

ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

УТВЕРЖДАЮ

Начальник департамента охраны здоровья  
населения Кемеровской области

Цой В.К.

« 2 » \_\_\_\_\_ 2010 г.



С.А. Максимов, С.Ф. Зинчук, Е.А. Давыдова, В.Г. Зинчук

## РИСКИ И ИХ ОЦЕНКА В МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

*Методические рекомендации*

Кемерово  
КемГМА  
2010

Настоящие методические рекомендации предназначены для специалистов, ординаторов и интернов, работающих в области клинической, экспериментальной и популяционной медицины, гигиены, фармации, социальной психологии, организации здравоохранения и исследователей различного уровня (научных сотрудников, аспирантов, докторантов).

Составители:

**Максимов С.А.** – к.м.н., с.н.с. ЦНИЛ КемГМА;

**Зинчук С.Ф.** - к.м.н., с.н.с. ЦНИЛ КемГМА;

**Давыдова Е.А.** – инженер-программист ЦНИЛ КемГМА;

**Зинчук В.Г.** – к.м.н., асс. каф. патологической анатомии КемГМА.

Рецензенты:

Заведующий кафедрой общей гигиены КемГМА,  
д.м.н., профессор **Громов К.Г.**

Заместитель директора по научной работе  
НИИ КПССЗ СО РАМН  
д.м.н., профессор **Артамонова Г.В.**

Директор Института экологии человека СО РАМН,  
д.м.н., профессор **Глушков А.Н.**

## **НАЗНАЧЕНИЕ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ**

В настоящих методических рекомендациях изложен материал по методам математической оценки и интерпретации качественных и количественных характеристик рисков с целью более качественной обработки и использования полученной информации в процессе оценки связей между различными событиями.

Методические рекомендации разработаны для обеспечения единого научно-обоснованного подхода к сбору, хранению и обработке данных о различных рисках в медицине, фармации, биологии и социологии.

Настоящие методические рекомендации предназначены для специалистов, ординаторов и интернов, работающих в области клинической, экспериментальной и популяционной медицины, гигиены, фармации, социальной психологии, организации здравоохранения и исследователей различного уровня (научных сотрудников, аспирантов, докторантов).

## ВВЕДЕНИЕ

**Риск** (от греч. *Risikon* – утёс) – возможная опасность какого либо неблагоприятного исхода. Риск всегда обозначает вероятностный характер исхода, при этом в основном под словом риск чаще всего понимают вероятность потерь, хотя его можно описать и как вероятность получить результат, отличный от ожидаемого.

В литературе довольно часто встречаются и другие определения риска близкие по смыслу, но содержащие в себе уточняющие сведения в ситуационных контекстах той или иной области применения, где оперируют этим понятием или исторически связанные с предыдущим опытом его применения. Например теория рисков исторически связана с теорией страхования и актуарными расчётами и в этой области риск определяют как действующий (развивающийся) фактор процесса, обладающий потенциалом негативного влияния на ход процесса. Рисками характеризуют именно ухудшение состояния какого либо объекта, для характеристики улучшения состояния применяют слово «шанс».

Довольно часто в эпидемиологических и клинических исследованиях возникает необходимость оценить силу связи между каким-либо воздействием (профессиональный риск, влияние диеты, химических веществ и т.п.) и исходом (развитие заболевания, наступление осложнения, смерти и т.п.), когда показатели являются качественными (т.е. выражены НЕ цифрами) дихотомическими или, другими словами, парными (т.е. представляют собой альтернативные исходы для объектов исследования: заболел - не заболел, есть осложнение - нет осложнения и т.п.).

В общем случае концепция рисков рассматривает отношение между лицами, подвергающимися и не подвергающимися воздействию какого-либо фактора. В случае биомедицинских исследованиях, чаще всего анализ рисков проводится в группах лиц с определенной болезнью и не имеющими ее. Данный подход реализовался как направление, получившее название

«клиническая эпидемиология», а в последнее время рассматривается в рамках более широкого понятия «доказательная медицина».

В последние годы в научной и методической литературе постоянно нарастает объём публикаций, оперирующих понятиями рисков. Прежде всего, это связано с процессом внедрения принципов доказательной медицины в клинические и популяционные исследования в России и с активным развитием страховой медицины, где без оценки рисков невозможен сам процесс страхования и расчёта страхового возмещения. На сегодняшний день также не мыслится выход на международный уровень в представлении результатов клинических исследований выполненных в России без использования математического аппарата оценки рисков. Данное положение дел затрудняет на мировом рынке процесс промоции разработанных у нас новых лекарственных и профилактических средств, новых методов и технологий лечения и диагностики.

Следует выделить ряд тенденций в этой области. Основной массив литературы по этим проблемам опубликован на английском языке, что затрудняет её восприятие российскими читателями. Большинство затруднений связано с переводом специфических терминов и аббревиатур зачастую приводящее к различиям в интерпретации полученных результатов. Унификация в методах расчётов и терминологии расширяет возможности проведения мета-анализа в обобщении различных результатов.

