

УДК [616:614.2]:519.2

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ И ОБЩЕСТВЕННОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ

© 2016 г. ¹К. К. Холматова, ¹⁻²О. А. Харьковская, ^{1,3-5}А. М. Гржибовский

¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск; ²Арктический университет Норвегии, г. Тромсе, Норвегия; ³Национальный институт общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; ⁴Северо-Восточный федеральный университет, г. Якутск; ⁵Международный казахско-турецкий университет имени Х. А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан

В статье подробно рассмотрены основные методологические принципы планирования, этапы проведения и основы статистического анализа данных, полученных в результате когортных исследований. Даны теоретические основы методологии данного типа исследований, виды когортных исследований, описаны основные их достоинства и недостатки, перечислены основные клинические ситуации, когда может быть использован данный тип исследований. На практических примерах представлены методы расчета объема выборки с использованием статистической программы «Epi InfoTM», основы статистической обработки полученной информации с применением доступного программного обеспечения. Представлены основные расчетные показатели, которые можно использовать для анализа данных когортных исследований: частота развития новых случаев в когорте, инцидентность (заболеваемость), кумулятивная инцидентность, плотность инцидентности, абсолютный риск, относительный риск, добавочный риск и доля добавочного риска в когорте и популяции, отношение и разность плотностей инцидентности. Разобраны примеры когортных исследований в опубликованной литературе. В статье также приведены результаты исследований, проведенных в Архангельской области.

Ключевые слова: когортное исследование, инцидентность, заболеваемость, относительный риск

COHORT STUDIES IN MEDICINE AND PUBLIC HEALTH

¹K. K. Kholmatoва, ¹⁻²O. A. Kharkovskaya, ^{1,3-5}A. M. Grjibovski

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; ²Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; ³Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; ⁴Northeast Federal University, Yakutsk, Russia; ⁵International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

The article presents the main methodological principles of planning, implementation and statistical analysis of data from cohort studies. Types of cohort studies, their main advantages and disadvantages, and practical examples of cohort studies in medicine and public health are also presented. We also present the main measures used in cohort studies, namely, the incidence, cumulative incidence, incidence density, absolute risk, relative risk, attributable risk and attributable risk fraction in a given cohort and in a population, incidence rate ratio and incidence rate difference. Examples of cohort studies in literature, including examples from Arkhangelsk region are presented and discussed. The methods of sample size calculation using “EpiInfoTM” software and calculation of the measures of association in cohort studies are also shown using examples from real studies. This is an introductory article about the main methodological principles of cohort study design in health sciences and it does not substitute specialized literature in clinical epidemiology.

Key words: cohort study, research methodology, study design, evidence-based medicine

Библиографическая ссылка:

Холматова К. К., Харьковская О. А., Гржибовский А. М. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. № 4. С. 56–64.

Kholmatoва K. K., Kharkovskaya O. A., Grjibovski A. M. Cohort Studies in Medicine and Public Health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 4, pp. 56-64.

В настоящей статье даются подробная характеристика и основные принципы применения и анализа результатов когортного исследования.

Когортное исследование (cohort study) — это эпидемиологическое обсервационное аналитическое динамическое исследование. Термин «обсервационное» означает, что исследователь только наблюдает развитие событий, никоим образом не вмешиваясь в их естественное течение. Термин «аналитическое» используют, когда основной целью исследования является выявление причинно-следственных связей между каким-либо независимым фактором (пре-

диктором, например фактором риска) и зависимым фактором (исходом, например заболеванием). Термин «динамическое» (продольное, длительное, лонгитудинальное) обозначает, что наблюдение за участниками происходит в течение определенного периода времени. Подробная классификация эпидемиологических исследований была представлена ранее [10].

Определение «когорты» в эпидемиологии используется для характеристики группы лиц, объединенных каким-либо признаком, а непосредственно в когортном исследовании обозначает лиц, свободных от исхода на начальном этапе проведения исследования,

обладающих выбранным исследователем признаком (признаками) и наблюдаемых в течение какого-либо периода времени [1–3, 14]. Период наблюдения может варьировать от нескольких минут/часов до нескольких лет и даже десятилетий в зависимости от предполагаемого времени возникновения интересующего исхода [1, 4, 12].

При этом предполагается, что часть когорты будет подвержена действию какого-либо фактора (exposed, экспонированный), а другая нет (unexposed, неэкспонированный), таким образом формируются две группы лиц, или субкогорты. В конце периода наблюдения в обеих субкогортах определяют частоту возникновения случаев изучаемого исхода и проводят их сравнение.

Отличительной особенностью когортных исследований является то, что выявление возможных причин изучаемых событий всегда происходит в направлении «от причины к исходу». Выделяют три варианта проведения когортных исследований [10, 12]:

1. Проспективное когортное исследование (prospective cohort study, параллельное когортное исследование) – классический вариант исследования, когда когорту формируют в момент начала исследования и наблюдают ее проспективно в течение определенного периода времени (рис. 1). Результаты данного варианта исследования основаны на первичной информации и обладают наибольшей доказательной силой с позиций доказательной медицины [10].

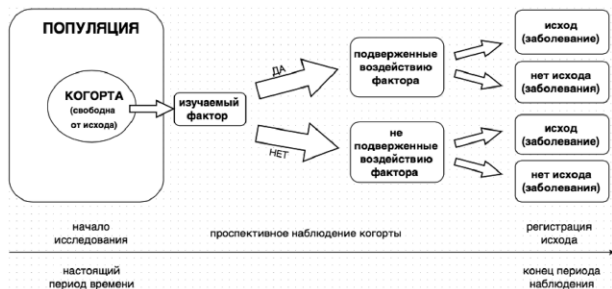


Рис. 1. Схема проведения проспективного когортного исследования.

