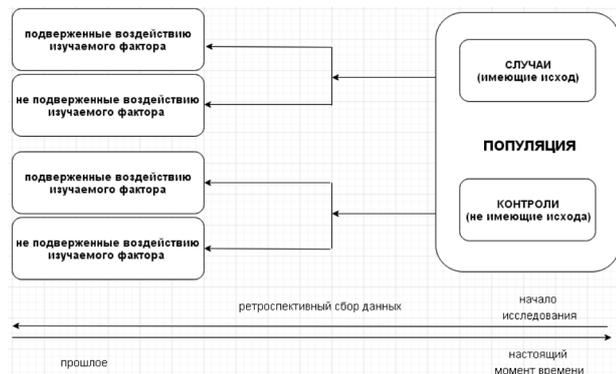


Рис. 1. Схема исследования «случай-контроль»

Основные этапы проведения исследования «случай-контроль»:

- 1) анализ литературы;
- 2) определение цели и задач исследования;
- 3) формулировка рабочей гипотезы;
- 4) разработка методологии исследования:
 - определение изучаемого исхода;
 - определение изучаемой популяции;
 - определение изучаемой выборки, объема выборки;
 - процесс формирования группы «случаев»;
 - процесс формирования группы «контролей»;
 - определение факта воздействия изучаемого фактора (факторов) риска;
- 5) сбор материала;
- 6) выбор статистических методов для анализа данных;
- 7) обработка данных;
- 8) критическая оценка полученных результатов;
- 9) формулировка выводов;
- 10) определение дальнейших действий.

Детально вышеперечисленные этапы исследования были описаны ранее [8].

При планировании исследования «случай-контроль» необходимо начинать с четкого определения исхода, при наличии которого будут отбираться «случаи». Если изучаемым исходом будет заболевание, то необходимо точно определить критерии его диагностики, методы подтверждения диагноза, важно избегать смены диагностических критериев в процессе создания выборки. По возможности рекомендуется включать в исследование недавно диагностированные случаи заболевания, чтобы собрать максимально точную информацию о воздействии в прошлом.

Включать участников в группу «случаев» можно сплошным или выборочным методом. С использованием сплошного набора в основную группу чаще всего проводятся рутинные эпидемиологические исследования по расследованию вспышек инфекций (например, пищевых) в организованных коллективах (например, школа, интернат и т. д.), то есть в случаях, когда исследуемая популяция небольшая. Сплошное

включение «случаев» также возможно при изучении редкого состояния/заболевания, когда все пациенты состоят на учете. Выборочный метод используется для экономии материальных и временных затрат при большом количестве «случаев» в изучаемой популяции (генеральной совокупности).

Именно интересующий исход будет во многом определять популяцию исследования, так как и «случаи», и «контроли» должны быть из одной популяции. Иными словами, «контроли» должны отбираться из той же популяции, что «породила» «случаи».

Если подбор «случаев» обычно не вызывает затруднений у исследователей, то этап подбора «контролей» является «слабым» местом в методологии этого типа исследований. Кроме принадлежности к той же популяции, «контроли» желательно отбирать в тот же промежуток времени, что и «случаи».

Приведем несколько способов подбора «контролей» [7, 11, 14]:

1. Госпитальные «контроли»: лица, обращающиеся в то же лечебное учреждение, что и «случаи», но имеющие заболевание, ни коим образом не связанное с изучаемым исходом. Преимущества: есть основная информация (медицинская документация), легко набрать группу, меньшие временные и транспортные затраты. Недостатки: обращение в клинику может быть связано с худшим по сравнению с изучаемой популяцией состоянием здоровья, заболевания могут иметь скрытую этиологическую или патогенетическую связь, прием лекарственных препаратов по другой нозологии может оказывать влияние на вероятность возникновения изучаемого заболевания.

2. Популяционные «контроли»: лица, живущие в близлежащих домах, работающие в расположенных рядом зданиях. Преимущества: более репрезентативны относительно популяции по сравнению с госпитальными «контролями». Недостатки: сложно набрать, требует больших материальных и временных затрат.