Другой тенденцией является различная активность в использовании этого исследовательского аппарата в разных научных дисциплинах. Наиболее активно используют оценку рисков в своих исследованиях в медицине - кардиологи, клинические фармакологи, эндокринологи, гигиенисты, эпидемиологи, токсикологи, в фармации – маркетологи и организаторы управления фармацией. К сожалению не смотря на переход к страховой организации медицины (где подразумевается, а вернее даже не мыслится работа без оценки рисков) исследования такого характера единичны в таких разделах медицины как хирургия, травматология, стоматология, педиатрия, организация прививочного дела, хотя перспективы использования этих методов здесь хорошие.

Причины, сдерживающие внедрение данных методов, лежат в области сохранения старых стереотипов, низкой активности просветительской деятельности и отсутствии методик преподавания. В идеале внедрение этих методов в практику исследователь должен начинать на этапах планирования эксперимента (исследования) для чего ему необходима фундаментальная подготовка и свободная ориентация в потоках специальной литературы.

## ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

**Риск** (*англ. risk*) – ожидаемая вероятность (частота) события (заболевания), возникающая от заданного воздействия фактора. Количественно риск выражается величиной от нуля (отражающего уверенность в том, что заболевания не будет) до 1 (отражающего уверенность в том, что заболевание возникнет), либо 0% до 100%.

**Фактор риска** (*англ. risk factors*) – внешние воздействия или особенности организма, приводящие к увеличению возникновения заболевания. Фактор риска не всегда служит причиной заболевания, он может оказаться «меткой» (*marker*) или косвенным маркером исхода благодаря связи с одним или несколькими причинными факторами, т.е. находиться под влиянием причинного фактора.

**Исход** (*англ. outcome, result*) – клинически значимое явление, лабораторный показатель или признак, который служит объектом интереса исследователя. При проведении клинических испытаний исходы служат критериями оценки эффективности лечебного или профилактического воздействия.

**Абсолютный риск, AP** – доля больных от общего объема группы. Может вычисляться как для экспонируемых, так и для неэкспонируемых лиц. Выражает риск развития заболевания при наличии (или отсутствии) фактора риска.

В зарубежной литературе для экспонируемых лиц синонимом AP является «частота события в экспонированной группе» (*англ. Experimental Event Rate, EER*), для неэкспонируемых – частота события в контрольной группе (*англ. Control Event Rate, CER*).

**Атрибутивный риск, АТР** (*англ. attributable risk, AR*) – заболеваемость экспонируемых лиц, минус заболеваемость неэкспонируемых лиц. Представляет собой часть риска развития болезни, которая связана с данным фактором риска, объясняется им и может быть устранена при устранении

фактора риска. Выражается, как и AP, в процентах или в относительных значениях.

Синонимы:

*Добавочный риск, разница рисков (англ.: risk difference)*

*Абсолютная разность рисков (англ.: absolute risk difference, ARD)*

*Атрибутивная/этиологическая фракция (англ.: attributable/etiologic fraction)*

*Атрибутивная доля риска (англ.: attributable proportion of risk)*

*Доля снижения риска (англ.: proportion of risk reduction)*

**Популяционный атрибутивный риск, ПАР (англ. population attributable risk, PAR)** – абсолютная разница показателей (или риска) во всей популяции и в неэкспонированной группе. ПАР аналогичен АПР, но в отличие от последнего характеризует популяционную составляющую риска и, поэтому, зависит от того, насколько широко распространены факторы риска в данной популяции, ПАР варьирует в зависимости от распространенности фактора риска в популяции.

**Относительный риск, ОР (англ. relative risk, RR)** – отношение частоты наблюдаемого исхода у лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию факторов риска. Относительный риск не несет информации о величине абсолютного риска (заболеваемости). Даже при высоких значениях относительного риска абсолютный риск может быть совсем небольшим, если заболевание редкое. Относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием. При  $OR > 1$  вероятность развития неблагоприятного исхода в основной группе выше, а при  $OR < 1$  ниже, чем в контрольной.

**Отношение шансов, ОШ (англ. odds ratio, OR)** – равен отношению шансов того, что событие произойдет, к шансам, того, что событие не произойдет или отношению шансов события в одной группе к шансам события в другой группе. Является аналогом относительного риска, однако имеет ряд характерных отличий, в первую очередь, в области применения.



**Доверительный интервал, ДИ** (*англ. confidence interval, CI*) – диапазон колебаний истинных значений в популяции. Величины, полученные в исследованиях на выборке больных, отличаются от истинных величин в популяции вследствие влияния случайности. Так, 95% ДИ означает, что 95% измерений, полученных в исследованиях с такими же размерами выборки и структурой, лежат в пределах рассчитанного интервала. Доверительные интервалы помогают сориентироваться, соответствует ли данный диапазон значений представлениям читателя о клинической значимости эффекта и каких результатов можно ожидать, применив описанную методику на сходной группе больных.