2. Ретроспективное когортное исследование (retrospective cohort study, историческое когортное исследование) – вариант исследования, когда когорту формируют в какой-либо момент в прошлом и отслеживают ее до конечного момента исследования (в прошлом или настоящем) по медицинским записям. Такое исследование возможно только в случае, если необходимая информация есть в медицинской документации. Следует отметить, что в данном случае используются вторичные источники информации (то есть документы, которые были заполнены не с целью проведения данного исследования), что является существенным недостатком, так как необходимая информация в них может отсутствовать, содержаться не в полном объеме и т. д.

3. Двухнаправленное когортное исследование (ambidirectional cohort study, комбинированное) – вариант исследования, в котором существуют два

подхода: когда когорту формируют в какой-то момент прошлого и отслеживают ее частично в прошлом и частично проспективно (то есть в течение какого-либо периода в будущем), что позволяет экономить время при длительном периоде наблюдения; или когда часть представителей когорты набирают ретроспективным способом, а часть отслеживают проспективно (в случаях, когда затруднительно набрать необходимое количество членов когорты для проспективного анализа). Данный вариант занимает промежуточное положение по силе доказательной способности между первыми двумя вариантами исследований.

Следует также отметить, что в классическом варианте когортного исследования предполагается изучение влияния одного фактора риска на один исход. Однако в процессе развития эпидемиологии и при широком использовании данного типа исследования появились другие его разновидности: исследование воздействия одного фактора на развитие нескольких исходов, исследование воздействия нескольких (но не множества) факторов на один исход (для анализа данных одну когорту подразделяют на субкогорты в зависимости от действия каждого изучаемого фактора в отдельности, то есть один участник может входить в группу подверженных воздействию одного фактора и в группу не подверженных воздействию другого фактора), исследование воздействия нескольких факторов на развитие нескольких исходов, что, безусловно, позволяет получить больший объем информации (в качестве примера последнего варианта можно привести Фрамингемское исследование, основной целью которого было выявление различных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний) [18].

В результате проведения когортного исследования можно получить ряд показателей [1, 2, 4, 12]. Для наглядности представим данные в виде четырехпольной таблицы (табл. 1):

Таблица 1
Стандартная четырехпольная таблица для расчета результатов когортных исследований

		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 определенного фактора и имеющих изучаемый исход, b – число лиц, подвергавшихся воздействию определенного фактора и не имеющих изучаемого исхода, c – число лиц, не подвергавшихся воздействию определенного фактора и имеющих изучаемый исход, d – число лиц, не подвергавшихся воздействию определенного фактора и не имеющих изучаемого исхода.

1. Для характеристики когорты в целом:

1. Частота развития новых случаев в обследуемой когорте (инцидентность в когорте):

$$\text{Частота развития новых случаев в когорте} = \frac{\text{Число лиц в когорте, у которых впервые выявлено изучаемое состояние (исход) за период наблюдения}}{\text{Число лиц в когорте (свободных от изучаемого состояния на начало периода наблюдения)}} = \frac{a+c}{a+b+c+d}$$

Если мы хотим экстраполировать данные на изучаемую популяцию, следует использовать показатель инцидентности.

2. Инцидентность (заболеваемость) — частота развития новых случаев в изучаемой популяции. Синоним «заболеваемость» надлежит использовать тогда, когда изучаемым исходом является непосредственно какое-либо заболевание. Если же исходом является другое событие, более грамотным считается использовать более широкий по смысловому значению термин «инцидентность». Таким же образом возможна оценка прогнозирования развития заболеваний, течения заболеваний, развития осложнений и т. д.

$$\text{Инцидентность} = \frac{\text{Число впервые выявленных в популяции случаев изучаемого состояния (исхода) за период наблюдения}}{\text{Средняя численность популяции за период наблюдения}} \times 10^n$$

Примером может служить показатель заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) среди жителей г. Архангельск за декабрь 2015 года, который составил 72 на 10 000 населения. Показатель в процентах — $(72/10000) \times 100\% = 0,72\%$ отражает средний риск (вероятность) заболеть ОРВИ в декабре 2015 года для каждого жителя города и долю заболевших (новых случаев) ОРВИ в этот период. Распространенными для учета инцидентности также являются периоды в квартал, шесть месяцев, год, а при развитии эпидемий периоды наблюдения могут быть уменьшены до недели, а иногда и одного дня.

3. Кумулятивная инцидентность (cumulative incidence) отражает накопленную за определенный период частоту новых случаев изучаемого исхода, риск возникновения новых случаев в популяции за изучаемый период наблюдения. Если же нас будут интересовать более короткие периоды наблюдения, то число впервые выявленных случаев и численность когорты на начало периода наблюдения могут быть различными.

$$\text{Кумулятивная инцидентность} = \frac{\text{Число впервые выявленных случаев изучаемого состояния (исхода) за период наблюдения}}{\text{Численность когорты на начало периода наблюдения}}$$

4. Плотность инцидентности (incidence density, average hazard) отражает частоту возникновения новых случаев исхода за определенный период наблюдения с учетом суммарного времени воздействия фактора риска, которое добавили все члены популяции риска.

$$\text{Плотность инцидентности} = \frac{\text{Число впервые выявленных случаев изучаемого состояния (исхода) за период наблюдения}}{\text{Суммарное количество человеко-лет риска за период наблюдения}}$$

Под «популяцией риска» понимают всех включен-

ных в исследование лиц, у которых нет изучаемого исхода, но есть возможность (риск) приобретения данного исхода в течение определенного периода наблюдения. Общий период (время) риска — суммарное количество времени, которое провели все лица из популяции риска без развития исхода в течение периода наблюдения, измеряемое в единицах «человек-время». Если за период исследования у наблюдаемого лица не развился исход, то он «включается» для расчета периода человек-время весь период своего наблюдения. Если же исход развился, то учитывается лишь период от начала наблюдения до развития исхода.