3. Метод подобранных пар (matched case-control study) используется, когда требуется сопоставление «случаев» и «контролей» по нескольким признакам, например, полу, возрасту, принадлежности к одному лечебному учреждению и/или другим факторам с целью уменьшения случайной вариабельности и увеличению статистической мощности. Однако при попытке сопоставить участников двух групп по многочисленным факторам могут появиться трудности при подборе «контроля» для конкретного случая (например, если одновременно необходимо сопоставление по полу, возрасту, семейному положению, профессии, прикреплению к лечебному учреждению, то мы можем просто не найти необходимый «контроль»). Следующая проблема заключается в том, что при сопоставлении по какому-либо признаку мы исключаем его из анализа, так как искусственно делаем группы сравнения идентичными по этому признаку. Если мы хотим изучить влияние какого-либо признака вместе с интересующим нас фактором, то мы не можем включать его в критерии для подбора пар.

Если фактор, по которому мы подбираем «контроли» косвенно связан с фактором/факторами, которые мы бы хотели изучить, это также может повлиять на результаты.

4. Подбор нескольких контрольных групп, например, из разных отделений при использовании больничного контроля или при комбинации первого и второго методов. Преимущества: могут быть более репрезентативны, при сравнении с разными группами можно выявить систематические ошибки подбора контролей в одну из групп. Если показатели отношения шансов идентичны при анализе с разными группами сравнения, то считается, что группы «контролей» подобраны корректно (в худшем случае — одинаково некорректно). Недостатки: сложно набрать, требует больших материальных, трудовых и временных затрат.

Следующим важным моментом является количество «контролей» на один «случай» с учетом статистической мощности исследования с одной стороны и требуемых затрат с другой. Исследователями было выявлено, что увеличение статистической мощности наблюдается при использовании от двух до пяти «контролей» на один «случай», затем нарастание статистической мощности не настолько ощутимо [11, 15].

Одним из ключевых этапов является определение факта воздействия изучаемого фактора (факторов) риска в прошлом. Для этих целей часто используют имеющуюся медицинскую документацию или какие-либо другие зафиксированные данные (объективный метод). Однако он подходит далеко не ко всем факторам, поэтому часто приходится использовать опрос участников и/или их родственников, коллег и т. д. (субъективный метод). При этом достоверность полученной информации будет зависеть от длительности периода между выявленным исходом и потенциальным воздействием фактора риска. Если мы хотим оценить воздействие, которое могло быть несколько лет назад, то будет сложно избежать ошибки воспроизведения (recall bias), когда участники неточно вспоминают информацию из анамнеза [11], причем, «случаи» обычно помнят факт воздействия фактора риска лучше, чем «контроли», тем самым искусственно завышается отношение шансов.

При проведении исследования «случай-контроль» можно оценить воздействие нескольких факторов воздействия, при этом для каждого фактора необходимо строить свою четырехпольную таблицу.

В качестве примера вновь обратимся к изучению проблемы ожирения среди работников одного крупного промышленного предприятия [8, 10] и выявлению связанных с его наличием факторов. Ключевая информация не меняется (штат сотрудников 3 000 человек, ожирение будет фиксироваться при индексе массы тела (ИМТ) $\geq 30,0$ кг/м² согласно классификации ВОЗ (1997, 2007)), антропометрические измерения будут производиться однократно при включении участников в исследование. При этом сразу становится понятно, что сбор информации относительно таких факторов, как питание или физическая активность, которые

были у участников в анамнезе (за два года, год, даже несколько месяцев), будет крайне затруднен и подвержен ошибке воспроизведения. Нас в данном случае будет интересовать и являться целью исследования выявление возможной связи избыточной массы тела при рождении (4 000 г и более) с наличием ожирения на момент проведения исследования. Обычно вес при рождении люди могут вспомнить достаточно точно.

Задачи исследования:

- выявить работников промышленного предприятия «N» с ожирением.
- выявить работников промышленного предприятия «N» без ожирения.
- оценить связь избыточного веса при рождении (4 000 г и более) с наличием ожирения у работников промышленного предприятия «N».

Рабочая гипотеза: избыточный вес при рождении (4 000 г и более) повышает риск развития ожирения в 2,0 раза (эта информация важна для расчета объема выборки).