**Стандартная ошибка, S** (*англ. standard error, SE*) – характеризует, насколько среднее значение из выборки близко к среднему значению в популяции. Чем меньше дисперсия (разброс) и больше объем выборки, тем меньше величина стандартной ошибки. Используется в статистике при определении статистической значимости различий средних значений, построении доверительного интервала и др.

**Число больных, которых необходимо лечить, ЧБНЛ** (*англ. number needed to treat, NNT*) — один из показателей эффективности лечения. Это число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход. Данный показатель позволяет выразить преимущества применяемого лечения по сравнению с его отсутствием (контрольная группа).

**Индекс потенциального вреда, ИПВ** – необходимое число лиц, подвергающихся воздействию вредного фактора для развития одного неблагоприятного исхода.

## ФОРМУЛЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСКОВ

Первым и важным этапом, определяющим дальнейшую судьбу анализа рисков, является построение таблицы сопряженности. Расположение строк и столбцов этой таблицы должно находиться в определенном порядке для того, чтобы показатели, рассчитанные из нее в дальнейшем, имели смысл и могли быть корректно интерпретированы. Первая строка отводится для группы, на которую было оказано исследуемое воздействие или объекты которой имели исследуемый фактор риска. Вторая строка содержит результаты так называемой «контрольной группы», хотя это не всегда действительно контрольная группа в строгом смысле этого термина. Как правило, это группа, где исследуемый фактор риска отсутствовал. Иначе говоря, первой должна быть группа, представляющая исследовательский интерес, т.е. та группа, объекты которой подвергались (или наоборот не подвергались, если нас интересует не наличие, а отсутствие воздействия) фактору риска или какому-то другому воздействию, влияние которого нам надо исследовать. Во второй строке должны быть результаты, полученные в той группе, с которой будет происходить сравнение эффекта. Аналогично, в первом столбце записывается, сколько раз интересующее нас событие или явление было зарегистрировано в первой и второй группах, во втором столбце – сколько раз оно отсутствовало, т.е. результаты, касающиеся интересующего нас события должны находиться в первом столбце. Схематично таблица сопряженности выглядит таким образом:

| Фактор риска | Исследуемый эффект (исход) |     | Всего |
|--------------|----------------------------|-----|-------|
|              | есть                       | нет |       |
| Есть         | a                          | b   | A     |
| Нет          | c                          | d   | B     |
| Всего        | C                          | D   | Q     |

Таблица 1. Схема таблицы сопряженности.

## 1. Абсолютный риск

### а) Вычисление AP:

В случае расчета AP изучаемого эффекта в группе экспонируемых (то есть подверженных воздействию фактора риска):

$$AP_э = \frac{a}{A} \quad (1)$$

В случае расчета AP изучаемого эффекта в группе неэкспонируемых (то есть не подверженных воздействию фактора риска):

$$AP_н = \frac{c}{B} \quad (2)$$

### б) Расчет стандартной ошибки AP ( $S_{AP}$ ):

$$S_{AP} = \sqrt{\frac{\hat{AD} \times (1 - \hat{AD})}{n}} \quad (3)$$

где:

n – объем экспонируемой или неэкспонируемой группы, то есть A или B.

### в) Расчет доверительного интервала AP ( $ДИ_{AP}$ ):

$$ДИ_{AP} = \hat{AD} \pm t \times S \quad (4)$$

где:

t – критическое значение для определенного уровня статистической значимости. Для 95% ДИ  $t=1,96$ , для 99% ДИ  $t=2,58$ ,

S – стандартная ошибка AP.

## 2. Атрибутивный риск

### а) Вычисление АТР:

$$A_{TP} = AP_9 - AP_H = \frac{a}{A} - \frac{c}{B} \quad (5)$$

б) Расчет объединенной оценки доли АТР ( $F_{ATP}$ ):

$$F = \frac{C}{Q} \quad (6)$$

в) Расчет стандартной ошибки АТР ( $S_{ATP}$ ):

$$S_{ATP} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left( \frac{1}{A} + \frac{1}{B} \right)} \quad (7)$$

г) Расчет доверительного интервала АТР ( $ДИ_{ATP}$ ):

$$ДИ_{ATP} = AmP \pm t \times S \quad (8)$$

где:

$t$  – критическое значение для определенного уровня статистической значимости. Для 95% ДИ  $t=1,96$ , для 99% ДИ  $t=2,58$ ,

$S$  – стандартная ошибка АТР.

### 3. Популяционный атрибутивный риск

а) Вычисление ПАР:

$$ПАР = AP_{II} - AP_H = \frac{C}{Q} - \frac{c}{B} \quad (9)$$

б) Расчет объединенной оценки доли АТР ( $F_{ATP}$ ):

$$F = \frac{C}{Q} \quad (10)$$

в) Расчет стандартной ошибки ПАР ( $S_{ПАР}$ ):

$$S_{ПАР} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left( \frac{1}{Q} + \frac{1}{B} \right)} \quad (11)$$

г) Расчет доверительного интервала ПАР ( $ДИ_{ПАР}$ ):

$$ДИ_{ПАР} = ПАР \pm t \times S \quad (12)$$

где:

$t$  – критическое значение для определенного уровня статистической значимости. Для 95% ДИ  $t=1,96$ , для 99% ДИ  $t=2,58$ ,

$S$  – стандартная ошибка ПАР.