II. Для выявления воздействия изучаемого фактора на исход:

1. Относительный риск (RR, relative risk, risk ratio — отношение рисков), показывает, во сколько раз наличие фактора риска увеличивает вероятность развития исхода (насколько выше вероятность развития исхода у лиц, подвергавшихся воздействию фактора). Рассчитывается как отношение риска развития исхода в экспонированной субкогорте к риску развития исхода в неэкспонированной субкогорте.

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

Исходя из формулы, если значение показателя относительного риска будет примерно равно единице, то различий в риске развития исхода между подвергавшимися воздействию фактора и не подвергавшимися ему лицами не будет (фактор не оказывает влияния на исход). Если значение показателя будет больше единицы, то воздействие фактора повышает вероятность развития исхода (фактор риска развития исхода), если меньше единицы — воздействие фактора снижает вероятность развития исхода (защитный фактор в отношении развития исхода).

Не следует путать относительный риск с показателем «отношение шансов» (OR, odds ratio), который чаще используется в исследованиях «случай-контроль» и показывает, во сколько раз наличие фактора риска увеличивает шанс развития исхода (насколько выше шанс развития исхода у лиц, подвергавшихся воздействию фактора), рассчитывается по формуле: Отношение шансов: $(a / b) / (c / d) = a \times d / b \times c$. Интерпретируется по значениям так же, как показатель относительного риска. Иногда используется при описании результатов когортных исследований, когда того требуют статистические методы анализа (например, для интерпретации результатов логистического регрессионного анализа). Однако при использовании «отношения шансов» мы ни в коей мере не можем говорить о каком-либо риске, так как в расчет показателя не входит значение групп/популяций, подверженных риску (a+b или c+d), так как в исследованиях «случай-контроль» их попросту

нет. Более подробно исследования типа «случай-контроль» будут описаны в следующей статье.

2. Добавочный риск (AR, attributable risk, risk difference — добавочный риск, разница рисков, разница абсолютных рисков) также является мерой воздействия изучаемого фактора на развитие исхода, рассчитывается как разность между риском развития исхода (частотой развития случаев) в экспонированной и неэкспонированной субкогортах (риск развития исхода в субкогортах еще называют абсолютным риском).

$$\text{Добавочный риск} = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$$

Отражает частоту развития исхода в экспонированной субкогорте, которую можно предотвратить, если воздействия фактора не будет. Используется для принятия решений на популяционном уровне, так как позволяет оценить воздействие (вредное или полезное), которое оказывает изучаемый фактор в отношении исхода. Используется также при расчете показателя «количества больных, которых надо пролечить» для предотвращения одного исхода (number need to treat, NNT = 1 / AR) [17].

3. Доля добавочного риска (ARF, AR %, ARF %, attributable risk fraction) отражает долю предотвращенных случаев исхода в экспонированной субкогорте, если воздействия изучаемого фактора не будет. Рассчитывается по формуле: $ARF = (AR / \text{частота новых случаев в экспонированной группе}) \times 100$. Если у нас нет отдельно значений частоты новых случаев среди подверженных воздействию фактора риска, то можно использовать формулу: $ARF = ((RR - 1) / RR) \times 100$.

4. Добавочный популяционный риск (APR, attributable population risk) отражает добавочную частоту развития исхода (инцидентность, заболеваемость) в популяции в целом (среди экспонированных и неэкспонированных), связанную с воздействием фактора. Свидетельствует о той инцидентности, которая может быть предотвращена в популяции, если воздействия фактора не будет. Рассчитывается по формуле: $APR = \text{инцидентность} - \text{инцидентность среди экспонированной субпопуляции}$.

5. Доля добавочного популяционного риска (PAF, PAR %, PAF %, population attributable fraction) отражает долю инцидентности (частоты развития исхода в популяции), предотвращенную при элиминации изучаемого фактора ($PAF = (APR / \text{инцидентность}) \times 100$). Если нет данных об инцидентности, можно использовать формулу: $PAF = (\text{распространенность исхода среди популяции, подверженной действию фактора} \times (RR - 1) / (1 + (\text{распространенность исхода среди популяции, подверженной действию фактора} \times (RR - 1)))$.

В существующей литературе на русском языке на настоящий момент нет единой номенклатуры, поэтому можно встретить различные определения

вышеперечисленных показателей и частую подмену понятий 2 и 3, 4 и 5, поэтому для критической оценки необходимо понимать суть того показателя, который Вам необходим, независимо от его названия. В иностранной литературе данные понятия более унифицированы [12, 15].

6. Отношение плотностей инцидентности (IRR, incidence rate ratio) рассчитывается как отношение плотности инцидентности в субкогорте подверженных воздействию фактора к плотности инцидентности в неэкспонированной субкогорте.