При анализе литературы мы установили, что распространенность избыточного веса при рождении составляет 8–12 % от общего количества новорожденных.

Для определения размера выборки предлагаем использовать бесплатную программу «Epi Info™» (официальный сайт <http://www.cdc.gov/epiinfo/>), которую необходимо установить на персональный компьютер, а затем открыть раздел «StatCalc» — «Sample Size and Power» — «Unmatched case-control» (рис. 2).

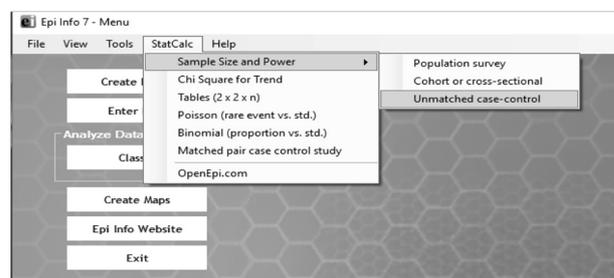


Рис. 2. Главное окно программы «Epi Info»

Для расчета объема выборки (рис. 3) используем следующие показатели: доверительный интервал («Two-sided confidence level»), равный 95 %, и мощность исследования («Power»), равную 80 %, как общепринятые значения для исследований в области медицины; соотношение количества «контролей» к «случаям» («Ratio of controls to cases») отметим как 2 : 1 (можно пробовать разные соотношения, но соотношение более 4 : 1 выбирать нецелесообразно); распространенность воздействия изучаемого фактора в группе «контролей» («Percent of controls exposed»): этот показатель мы нашли в литературе (выберем наименьшее значение 8 %); отношение шансов («Odds Ratio»): в нашем исследовании ожидаемая вероятность иметь избыточную массу тела при рождении у лиц с ожирением будет выше в 2,0 раза по сравнению с группой лиц без ожирения.

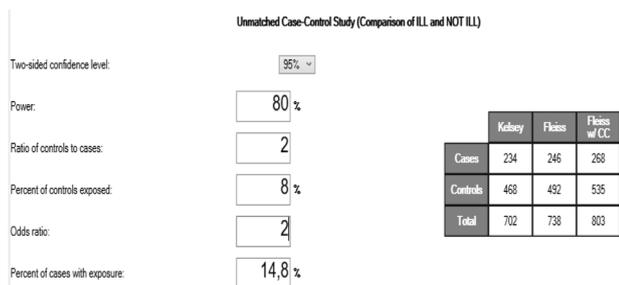


Рис. 3. Расчет объема выборки для исследования «случай-контроль» в программе «Epi Info»

Необходимый объем выборки рассчитывается программой по трем формулам: Kelsey, Fleiss и Fleiss с поправкой на непрерывность. Возьмем усредненное значение и включим в исследование 750 человек с учетом возможных затруднений в воспроизведении веса при рождении у участников. Таким образом, в выборку будет включено 250 человек с ожирением и 500 человек без ожирения. Наиболее консервативные исследователи могут выбирать наибольший объем выборки из трех рассчитанных.

Результаты наблюдения представлены в табл. 2. Мы видим, что шансы иметь избыточную массу тела при рождении составили 18,5 % у работников с ожирением и 11,6 % – у работников без ожирения.

Для статистического анализа полученных результатов войдем в раздел «StatCalc» – «Tables (2 × 2 × n)» (рис. 4), и заполним ячейки в соответствии с табл. 2 (рис. 5). Мы видим рассчитанное значение критерия χ^2 (6,88 с уровнем статистической значимости, равным 0,008 («2 Tailed P»). Таким образом, мы выявили статистически значимую связь между избыточной массой тела при рождении и развитием ожирения.