#### 4. Относительный риск

1. Вычисление ОР:

$$ОР = AP_{\text{э}} / AP_{\text{н}} = (a/A) / (c/B) \quad (13)$$

2. Расчет стандартной ошибки ОР ( $S_{ОР}$ ):

$$S_{ОР} = \sqrt{\frac{1 - \hat{AD}_y}{\hat{a}} + \frac{1 - \hat{AD}_i}{\hat{n}}} \quad (14)$$

3. Расчет доверительного интервала ОР ( $ДИ_{ОР}$ ):

$$ДИ_{ОР} = \pm \text{Exp} \left( \ln \frac{AP_{\text{э}}}{AP_{\text{н}}} \times t \times S \right) \quad (15)$$

где:

$t$  – критическое значение для определенного уровня статистической значимости. Для 95% ДИ  $t=1,96$ , для 99% ДИ  $t=2,58$ ,

$S$  – стандартная ошибка ОР.

## 5. Отношение шансов

1. Вычисление ОШ:

$$\text{ОШ} = \frac{a \times d}{c \times b} \quad (16)$$

2. Расчет стандартной ошибки ОШ ( $S_{\text{ОШ}}$ ):

$$S_{\text{ОШ}} = \sqrt{\frac{A \times B}{Q \times (Q - 1)}} \quad (17)$$

3. Расчет доверительного интервала ОШ ( $\text{ДИ}_{\text{ОШ}}$ ):

$$\text{ДИ}_{\text{ОШ}} = \pm \text{Exp} \left( \ln \left[ \frac{(a + 0,5) \times (d + 0,5)}{(b + 0,5) \times (c + 0,5)} \right] \right) \times t \times S \quad (18)$$

где:

$t$  – критическое значение для определенного уровня статистической значимости. Для 95% ДИ  $t=1,96$ , для 99% ДИ  $t=2,58$ ,

$S$  – стандартная ошибка ОШ.

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ИНТЕРПРИТАЦИИ РИСКОВ НА ПРИМЕРЕ

Рассмотрим построение таблицы сопряженности распространения профессионального заболевания в зависимости от наличия/отсутствия воздействия профессионального фактора:

| Профессиональный фактор (вибрация) | Профессиональное заболевание (вибрационная болезнь) |          | Всего |
|------------------------------------|---|----------|-------|
|                                    | Больные   | Здоровые |       |
| Воздействует                       | 10  | 90       | 100   |
| Не воздействует                    | 15  | 285      | 300   |
| Всего                              | 25  | 375      | 400   |

Таблица 2. Абсолютные значения профессионального заболевания в исследуемой и контрольной группах.

Далее, собственно, следует расчет рисков. В дальнейших примерах расчет будет проводиться именно по этой таблице.

Для начала мы формируем рабочую гипотезу о том, что воздействие вибрации является риском развития вибрационной болезни.

Первое, с чего обычно анализируются подобные таблицы сопряженности, является расчет АР. Фактический смысл АР в нашем случае сводится к расчету частоты вибрационной болезни в группах подвергающихся и не подвергающихся воздействию вибрации. По формуле (1) находим частоту вибрационной болезни в экспонированной группе (подвергающейся воздействию вибрации):

$$AP_3 = a/A = 10/100 = 0,1 \text{ или } 10\%$$

То есть, в исследуемой экспонируемой выборке 0,1 ее часть или 10% болеют вибрационной болезнью. Аналогично, по формуле (2) рассчитываем частоту вибрационной болезни в неэкспонированной группе (не подвергавшейся воздействию вибрации):

$$AP_{\text{н}} = c/V = 15/300 = 0,05 \text{ или } 5\%$$

Мы получили так называемые точечные оценки относительных частот вибрационной болезни в группе риска и контрольной группе. Казалось бы, осталось их сравнить, и анализ закончен. Но не все так просто, поскольку мы имеем дело не с точными значениями этих частот, а с так называемыми точечными оценками, которые подвержены статистической ошибке, поэтому вполне вероятно, что в следующей выборке мы получим другие значения, поскольку рассчитываем эти частоты на основе не всей популяции, а лишь ее репрезентативной части, приблизительно отражающей свойства популяции. Поэтому, далее необходимо рассчитать стандартную ошибку полученных AP, т.е. статистическую ошибку каждой из частот, которая дает представление о точности оценки. По формуле (3) рассчитываем стандартную ошибку AP экспонируемой группы:

$$S_{AP_{\text{э}}} = \sqrt{\frac{AP \times (1 - AP)}{n}} = \sqrt{\frac{0,1 \times (1 - 0,1)}{100}} = 0,03 \text{ или } 3\%$$