7. Разность плотностей инцидентности (incidence rate difference) рассчитывается как разность между плотностью инцидентности в субкогорте подверженных воздействию фактора и плотностью инцидентности в неэкспонированной субкогорте, отражает, какую плотность инцидентности создает действие данного фактора риска (что сходно с показателем добавочного риска).

Основные этапы проведения и статистического анализа результатов когортного исследования:

1. Анализ литературы.
2. Определение основной цели и задач исследования.
3. Формулировка рабочей гипотезы.
4. Разработка методологии исследования:
 - определение изучаемой популяции;
 - процесс формирования когорты, объем выборки;
 - определения факта воздействия изучаемого фактора (факторов) риска;
 - определение периода наблюдения за когортой и интервалов между осмотрами (интервью) участников исследования;
 - определение изучаемого исхода.
5. Сбор фактического материала.
6. Выбор статистических методов для анализа данных.
7. Обработка данных.
8. Анализ полученных результатов, формулировка выводов и дальнейших рекомендаций.

Подробно суть основных этапов проведения исследования была разобрана ранее [9]. Более детально рассмотрим только особенности этапов проведения когортных исследований. В качестве примера вернемся к изучению проблемы ожирения и избыточной массы тела среди работников крупного промышленного предприятия и выявлению его возможных связей с факторами образа жизни, которые мы разбирали в качестве примера одномоментного дизайна [9]. Вся исходная информация остается прежней. В этом исследовании нас будет интересовать появление избыточной массы тела у работников, потому что эта проблема более распространена, и на данном этапе можно эффективно заниматься профилактикой развития в дальнейшем ожирения и ряда других заболеваний.

Цель исследования — выявление связи между формированием избыточной массы тела и фактором потребления избытка калорий.

При анализе литературы мы выявили, что распространенность избыточной массы тела среди городского трудоспособного населения в России составляет 30–40 %, чему соответствуют результаты нашего одномоментного исследования (26,6 (95% ДИ: 21,5–32,4) %). Распространенность избыточного питания в индустриально развитых странах составляет 30–60 % (по данным нашего исследования – 42 %).

Задачи исследования:

- выявить инцидентность избыточной массы тела среди работников промышленного предприятия «N».
- выявить распространенность избыточного питания среди работников промышленного предприятия «N».
- оценить связь инцидентности избыточной массы тела с избыточным питанием у работников промышленного предприятия «N».

Рабочая гипотеза: избыточное питание повышает риск формирования избыточной массы тела в 2,0 раза.

При проведении когортного исследования на этапе разработки его методологии следует обратить внимание на следующие аспекты.

Изучаемая популяция у нас определена: 3 000 работников предприятия «N». Избыточное потребление калорий будет оценено с помощью суточного (24-часового) опросника по питанию, который участники будут заполнять ежемесячно (при ежеквартальном изучении опросников тип питания будет оценен как избыточный, если он будет выявлен в двух из трех опросников). Избыточная масса тела будет зафиксирована при индексе массы тела (ИМТ) $\geq 25,0$ кг/м² согласно классификации ВОЗ (1997, 2007), антропометрические измерения будут производиться один раз в три месяца.

При проведении когортного исследования этап расчета размера выборки очень важен, так как мы чаще всего формируем когорту для проспективного исследования, то есть будем наблюдать за участниками в течение периода времени. Для оценки заболеваемости период наблюдения будет составлять несколько лет. Для включения, регулярного обследования членов выборки потребуются значительные трудовые и финансовые затраты, причем каждый дополнительный участник может значимо увеличивать общую стоимость исследования. Основной проблемой длительных проспективных исследований является «истощение» выборки, то есть выпадение части участников из наблюдаемой когорты по целому ряду различных причин (смерть по причине, не изучаемой в исследовании, переезд в другой город, «усталость» и отказ от участия, потеря контакта с участником и т. д.) и возможность удержания участников в исследовании (безусловно, чем ниже процент выпадения, тем выше «отклик» на участие в исследовании, если «истощение» будет значительным, то полученные результаты могут ставиться под сомнение). Самым неблагоприятным вариантом течения событий будет тот, при котором после всех приложенных усилий на момент окончания исследования при применении ста-

тистических методов у исследователя не будет необходимого объема выборки для выявления статистически значимых эффектов воздействия изучаемого фактора на исход. При этом включить дополнительных участников (что допустимо, например, для одномоментных исследований) уже невозможно, так как их тоже надо будет наблюдать длительно, поэтому рассчитывать объем выборки следует очень тщательно. Именно при расчете размера выборки можно реально оценить свои материальные и временные возможности. В нашем исследовании потенциально методологически «опасным» является сам изучаемый фактор риска, так как паттерны питания могут меняться с течением времени, то есть процент выпадения из групп может быть больше. Тем не менее даже с учетом недостатков нашей методологии получение этих результатов является для нас важным. Для определения числа людей, которых нам необходимо будет включить в исследование, можно воспользоваться бесплатной программой «Epi Info™» (официальный сайт <http://www.cdc.gov/epiinfo/>). После установки программы необходимо открыть раздел «StatCalc» – «Sample Size and Power» – «Cohort or cross-sectional» (рис. 2).