Таблица 2

Четырехполюсная таблица для анализа связи между массой тела более 4 кг при рождении и ожирением у работников предприятия «N»

		Ожирение (исход)		
		Да	Нет	Всего
Масса тела при рождении более 4000 г (фактор)	Да	39	52	91
	Нет	211	448	659
	Всего	250	500	750

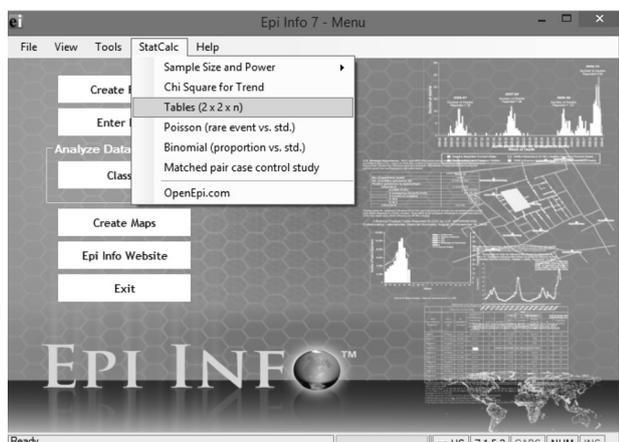


Рис. 4. Выбор окна для расчета показателей воздействия изучаемого фактора на исход в программе «EpiInfo»

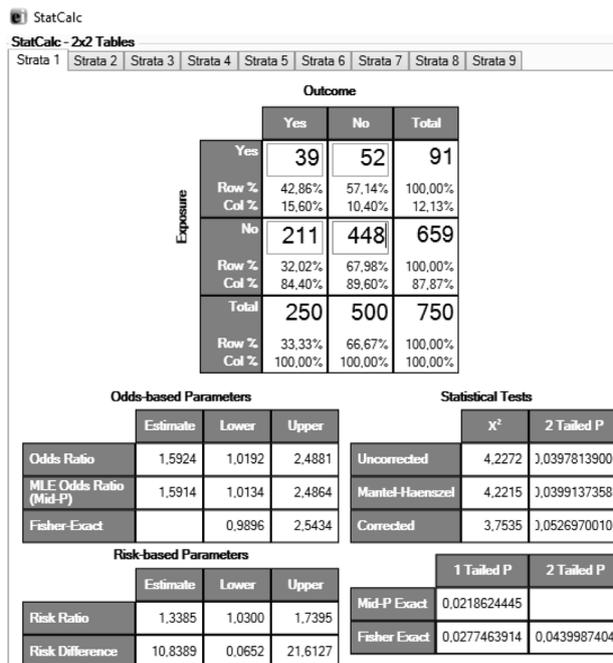


Рис. 5. Расчет критерия χ^2 и отношения шансов в программе «EpiInfo™»

Интерпретировать значения таблицы можно следующим образом: Отношение шансов (OR) = (a / b) / (c / d) = (39 / 211 / 52 / 448) = 1,59. Значение данного показателя представлено в таблице «EpiInfo» в строке «Odds Ratio», при этом автоматически рассчитываются также верхнее и нижнее значения 95 % доверительного интервала для этого показателя (в пределы данного интервала с 95 % вероятностью попадет истинное значение отношения шансов).

Таким образом, можно сделать вывод, что шансы иметь избыточную массу тела при рождении среди работников предприятия «N» с ожирением в 1,59 (95 % ДИ: 1,02–2,49) раза выше, чем у работников без ожирения. Тем не менее необходимо помнить об ограничениях нашего исследования (возможность ошибки воспроизведения, прочих систематических ошибок, наличия конфаундеров) и о том, что нами не учитывалось действие других факторов риска, то есть мы получили нескорректированный показатель отношения шансов (crude Odds ratio).

Если мы планируем использовать подбор пар для формирования контрольной группы, то необходимо использовать другой алгоритм расчета.

Необходимый объем выборки можно рассчитать с помощью бесплатного онлайн-калькулятора (<http://sampsize.sourceforge.net/iface/s3.html>, рис. 6).