По той же формуле рассчитываем стандартную ошибку AP неэкспонируемой группы:

$$S_{AP_{\text{н}}} = \sqrt{\frac{AP \times (1 - AP)}{n}} = \sqrt{\frac{0,05 \times (1 - 0,05)}{300}} \approx 0,013 \text{ или } 1,3\%$$

Поскольку полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, нам, конечно, хотелось бы узнать, насколько существенны могут быть



эти изменения, и вообще какие минимальные интервалы значений покрывают реальные точные значения искомым частот. То есть, какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью, скажем, 95%? Если учесть, что такой интервал называется в статистике 95% доверительным интервалом (95% ДИ), то задача превращается в нахождение 95% доверительных интервалов для доли больных вибрационной болезнью в группах с воздействием и отсутствием воздействия вибрации. С практической точки зрения 95% доверительный интервал означает, что 95% всех потенциальных выборок дадут значения частот, попадающих в полученные интервалы, и лишь в 5% случаев значения частот выйдут за найденные пределы, и эти 5% мы будем считать артефактами, не отражающими реалии исследуемой популяции. Чаще всего в исследованиях используется 95% или 99% ДИ, но могут применяться и другие ДИ. Расчет, например, 99% ДИ по сравнению с 95% ДИ повышает точность оценки, так как в полученный диапазон будут попадать уже не 95%, а 99% всех возможных значений.

Рассчитаем по формуле (4) 95% ДИ абсолютного риска экспонируемой группы:

$$\text{ДИ}_{AP_3} = AP \pm t \times S = 0,1 \pm 1,96 \times 0,03 \approx 0,1 \pm 0,059 \text{ или } 10\% \pm 5,9\%$$

То есть, 95% ДИ принимает минимальное значение 4,1% и максимальное 15,9% со средним ( $AP_3$ ) 10,0% и стандартной ошибкой 3,0%.

Таким образом, можно констатировать, что воздействие вибрации в исследуемой группе обуславливает  $10,0\% \pm 3,0\%$  заболеваемость вибрационной болезнью, при этом, 95% возможных значений заболеваемости попадает в интервал от 4,1% до 15,9%.

Аналогичным образом, по формуле (4) рассчитываем 95% ДИ абсолютного риска неэкспонируемой группы:

$$\text{ДИ}_{AP_H} = AP \pm t \times S = 0,05 \pm 1,96 \times 0,013 \approx 0,05 \pm 0,025 \text{ или } 5\% \pm 2,5\%$$

То есть, при отсутствии воздействия вибрации в контрольной группе заболеваемость вибрационной болезнью составляет  $5,0\% \pm 1,3\%$ , при этом, 95% возможных значений заболеваемости попадает в интервал от 2,5% до 7,5%.

Таким образом, мы получили абсолютные показатели заболеваемости в группах, находящихся и не находящихся под воздействием фактора риска. Интуитивно понятно, что заболеваемость вибрационной болезнью под воздействием вибрации увеличивается, однако встает вопрос: насколько существенный вклад вносит фактор риска в данное увеличение? Для этого рассчитывается  $AtP$ , который характеризует собой именно ту часть риска (долю) развития болезни, которая связана с данным фактором риска и объясняется им. Рассчитаем  $AtP$  по формуле (5):

$$AtP = AP_{\text{э}} - AP_{\text{н}} = 0,1 - 0,05 = 0,05 \text{ или } 5\%$$

То есть, в группе риска частота события составляет 10%, в контрольной группе – 5%, атрибутивный риск в этом случае равен 5%, то есть фактор риска увеличивает вероятность возникновения события на 5%.

Для расчета стандартной ошибки полученной разницы необходимо предварительно рассчитать объединенную оценку доли:  $F = C/Q = 25/400 \approx 0,062$ . Далее, определяем стандартную ошибку  $AtP$  по формуле (6):

$$S_{AtP} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left( \frac{1}{A} + \frac{1}{B} \right)} = \sqrt{0,062 \times (1 - 0,062) \times \left( \frac{1}{100} + \frac{1}{300} \right)} \approx 0,027 \text{ или } 2,7\%$$

По формуле (6) рассчитываем 95% ДИ атрибутивного риска:

$$ДИ_{AtP} = AmP \pm t \times S = 0,05 \pm 1,96 \times 0,027 \approx 0,05 \pm 0,053 \text{ или } 5\% \pm 5,3\%$$

Таким образом, воздействие вибрации обуславливает увеличение заболеваемости вибрационной болезнью на  $5,0\% \pm 2,7\%$ , при этом, 95% возможных (истинных) значений разности заболеваемости попадает в интервал