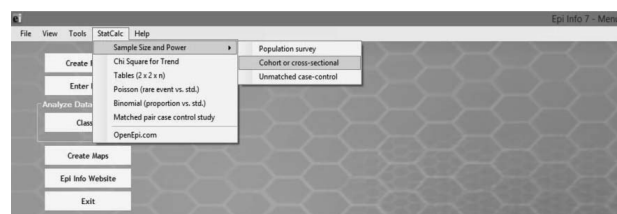


Рис. 2. Главное окно программы «Epi Info»

При расчете объема выборки (рис. 3) нам потребуются следующие показатели: доверительный интервал («Two-sided confidence level») и мощность исследования («Power»), общепринятые значения которых для медицинских исследований составляют 95 и 80 % соответственно; соотношение количества лиц в субкогортах, подверженных и неподверженных воздействию фактора (по результатам предыдущего исследования распространенность избыточного питания была 42 %, для расчета используем показатель $58 : 42 = 1,38$, когда соотношение неизвестно, вводят значение 50 % ($50 : 50 = 1$)); частота исходов в группе неподверженных воздействию фактора («% outcome in unexposed group»): этот показатель также желательно найти в опубликованной литературе (отметим, что частота развития ожирения у лиц без избытка питания составит 10 %); отношение рисков («Risk Ratio»): по результатам нашего исследования мы ожидаем, что вероятность развития ожирения при наличии избытка питания будет выше в 2,0 раза по сравнению с группой лиц с нормальным потреблением калорий.

Калькулятор автоматически рассчитывает необходимый объем выборки по трем формулам: Kelsey, Fleiss и Fleiss с поправкой на непрерывность. Возьмем среднее значение, на основании расчета по формуле Fleiss мы должны включить в исследование 402 че-

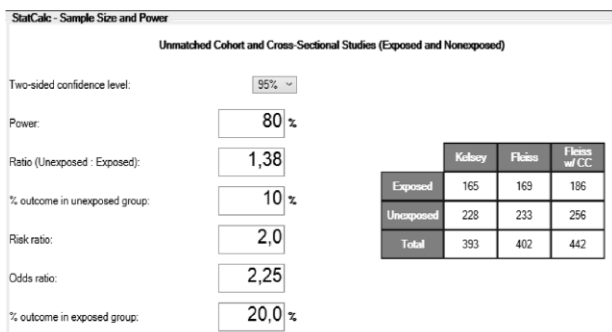


Рис. 3. Расчет объема выборки в программе «Epi Info»

ловека. Увеличим эту цифру с учетом возможного «истощения» выборки на 20–25 % (482–503 человека). Таким образом, в когорту будет включено 500 человек с ИМТ менее 25,0 кг/м² на момент начала исследования. Период наблюдения составит два года.

Результаты наблюдения представлены в табл. 2. На момент окончания исследования когорта насчитывала 420 человек («истощение» – 16 %), у 74 человек (17,6 %) за период наблюдения впервые выявлена избыточная масса тела.

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 избыточным питанием и формированием избыточной массы тела.

Таблица 2

Частота новых случаев избыточной массы тела у работников предприятия «N» за два года наблюдения

		Избыточная масса тела (исход)		
		Да	Нет	Всего
Избыточное питание (фактор)	Да	46	153	203
	Нет	28	189	217
	Всего	74	346	420

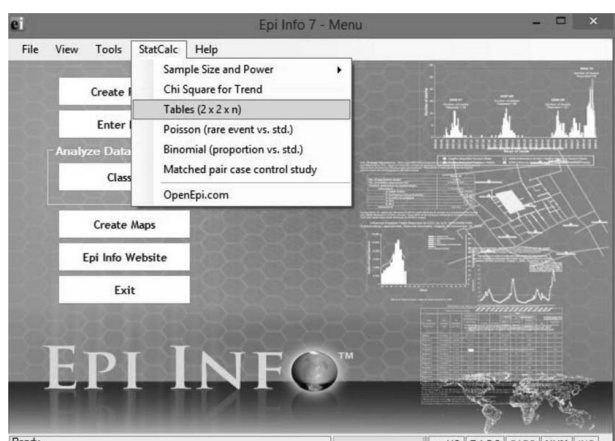


Рис. 4. Выбор окна для расчета показателей воздействия изучаемого фактора на исход в программе «Epi Info»

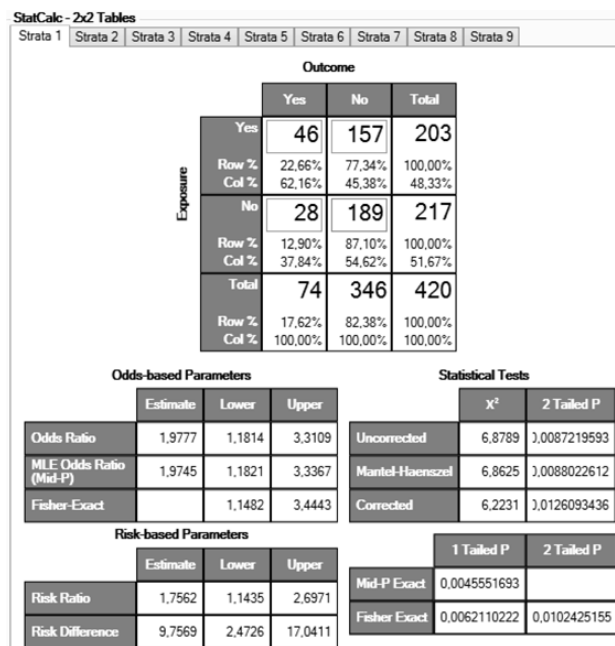


Рис. 5. Расчет критерия χ^2 и относительного риска в программе «Epi Info».