Используем другие показатели: отношение шансов («Minimum Odds Ratio to detect»): в 2,0 раза, распространенность воздействия изучаемого фактора в группе «контролей» («Percentage exposed among controls»): 8 %; мощность исследования («Power»): 90 %, отношение количества «контролей» к «случаям» («Number of controls per case») отметим как 1 : 1, Альфа-ошибка (Alfa risk): 5 %, и отметим 1 :

Sample size for a case-control study		Sample size results	
Minimum Odds Ratio to detect	2	Assumptions:	
Percentage exposed among controls	8%	Odds ratio	= 2
Power	90% (default 90%)	Exposed controls	= 88
Number of controls per case	1 (default 1)	Alpha risk	= 5%
Alpha risk	5% (default 5%)	Power	= 90%
One-sided test	<input type="checkbox"/>	Probability of an exposure-discordant pair	= 20.4444%
1:1 matched study design	<input checked="" type="checkbox"/>	Estimated sample size (number of pairs):	
Calculate	Clear	Number of exposure discordant-pairs	= 91
		Number of pairs	= 442
		Total sample size	= 884

Рис. 6. Расчет размера выборки в исследовании «случай-контроль» с использованием метода подбора пар

1 matched study design. Видим, что количество пар должно быть 442, то есть общее количество лиц в выборке 884, при этом количество дискордантных пар (то есть тех, в которых «случай» подвержен фактору воздействия, а «контроль» не подвержен или наоборот) должно быть 91 (см. рис. 6).

Расчет отношения шансов по методу подобранных пар осуществим с помощью программы «EpiInfo™», войдем в раздел «StatCalc», далее «Matched pair case-control study». В результате анализа (рис. 7) мы видим, что дискордантными были 216 пар: у 124 из них «случай» имел избыточную массу тела при рождении, а «контроль» — нет, а у 92 пар, наоборот, «случай» не имел избыточной массы при рождении, а «контроль» имел.

Pair-Matched Case-Control Study						
		Controls				
		Exposed	Not Exposed			
Cases	Exposed	80 39,22% 46,51%	124 60,78% 45,93%	204 100,00% 46,15%		
	Not Exposed	92 38,66% 53,49%	146 61,34% 54,07%	238 100,00% 53,85%		
		172 38,91% 100,00%	270 61,09% 100,00%	442 100,00% 100,00%		
Matched Pair Case-Control Study						
Odds-based parameters			Statistical Tests			
	Estimate	Lower	Upper	McNemar	χ ²	2 Tailed P
Odds Ratio	1,3478	1,0292	1,7651	4,7407	0,0294575204	
Exact		1,0211	1,7849	Corrected	4,4491	0,0349213041
					1 Tailed P	2 Tailed P
				Fisher Exact	0,0173386299	0,0295982786
There are 216 discordant pairs. Because this number is >= 20, the McNemar test can be used.						

Рис. 7. Результаты анализа данных исследования «случай-контроль» по методу подобранных пар с программе «EpiInfo™»

В данном случае для статистического анализа используется критерий Мак-Немара, значение которого 4,74 свидетельствует о том, что выявлены статистически значимые различия ($p = 0,029$) в вероятности иметь избыточную массу тела при рождении между основной и контрольной группами, отношение шансов равно 1,35 (95 % ДИ: 1,03–1,77). То есть мы выявили статистически значимую связь между рождением с массой тела более 4 000 г и ожирением в будущем в изучаемой совокупности.

Таким образом, можно сформулировать следующие преимущества и недостатки исследований «случай-контроль» [4, 7, 11, 12, 15]:

Преимущества исследований «случай-контроль»:

1. Короткая продолжительность (быстрота выполнения и получения результатов по сравнению с проспективными исследованиями).
2. Относительно низкие финансовые затраты (по сравнению с проспективными исследованиями).
3. Возможность изучения влияния редких исходов (заболеваний).
4. Возможность изучения вспышек и эпидемий.
5. Возможность изучения множества факторов риска.
6. Возможность изучения заболеваний с длительным латентным периодом.
7. Возможность точного изучения неизменных во времени факторов риска (пол, расовая принадлежность и т. д.).
8. Возможность использования вторичных данных.
9. Этическая безопасность (нет вмешательства со стороны исследователя).

Недостатки исследований «случай-контроль»:

1. Систематические ошибки при определении репрезентативности группы «контролей».
2. Высокая вероятность наличия ошибок воспроизведения (recall bias).
3. Невозможность изучения редких факторов воздействия.
4. Сложность изучения изменяемых во времени факторов риска.
5. Неточное выявление соотношения во времени между изначальным воздействием фактора риска с последующим возникновением исхода.
6. Невозможность изучения множества исходов.
7. Возможность «смещения» результатов, если не будут учтены конфаундеры (факторы, как связанные с изучаемым фактором риска, так и влияющие на развитие исхода).
8. Невозможность количественно оценить риск возникновения исхода в результате воздействия изучаемого фактора, количественно определяется лишь показатель «отношение шансов».