от -0,3% до 10,3%. Необходимо обратить внимание на нижний порог 95% ДИ, который принимает отрицательное значение. Что это означает фактически? Рассчитывая  $AtP$ , мы предполагаем, что вибрация является фактором, увеличивающим заболеваемость вибрационной болезнью, то есть разница между  $AP$  экспонируемых и  $AP$  неэкспонируемым должна быть больше 0. Полученная нами разница, то есть  $AtP$ , составляет 5%, однако 95% диапазон истинных значений (95% ДИ) прироста заболеваемости от воздействия вибрации включает в себя 0. Другими словами, одним из 95% возможных (истинных) значений  $AtP$  может являться 0, что свидетельствует об отсутствии различий заболеваемости экспонируемой и неэкспонируемой групп. Таким образом, нельзя говорить с 95% уверенностью, что имеются различия заболеваемости между экспонируемыми и неэкспонируемыми. Если бы, например 95% ДИ интервал составлял от 1% до 10%, то мы могли бы утверждать, что минимальным значением  $AtP$  является 1%, максимальным – 10%, следовательно, различия с 95% уверенностью составят не менее 1%. Кроме того, в полученный нами 95% ДИ попадают отрицательные значения, что свидетельствует о возможности превышения  $AtP$  неэкспонируемых по сравнению с  $AtP$  экспонированных, что прямо противоречит нашей теории об увеличении заболеваемости вибрационной болезнью от воздействия вибрации. Таким образом, возможные (истинные) значения, попадающие в наш 95% ДИ могут свидетельствовать о:

1.  $AP_э > AP_н$ , то есть, воздействие вибрации увеличивает риск вибрационной болезни;
2.  $AP_э = AP_н$ , то есть, воздействие вибрации не изменяет риск вибрационной болезни;
3.  $AP_э < AP_н$ , то есть, воздействие вибрации уменьшает риск вибрационной болезни.

Очевидно, что риски, рассчитанные по подобным данным, с подобными результатами не имеют доказательной силы. Справедливости ради, необходимо отметить, что шансы двух последних утверждений значительно меньше, чем шансы первого, поэтому, вполне возможно, что при увеличении объема

исследуемой и контрольной групп уменьшится стандартная ошибка и, соответственно, диапазон 95% ДИ, что приведет к «отсечению» значений, противоречащих нашей гипотезе. Все дело в том, что методология рискометрии основывается на статистических показателях (средняя, ошибка средней, ДИ), которые, в свою очередь, базируются на теории вероятности. ***Поэтому, рассчитывая те или иные риски, мы говорим не об абсолютной (точной) зависимости исхода от фактора, а о степени ВЕРОЯТНОСТИ данной зависимости.*** В свою очередь, зависимость исхода от воздействующего фактора может быть резко выраженной и в этом случае статистически достоверная ВЕРОЯТНОСТЬ подобной зависимости обнаруживается при достаточно небольших выборках. Если же зависимость исхода от воздействия фактора имеется, но слабо выражена, то для обнаружения статистически достоверной ее ВЕРОЯТНОСТИ необходимы большие по объему выборки, порой, даже в пределах популяции (например, все работающие в конкретной отрасли или население конкретного региона).

Аналогично рассмотренным особенностям анализа ДИ атрибутивного риска, необходимо рассмотрение ДИ всех рассчитываемых рисков. Например, в рассчитанных нами ранее  $AP_3$  и  $AP_n$  доверительные интервалы (4,1% и 15,9%, 2,5% и 7,5% соответственно) не включают в себя 0 или отрицательные значения и, поэтому, могут считаться статистически значимыми. Далее мы подробно разберем анализ ДИ отношений долей, то есть, ОР и ОШ.

Итак, с помощью АТР мы показали, что воздействие вибрации ведет к увеличению развития вибрационной болезни в среднем на 5% (хотя с точки зрения статистики это не доказано). С помощью ОР мы можем показать силу связи между воздействующим фактором риска и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается заболеваемость вибрационной болезнью от воздействия вибрации. Если заболеваемость вибрационной болезнью выше в экспонируемой группе, то отношение  $AP_3/AP_n$  будет больше 1, если ниже – то отношение  $AP_3/AP_n$  будет меньше 1, если же заболеваемость в двух группах одинаковая, то их соотношение будет равно 1. Таким образом, согласно нашей гипотезе, с

математической точки зрения, нам необходимо доказать, что отношение заболеваемости в двух группах больше 1.

По формуле (11) рассчитаем ОР:

$$OP = AP_3 / AP_n = 0,1 / 0,05 = 2$$

То есть, воздействие вибрации ведет к увеличению заболеваемости вибрационной болезнью в 2 раза. Однако, поскольку речь идет о расчетах, производимых на выборке, то необходимо показать статистическую значимость полученного результата. Рассчитываем по формуле (12) стандартную ошибку ОР:

$$S_{OP} = \sqrt{\frac{1 - AP_3}{a} + \frac{1 - AP_n}{c}} = \sqrt{\frac{1 - 0,1}{10} + \frac{1 - 0,05}{15}} \approx 0,39$$

По формуле (13) рассчитываем 95% ДИ относительного риска:

$$ДИ_{OP} = OP \pm \text{Exp}\left(\ln \frac{AP_3}{AP_n} \times t \times S\right) = OP \pm \text{Exp}\left(\ln \frac{0,1}{0,05} \times 1,96 \times 0,39\right) =$$

$$= OP \pm \text{Exp}(0,693 \times 1,96 \times 0,39) = OP \pm \text{Exp}0,530 = OP \pm 1,7$$