Расчет показателей для выявления воздействия изучаемого фактора на исход:

1. Относительный риск (RR) = $(a / (a + b)) / (c / (c + d)) = (46 / (46 + 157)) / (28 / (28 + 189)) = 0,23 / 0,13 = 1,76$. Этот показатель мы можем найти в таблице Epi Info» в строке «Risk Ratio», при этом программой рассчитываются также верхнее и нижнее значения 95 % доверительного интервала для этого показателя (в который с 95 % вероятностью попадет истинное значение воздействия изучаемого фактора на исход среди работников предприятия «N»).

2. Абсолютный риск развития избыточной массы тела среди лиц с избытком питания составил 23 %, среди лиц с нормальным потреблением калорий – 13%. Добавочный риск (AR) = 23–13 = 10 %.

3. Доля добавочного риска (ARF) = $(AR / \text{частота новых случаев в экспонированной группе}) \times 100 = (10 / 46) \times 100 = 21,7 \%$.

Таким образом, можно сделать вывод, что инцидентность избыточной массы тела среди работников предприятия «N» за два года (кумулятивная инцидентность) составила 17,6 %, избыток питания являлся фактором риска и повышал вероятность формирования избыточной массы тела в 1,76 (95% ДИ: 1,14–2,70) раза (или на 76 %). Десять процентов случаев формирования избыточной массы тела были обусловлены избытком питания, и 21,7 % из них могли быть предотвращены, если бы количество калорий в рационе было нормальным. Однако не стоит забывать об ограничениях нашего исследования и о том, что мы не учитывали действия конфаундеров (например, гиподинамии), то есть реальное влияние избыточного питания на формирования избыточной массы тела будет ниже.

Таким образом, можно сформулировать следующие

преимущества и недостатки когортных исследований [1, 2, 3, 4, 12, 14]:

Преимущества когортных исследований:

1. Возможность непосредственного измерения и оценки инцидентности (заболеваемости).
2. Единственный способ вычисления показателей абсолютного, атрибутивного риска и доли добавочного риска возникновения заболевания в когорте и популяции, на основании чего можно выявить силу связи между фактором риска и исходом.
3. Точное выявление соотношения во времени между изначальным воздействием фактора риска с последующим возникновением исхода (возможность выявления причинно-следственной связи).
4. Возможность изучения влияния редких причин (факторов риска).
5. Возможность изучения неизменных во времени факторов риска (пол, расовая принадлежность и т. д.).
6. Возможность изучения множества исходов.
7. Возможность прогнозирования развития и течения заболеваний.
8. Этическая безопасность (нет вмешательства со стороны исследователя).
9. Достаточно высокая доказательная способность и низкая вероятность систематических ошибок при правильном осуществлении методологии.

Недостатки когортных исследований:

1. Высокие финансовые затраты.
2. Длительный период наблюдения за участниками, при этом заключение по результатам исследования можно будет сделать только после окончания периода наблюдения за когортой.
3. Истощение когорты в течение периода наблюдения, которое снижает статистическую мощность исследования.
4. Невозможность изучения редких заболеваний, что потребует очень больших размеров когорты.
5. Невозможность изучения заболеваний с длинным промежутком от момента заболевания до разрешения/исхода (хронические заболевания).
6. Невозможность изучения множества факторов риска.
7. Низкая вероятность наличия ошибок воспроизведения (для проспективных когортных исследований).
8. Сложность изучения изменяемых во времени факторов риска.
9. Возможность «смещения» результатов, если не будет учтено влияние каких-либо конфаундеров (факторов риска развития изучаемого исхода).

Таким образом, когортное исследование является оптимальным и иногда единственным (когда проведение экспериментальных исследований невозможно) способом выявления причин или факторов, связанных с развитием заболеваний

Примеры использования когортных исследований в литературе.

Примером проспективного когортного исследования может служить исследование, проведенное в Италии М. Lanari с соавт. для оценки воздействия

табачного дыма на вероятность госпитализации по поводу бронхоолита детей первого года жизни. Всего 2 210 новорожденных на сроке от 33 недель были включены в когорту в период 2009–2012 годов, из которых 120 (5,4 %) были госпитализированы по поводу бронхоолита. При проведении регрессионного анализа Кокса без коррекции и с коррекцией на другие факторы риска пассивное антенатальное курение повышало риск госпитализации в 1,1 (95 % ДИ: 1,1–2,6, $p = 0,021$) и 1,8 (95 % ДИ: 1,1–2,9, $p = 0,024$) раза соответственно. Активное пренатальное курение матери более пятнадцати сигарет в день повышало риск госпитализации в 3,5 (95 % ДИ: 1,5–8,1, $p = 0,003$) раза, но при коррекции на другие факторы независимого влияния не оказывало (HR 2,4, 95% ДИ: 1,0–5,7, $p = 0,052$) [16].

Еще одним примером проспективного когортного исследования является работа Н. М. van Minderhout с соавт., с которой мы предлагаем читателям ознакомиться самостоятельно. Примечательно что для оценки осложнений после применения антихолинергических назальных капель в педиатрической практике был использован период наблюдения длительностью всего 45 минут [19].