Отдельным видом исследования «случай-контроль» является исследование методом вложенной выборки (nested case-control study, гнездовое исследование «случай-контроль»). Это вариант исследования «случай-контроль», проводится в рамках уже имеющегося когортного исследования, что позволяет нивелировать ряд недостатков и увеличить его доказательную ценность. Данный тип исследований будет подробно описан в одной из следующих статей цикла.

Примеры использования исследований «случай-контроль» в литературе

Примером исследования «случай-контроль» может служить исследование, проведенное N. Y. Woo с соавт. в Малайзии, целью которого было выявление факторов риска рождения детей с низкой массой тела (менее 2 500 г). Для этого в группу «случаев» были включены 350 детей с массой тела менее 2 500 г (из 3 341 новорожденных), родившиеся в больнице Tuanku Jaafar за период с 15 марта по 15 августа

2006 года. Не были включены 72 ребенка с низкой массой, которые были выписаны из больницы в ранние сроки. К каждому представителю основной группы был случайным образом подобран один «контроль» из детей, родившихся в один день со «случаем». При проведении логистического регрессионного анализа были выявлены независимые связи гестационного возраста плода (ОШ = 0,6, 95 % ДИ: 0,5–0,6, $p < 0,001$), массы тела матери до беременности (ОШ = 0,97, 95 % ДИ: 0,95–0,99, $p < 0,001$), отсутствия родов в анамнезе (ОШ = 3,4, 95 % ДИ: 2,2–5,1, $p < 0,001$), рождения детей с низкой массой тела в анамнезе (ОШ = 2,3, 95 % ДИ: 1,4–3,8, $p = 0,001$) с рождением детей массой менее 2 500 г [12].

Вариант исследования «случай-контроль» с подбором пар был использован в работе S. M. Choi с соавт., в которой изучалась роль факторов образа жизни в развитии инфекции, обусловленной вирусом H1N1 [13]. Для этого были обследованы 33 пациента с вирусом H1N1, госпитализированных в одну из больниц Сеула в 2009–2010 годах. К каждому случаю было подобрано четыре «контроля» (всего 132) соответствующего «случая» пола и возраста. По результатам логистического анализа курение (ОШ = 5,53, 95 % ДИ: 1,60–19,16, $p < 0,001$) и частые простые респираторные инфекции в течение года (ОШ = 1,24, 95 % ДИ: 1,00–1,53, $p = 0,048$) были факторами, независимо связанными с развитием инфекции, вызванной вирусом H1N1.

Примером данного типа исследования, проведенного в г. Архангельск, является научная работа, выполненная Н. Г. Истоминой с соавт. с целью выявления факторов риска развития эктопической беременности, для чего в группу «случаев» было проспективно включено 240 пациенток, прооперированных по поводу эктопической беременности в МУЗ «Первая городская клиническая больница» за 2003–2007 годы. В группу сравнения включили 501 женщину с маточной беременностью. После проведения множественной логистической регрессии независимо связанными с эктопической беременностью были следующие факторы: предшествующие воспалительные заболевания органов малого таза (ОШ = 3,9, 95 % ДИ: 2,6–5,9, $p < 0,001$), эктопическая беременность в анамнезе (ОШ = 8,4, 95 % ДИ: 1,9–37,9, $p = 0,006$), стаж половой жизни 10 лет и более (ОШ = 3,1, 95 % ДИ: 1,2–8,1, $p = 0,019$) и 6–9 лет (ОШ = 2,3, 95 % ДИ: 1,1–4,7, $p = 0,027$) по сравнению со стажем 5 лет и менее, а также одни роды в анамнезе (ОШ = 2,0, 95 % ДИ: 1,0–3,8, $p = 0,041$) по сравнению с отсутствием родов в анамнезе [2].