*Для нахождения натурального логарифма  $AP_3/AP_n$  можно воспользоваться таблицами логарифмов Брадиса или стандартным калькулятором Windows в инженерном режиме (клавиша «ln»). Для расчета антилогарифма (Exp) можно также воспользоваться таблицами антилогарифмов Брадиса или стандартным калькулятором Windows в инженерном режиме (отмечаете «Inv», после чего клавиша «ln»).*

Полученные значения ОР составляют  $2,0 \pm 0,39$  с 95% ДИ от 0,3 до 3,7. По аналогии с АТР, возможные (истинные) значения, попадающие в 95% ДИ могут свидетельствовать о:

1.  $OR > 1$ , то есть, воздействие вибрации увеличивает риск вибрационной болезни;

2.  $OR = 1$ , то есть, воздействие вибрации не изменяет риск вибрационной болезни;

3.  $OR < 1$ , то есть, воздействие вибрации уменьшает риск вибрационной болезни.

Таким образом, значения 95% ДИ свидетельствуют о возможной несостоятельности нашей гипотезы о влиянии вибрации на заболеваемость вибрационной болезнью.

Следует отметить, что вышеизложенными методами риск (в первую очередь ОР) можно оценить в следующих двух случаях:

1. Если имеется репрезентативная выборка из общей популяции, которая затем подразделяется на больных и здоровых, а те, в свою очередь, делятся на подверженных действию исследуемого фактора и на не подверженных;

2. Если изначально были составлены две группы - одна из популяции, находящейся под воздействием фактора риска, а другая - из популяции, свободной от действия этого фактора.

Однако, достаточно часто встречается ситуация, когда отмечается низкий уровень заболеваемости, в результате чего для получения достоверной оценки требуются очень большие выборки, что часто бывает невозможно по техническим причинам или из-за высокой стоимости эксперимента такого объема. Ориентировочно число заболевших в исследуемых выборках должно быть порядка 20.

Если в исследовании сравнивают группу, состоящую из больных, с группой здоровых (так называемые «case-control»), соотношение численности этих групп (обычно 1:1) не соответствует соотношению больных и здоровых в популяции, и поэтому использование относительных показателей

неправомерно. В подобных случаях используют не ОР, а ОШ. Этот показатель так же, как и ОР, принимает значения от 0 до бесконечности и равен 1 только при отсутствии эффекта.

Следует отметить, что показатель ОШ вообще не зависит от способа, каким пользуется исследователь при составлении сравниваемых групп. Можно первоначально составлять выборки из популяции больных и здоровых и затем подразделять их на тех, кто был подвержен исследуемому воздействию и кто не был. Можно первоначально исследовать группы, подверженные и не подверженные действию фактора, и среди них определять пропорции больных и здоровых. Значение показателя при этом не меняется. Кроме того, значение показателя не зависит ни от общего объема эксперимента, ни от размера каждой из сравниваемых групп.

Разберем определение ОШ на нашем примере, предположив, что число больных вибрационной болезнью в экспонируемой и неэкспонируемой группах не отражает действительную ситуацию в популяции.

По формуле (14) определяем величину ОШ:

$$ОШ = \frac{a \times d}{c \times b} = \frac{10 \times 285}{15 \times 90} \approx 2,1$$

По формуле (15) определяем величину стандартной ошибки ОШ:

$$S_{ОШ} = \sqrt{\frac{A \times B}{Q \times (Q - 1)}} = \sqrt{\frac{100 \times 300}{400 \times (400 - 1)}} \approx 0,43$$

По формуле (16) вычисляем 95% ДИ отношения шансов:

$$\begin{aligned} ДИ_{ОШ} &= \pm \text{Exp}(\ln \left[ \frac{(a + 0,5) \times (d + 0,5)}{(b + 0,5) \times (c + 0,5)} \right] \times t \times S) = \\ &= \pm \text{Exp}(\ln \left[ \frac{(10 + 0,5) \times (285 + 0,5)}{(90 + 0,5) \times (15 + 0,5)} \right] \times 1,96 \times 0,43) = \pm \text{Exp}(0,76 \times 1,96 \times 0,43) \approx \pm 1,9 \end{aligned}$$

Таким образом, значение ОШ составляет  $2,1 \pm 0,43$  с 95% ДИ от 0,2 до 4,0, что может свидетельствовать о:

1.  $ОШ > 1$ , то есть, воздействие вибрации увеличивает риск вибрационной болезни;

2.  $ОШ = 1$ , то есть, воздействие вибрации не изменяет риск вибрационной болезни;

3.  $ОШ < 1$ , то есть, воздействие вибрации уменьшает риск вибрационной болезни.

Следовательно, согласно законам статистики, мы не можем утверждать, что воздействие вибрации является риском увеличения заболеваемости вибрационной болезни. Следует заметить, что и АТР, и ОР, и ОШ свидетельствуют о невозможности принятия нашей первоначальной гипотезы.