Ретроспективное когортное исследование было проведено голландскими учеными R. C. Bijl с соавт. Целью было выявление у женщин распространенности хронического болевого синдрома (ХБС), появившегося после родов в области живота и малого таза. Анкеты были разосланы 960 женщинам, у которых послеродовой период был примерно два года. Им предлагалось ретроспективно оценить наличие таких болей по стандартизованному опроснику через три месяца после рождения детей, через год и на момент заполнения опросника. Анкеты были получены от 495 женщин (отклик 51,6 %). Распространенность ХБС через 2,3 года после родов составила 7,3 %, а выраженных болей 6,1 %. Единственным выявленным фактором, который снижал шанс возникновения ХБС, было проведение кесарева сечения (отношение шансов 0,12, 95 % ДИ: 0,01–0,63, $p < 0,05$). То есть оперативное пособие снижало шанс развития ХБС в $1 / 0,12 = 8,33$ раза, при этом лучше представлять точное значение коэффициента значимости [13].

Примером двунаправленного когортного исследования может служить работа канадских ученых J. A. Quon и соавт., целью которой являлось выявление влияния длительного (более двенадцати недель) периода ожидания оперативного вмешательства на рецидив болевого синдрома после операции элективной поясничной диссектомии. Пациентов наблюдали с момента внесения их в лист ожидания для оперативного лечения до момента шести месяцев после операции. Всего в исследование включили 391 пациента за пять лет (за два года информацию собирали ретроспективно, а три года проводили проспективный набор). Полную информацию за весь период наблюдения собрали у 291 пациента («отклик» – 74,4 %, «истощение» – 25,5 %, при этом период наблюдения

составлял всего несколько месяцев). При применении порядковой логистической регрессии было выявлено, что шанс испытывать более сильную боль через шесть месяцев после операции у пациентов с длительным предоперационным ожиданием выше в 1,8 (95 % ДИ: 1,2–2,8) раза, после коррекции на возможные конфаундеры в 1,7 (95 % ДИ: 1,0–2,8) раза [20].

В качестве примера когортного исследования, проведенного в Архангельской области, продолжим разбирать исследование, одной из задач которого была оценка влияния нарушений углеводного обмена на развитие осложнений в течение двух лет после инфаркта миокарда [5–8]. Из 360 человек, включенных в когорту, полные данные были получены у 271 человека (отклик 75,2 %). Например, комбинированная конечная точка неблагоприятных сердечно-сосудистых событий зафиксирована у 28 из 65 человек с сахарным диабетом второго типа и у 74 из 206 пациентов без диабета. Можно рассчитать показатель относительного риска по формуле. Наличие сахарного диабета не является фактором риска развития сердечно-сосудистых событий в течение двухлетнего периода наблюдения ($RR = 1,2$ (95 % ДИ: 0,86–1,67, $p = 0,299$)).

С еще одним когортным исследованием, проведенным А. С. Яковлевой с соавт. [11], можно ознакомиться самостоятельно. Особенностью его является изучение воздействия вида реперфузионной терапии при инфаркте миокарда (сформировано четыре субкогорты) на уровень провоспалительного цитокина растворимого Fas-лиганда в качестве исхода (более традиционный подход — это изучение развития заболеваний или осложнений).

Список литературы

1. 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.
2. 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. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 256 с.
3. 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.
4. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М. : Медиа Сфера, 1998. 352 с.
5. Холматова К. К., Дворяшина И. В. Прогностическое значение уровней гликемии, зарегистрированных при поступлении, у пациентов с инфарктом миокарда // Архивъ внутренней медицины. 2014. № 1. С. 25–29.
6. Холматова К. К., Дворяшина И. В., Супрядкина Т. В. Влияние гликемии на ранний прогноз пациентов с инфарктом миокарда без сахарного диабета 2 типа в анамнезе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. № 2. С. 29–34.

7. Холматова К. К., Дворяшина И. В., Супрядкина Т. В. Различные варианты нарушений углеводного обмена и их влияние на течение инфаркта миокарда у пациентов г. Архангельска // Экология человека. 2013. № 10. С. 14–22.

8. Холматова К. К., Дворяшина И. В., Фомкина И. А., Супрядкина Т. В. Прогностическое значение содержания адипоцитоклинов у пациентов с инфарктом миокарда и различными вариантами нарушений углеводного обмена // Сахарный диабет. 2014. № 3. С. 90–95.

9. Холматова К. К., Харькова О. А., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Поперечные исследования: планирование, размер выборки, анализ данных // Экология человека. 2016. № 2. С. 49–56.

10. Холматова К. К., Харькова О. А., Гржибовский А. М. Классификация научных исследований в здравоохранении // Экология человека. 2016. № 1. С. 57–64.

11. Яковлева А. С., Миролюбова О. А., Холматова К. К., Дворяшина И. В. Влияние воспалительно-метаболического статуса больных и методов миокардиальной реперфузии на сывороточные уровни биомаркера апоптоза растворимого Fas-лиганда в раннем постинфарктном периоде // Цитокины и воспаление. 2012. № 1. С. 73–80.

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

13. Bijl R. C., Freeman L. M., Weijenborg P. T., Middeldorp J. M., Dahan A., LA van Dorp E. A retrospective study on persistent pain after childbirth in the Netherlands // J Pain Res. 2016. N 9. P. 1–8.

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

15. Kaelin M. A., Bayona M. Attributive risk applications in Epidemiology. 2004 [online] http://www.collegeboard.com/prod_downloads/yes/4297_MODULE_17.pdf [accessed 10.01.2016].

16. Lanari M., Vandini S., Adorni F., Prinelli F., Di Santo S., Silvestri M., Musicco M. Study Group of Italian Society of Neonatology on Risk Factors for RSV Hospitalization // Respir Res. 2015. N 16. P. 152.