В качестве еще одного примера можно привести исследование, проведенное Н. Б. Бекеновой с соавт. в г. Семей (Казахстан) с целью выявления полиморфизма гена ИЛ-17А и его связи с уровнем ИЛ-17А в плазме крови у больных рожей по сравнению с группой здоровых лиц, для чего исследователями было включено в группы 95 больных и 383 контроля. Выявлено, что у больных Т-аллель гена ИЛ-17А

встречается чаще (ОШ = 1,41; 95 % ДИ: 0,21–0,92), тогда как аллель С и СС-генотип реже (ОШ = 0,44; 95 % ДИ: 0,21–0,92 и ОШ = 0,71; 95 % ДИ: 0,51–0,99) по сравнению с контрольной группой, что дает основание предполагать, что полиморфизм rs8193036 гена ИЛ-17А может быть вовлечен в развитие рожи [1].

С еще одним исследованием «случай-контроль», целью которого было изучение факторов, связанных с отказом матерей от детей в короткие сроки после родов в казахской популяции, читатели могут ознакомиться самостоятельно [17].

Таким образом, в данной статье представлены основные характеристики исследования «случай-контроль» и приведены примеры его использования в медицинских исследованиях. Следующая статья цикла будет посвящена особенностям экологических исследований.

Список литературы

1. Бекенова Н. Б., Гржибовский А. М., Муковозова Л. А., Смаил Е. М., Токаева А. З. Полиморфизм rs8193036 гена ИЛ-17А в казахской популяции и его связь с продукцией ИЛ-17А у больных рожей // Экология человека. 2016. № 4. С. 50–55.
2. Истомина Н. Г., Баранов А. Н. Предикторы эктопической беременности: исследование типа случай-контроль // Акушерство и гинекология. 2008. № 2. С. 31–34.
3. Ласт Д. М. Эпидемиологический словарь. М., 2009. 316 с.
4. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / ред.: В. И. Покровский, Н. И. Брико. 2-е изд., испр. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 496 с.
5. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения : учеб. пособие для практических занятий / В. З. Кучеренко, В. Г. Петухов, О. А. Манерова [и др.] ; под. общ. ред. В. З. Кучеренко. 4-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 256 с.
6. Филиппенко Н. Г., Поветкин С. В. Методические основы проведения клинических исследований и статистической обработки полученных данных: методические рекомендации для аспирантов и соискателей медицинских вузов. Курск : Изд-во КГМУ, 2010. 26 с.
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
8. Холматова К. К., Харьковова О. А., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Особенности применения одномоментных исследований в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. № 2. С. 49–56.
9. Холматова К. К., Харьковова О. А., Гржибовский А. М. Классификация научных исследований в здравоохранении // Экология человека. 2016. №1. С.57-64.
10. Холматова К. К., Харьковова О. А., Гржибовский А. М. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. № 4. С. 56–64.
11. Beaglehole R., Bonita R. Basic epidemiology. 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 2006. 213 p.
12. Boo N. Y., Lim S. M., Koh K. T., Lau K. F., Ravindran J. Risk factors associated with low birth weight infants in the

Malaysian population // *Med J Malaysia*. 2008. N 4. P. 306–310.

13. Choi S. M., Jeong Y. J., Park J. S., Kang H. J., Lee Y. J., Park S. S., Lim H. J., Chung H. S., Lee C. H. The impact of lifestyle behaviors on the acquisition of pandemic (H1N1) influenza infection: a case-control study // *Yonsei Med J*. 2014. N 2. P. 422–427.

14. Hulley S. B., Cummings S. R., Browner W. S., Grady D. G., Newman T. B. Designing clinical research. 4rd ed. Philadelphia: LW в дальнейшем W, 2013. 378 p.

15. Mann C. J. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies // *Emerg Med J*. 2003. Vol. 20. P. 54–60.

16. Morabia A. P. C. A. Louis and the birth of clinical epidemiology // *J Clin Epidem*. 1996. N 12. P. 1327–1333.

17. Yelissinova N., Grjibovski A. M., Yelissinova A., Rakhypbekov T., Semenova Y., Smailova Z., Meirmanov S. Sociodemographic factors associated with infant abandonment in maternity hospitals in Kazakhstan: a case-control study // *Public Health*. 2015. N 7. P. 1010–1013.