17. Rockhill B., Newman B., Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions // Am J Public Health. 1998. N 38. P. 15–19.

18. Sytkowski P. A., Kannel W. B., D'Agostino R. B. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study // N Engl J Med. 1990. N 23. P. 1635–41.

19. Van Minderhout H. M., Joosse M. V., Grootendorst D. C., Schalijs-Delfos N. E. Adverse reactions following routine anticholinergic eye drops in a paediatric population: an observational cohort study // BMJ Open. 2015. N 5. P. e008798.

20. Quon J. A., Sobolev B. G., Levy A. R., Fisher C. G., Bishop P. B., Kopeck J. A. et al. The effect of waiting time on pain intensity after elective surgical lumbar discectomy // Spine J. 2013. N 12. P. 1736–48.

References

1. *Obshaya epidemiologiya s osnovami dokazatelnoi mediciny. Rucovodstvo k prakticheskim zanyatiyam* [General epidemiology with basis of evidence-based medicine. Manual for practical studies], ed. by V. I. Pokrovskii, N. I. Briko. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012, 496 p.
2. *Primenenie metodov statisticheskogo analiza dlya izucheniya obschestvennogo zdorovya I zdavoohraneniya: uchebnoe posobie dlya prakticheskikh zanyatii* [The use of

statistical analysis methods for 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.

3. Filippenko N. G., Povetkin S. V. *Metodicheskie osnovy provedeniya klinicheskikh issledovaniy i statisticheskoi obrabotki poluchennykh dannykh: metodicheskie rekomendatsii dlya aspirantov i soiskatelei medicinskih uuzov* [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.

4. Fletcher R., Fletcher C., Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya: osnovy dokazatelnoi mediciny* [Clinical epidemiology and the basics of evidence-based medicine]. Moscow, Media Sphera Publ., 1998, 352 p.

5. Kholmatova K. K., Dvoryashina I. V. Prognostic value of admission glycaemia levels in patients with myocardial infarction. *Arhiv vnutrennei mediciny* [Archive of internal medicine]. 2014, 1, pp. 25-29. [in Russian]

6. Kholmatova K. K., Dvoryashina I. V., Supryadkina T. V. Influence of glycaemia on short-term prognosis of patients with myocardial infarction and without diabetes mellitus type 2 in anamnesis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2014, 2, pp. 29-34. [in Russian]

7. Kholmatova K. K., Dvoryashina I. V., Supryadkina T. V. Different glucose metabolism disorders and its influence on the myocardial infarction course in patients in Arkhangelsk. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2013, 10, pp. 14-22. [in Russian]

8. Kholmatova K. K., Dvoryashina I. V., Fomkina I. A., Supryadkina T. V. Prognostic value of adipokines' levels in patients with myocardial infarction and glucose metabolism disorders. *Saharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2014, 3, pp. 90-95. [in Russian]

9. Kholmatova K. K., Kharkova O. A., Gorbatova M. A., Grjibovski A. M. Cross-sectional studies: planning, sample size, data analysis. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 2, pp. 49-56. [in Russian]

10. 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]

11. Yakovleva A. S., Mirolubova O. A., Kholmatova K. K., Dvoryashina I. V. Short-term effects of inflammatory-metabolic markers and reperfusion methods on soluble Fas-ligand levels after myocardial infarction. *Citokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation]. 2012, 1, pp. 73-80. [in Russian]

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

13. Bijl R. C., Freeman L. M., Weijnenborg P. T., Middeldorp J. M., Dahan A., LA van Dorp E. A retrospective study on persistent pain after childbirth in the Netherlands. *J Pain Res*. 2016, 9, pp. 1-8.

14. Hulley S. B., Cummings S. R., Browner W. S., Grady D. G., Newman T. B. *Designing clinical research*. 4th ed. Philadelphia, LWW, 2013, 378 p.

15. Kaelin M. A., Bayona M. Attributive risk applications in Epidemiology. 2004 [online] http://www.collegeboard.com/prod_downloads/yes/4297_MODULE_17.pdf [accessed 10.01.2016].

16. Lanari M., Vandini S., Adorni F., Prinelli F., Di Santo S., Silvestri M., Musicco M. Study Group of Italian Society of Neonatology on Risk Factors for RSV Hospitalization. *Respir Res*. 2015, 16, p. 152.

17. Rockhill B., Newman B., Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health*. 1998, 38, pp. 15-19.

18. Sytkowski P. A., Kannel W. B., D'Agostino R. B. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990, 23, pp. 1635-41.

19. Van Minderhout H. M., Joosse M. V., Grootendorst D. C., Schalijs-Delfos N. E. Adverse reactions following routine anticholinergic eye drops in a paediatric population: an observational cohort study. *BMJ Open*. 2015, 5, p. e008798.

20. Quon J. A., Sobolev B. G., Levy A. R., Fisher C. G., Bishop P. B., Kopec J. A. et al. The effect of waiting time on pain intensity after elective surgical lumbar discectomy. *Spine J*. 2013, 12, pp. 1736-48.

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, старший советник Национального института общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; руководитель отдела международных программ и инновационного развития ЦНИЛ СГМУ, г. Архангельск, Россия; профессор Северо-Восточного федерального университета, г. Якутск, Россия; профессор, почетный доктор Международного казахско-турецкого университета им. Х. А. Ясыяи, г. Туркестан, Казахстан; почетный профессор ГМУ г. Семей, Казахстан.

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

E-mail: Andrej.Grijibovski@gmail.com

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