References

1. Bekenova N. B., Grjibovski A. M., Mukovozova L. A., Smail E. V., Tokaeva A. Z. Rs8193036 polymorphism of IL-17A gene in a Kazakh population and its association with plasma IL-17A among erysipelas patients. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 4, pp. 50-55. [in Russian]

2. Istomina N. G., Baranov A. N. Predictors of ectopic pregnancy: a case-control study. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2008, 2, pp. 31-34. [in Russian]

3. Last D. M. *Epidemiologicheskii slovar* [Epidemiological dictionary]. Moscow, 2009, 316 p.

4. *Obshaya epidemiologiya c osnovami dokazatelnoi mediciny. Rucovodstvo k prakticheskim zanyatiyam* [General epidemiology with basics of evidence-based medicine. Manual for practical studies], ed. by V. I. Pokrovskii, N. I. Briko. 3rd ed. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012, 496 p.

5. *Primenenie metodov statisticheskogo analiza dlya izucheniya obshchestvennogo zdorovya i zdavoohraneniya: uchebnoe posobie dlya prakticheskikh zanyatii* [Use of statistical methods in public health research: manual for practical work]. Petuhov V. G., Kucherenko V. Z., Manerova O. A. [et al.]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011, 256 p.

6. Filippenko N. G., Povetkin S. V. *Metodicheskie osnovy provedeniya klinicheskikh issledovaniy i statisticheskoi obrabotki poluchennykh dannykh: metodicheskie rekomendatsii dlya aspirantov i soiskatelei medicinskih vuzov* [Methodological basis of clinical research and statistical analysis of obtained data: methodical recommendations for graduate students and competitors of higher medical educational institutions]. Kursk, 2010, 26 p.

7. Fletcher R., Fletcher C., Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya: osnovy dokazatelnoi mediciny* [Clinical epidemiology and the basics of evidence-based medicine].

Moscow, Media Sphera, 1998, 352 p.

8. Kholmatova K. K., Kharkova O. A., Gorbatova M. A., Grjibovski A. M. Cross-sectional studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 2, pp. 49-56. [in Russian]

9. Kholmatova K. K., Kharkova O. A., Grjibovski A. M. Types of research in health sciences. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 1, pp. 57-64. [in Russian]

10. Kholmatova K. K., Kharkova O. A., Grjibovski A. M. Cohort studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 4, pp. 56-64.

11. Beaglehole R., Bonita R. Basic epidemiology. 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 2006, 213 p.

12. Boo N. Y., Lim S. M., Koh K. T., Lau K. F., Ravindran J. Risk factors associated with low birth weight infants in the Malaysian population. *Med J Malaysia*. 2008, 4, pp. 306-10.

13. Choi S. M., Jeong Y. J., Park J. S., Kang H. J., Lee Y. J., Park S. S., Lim H. J., Chung H. S., Lee C. H. The impact of lifestyle behaviors on the acquisition of pandemic (H1N1) influenza infection: a case-control study. *Yonsei Med J*. 2014, 2, pp. 422-7.

14. Hulley S. B., Cummings S. R., Browner W. S., Grady D. G., Newman T. B. Designing clinical research. 4rd ed. Philadelphia: LW в дальнейшем W, 2013. 378 p.

15. Mann C. J. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J*. 2003, 20, pp. 54-60.

16. Morabia A. P. C. A. Louis and the birth of clinical epidemiology. *J Clin Epidem*. 1996, 12, pp. 1327-33.

17. Yelissinova N., Grjibovski A. M., Yelissinova A., Rakhypbekov T., Semenova Y., Smailova Z., Meirmanov S. Sociodemographic factors associated with infant abandonment in maternity hospitals in Kazakhstan: a case-control study. *Public Health*. 2015, 7, pp. 1010-1013.

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович — доктор медицины, старший советник Национального института общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; руководитель отдела международных программ и инновационного развития ЦНИЛ Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск, Россия; профессор Северо-Восточного федерального университета, г. Якутск, Россия; профессор, почетный доктор Международного казахско-турецкого университета, г. Туркестан, Казахстан; почетный профессор Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан

Адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

Тел.: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан)

E-mail: Andrej.Grijibovski@gmail.com