Наконец, рассмотрим на примере вибрационной болезни определение ПАР.

По формуле (8) вычисляем значение ПАР:

$$ПАР = АР_{п} - АР_{н} = C/Q - c/B = 25/400 - 15/300 = 0,01 \text{ или } 1\%$$

То есть, воздействие вибрации (включая как подвергающихся, так и не подвергающихся вибрации) приводит к увеличению заболеваемости по всей популяции на 1%.

Для расчета стандартной ошибки полученной разницы необходимо предварительно рассчитать объединенную оценку доли:

$$F = (C+c)/(Q+B) = (25+15)/(400+300) = 0,06$$

По формуле (9) высчитываем среднюю ошибку ПАР:

$$S_{ПАР} = \sqrt{F \times (1-F) \times \left(\frac{1}{Q} + \frac{1}{B}\right)} = \sqrt{0,06 \times (1-0,06) \times \left(\frac{1}{400} + \frac{1}{300}\right)} = 0,02 \text{ или } 2\%$$

По формуле (10) рассчитываем 95% ДИ ПАР:



$$ДИ_{ПАР} = ПАР \pm t \times S = 0,01 \pm 1,96 \times 0,02 \approx 0,01 \pm 0,04 \text{ или } 1\% \pm 4\%$$

Таким образом, воздействие вибрации увеличивает заболеваемость в популяции на  $1\% \pm 2\%$ , при 95% ДИ от -3% до 5%. Обращает на себя внимание отрицательное значение нижней границы 95% ДИ, что по аналогии с АТР означает недостоверность ПАР в данном случае. Кроме того, подтверждением недостоверности ПАР является высокое значение стандартной ошибки, в 2 раза превышающее среднее значение и, таким образом, включающее в свой диапазон отрицательные значения и 0.

Разберем еще один показатель, являющимся производным от АТР и достаточно часто встречающимся в медико-биологических исследованиях. В зависимости от особенностей изучаемых факторов и постановки самого исследования, данный показатель называется индекс потенциального вреда (ИПВ) или число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ). Если воздействующий фактор предположительно вызывает негативные изменения в состоянии здоровья (например, воздействие вибрации ведет к увеличению заболеваемости вибрационной болезнью, курение является фактором риска рака легкого), то речь идет о ИПВ. Если же воздействующий фактор улучшает состояние здоровья (например, новый вид лечения снижает количество рецидивов, введение профилактических мероприятий снижает заболеваемость), имеют в виду ЧБНЛ. Оба показателя представляют собой отношение 1 к АТР, т.е.,  $ИПВ(ЧБНЛ) = 1/АТР$ .

ИПВ вибрации в вышерассмотренном примере составляет:

$$ИПВ = 1/АТР = 1/0,05 = 20$$

То есть, под воздействием вибрации у каждого двадцатого экспонируемого лица развивается вибрационная болезнь, дополнительно к фоновому уровню заболеваемости вибрационной болезнью.

Рассмотрим пример с определением ЧБНЛ:

| Вид лечение | Наличие рецидивов | Всего |
|-------------|-------------------|-------|
|-------------|-------------------|-------|

|                   | есть | нет |     |
|-------------------|------|-----|-----|
| Экспериментальное | 13   | 100 | 113 |
| Стандартное       | 48   | 150 | 198 |
| Всего             | 61   | 250 | 311 |

Таблица 3. Абсолютные значения рецидивов заболевания в исследуемой и контрольной группах.

По данным таблицы  $A_{TP}$ , его стандартная ошибка и 95% ДИ составляют:

$$A_{TP} = AP_э - AP_н = a/A - c/B = 13/113 - 48/198 = 0,11 - 0,24 = -0,13 \text{ или } -13\%.$$

$$F = C/Q = 61/311 = 0,20$$

$$S = S_{A_{TP}} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left( \frac{1}{A} + \frac{1}{B} \right)} = \sqrt{0,20 \times (1 - 0,20) \times \left( \frac{1}{113} + \frac{1}{198} \right)} = 0,05 \text{ или } 5\%$$

$$ДИ_{A_{TP}} = AmP \pm t \times S = -0,13 \pm 1,96 \times 0,05 \approx -0,13 \pm 0,10 \text{ или } -13\% \pm 10\%$$

То есть, экспериментальное лечение по сравнению со стандартным снижает возможность рецидива на  $13\% \pm 5\%$ , при 95% ДИ от 3% до 23%.

Вычисляем ЧБНЛ:

$$ЧБНЛ = 1/A_{TP} = 1/-0,13 = -7,7$$

Таким образом, для предупреждения рецидивов у одного больного необходимо пролечить новым методом лечения по сравнению со стандартным в среднем 7,7 человек.

## ИСПОЛЬЗУЕМАЯ И РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину/ В.В. Власов. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
2. Кобринский Б.А. Принципы математико-статистического анализа данных медико-биологических исследований // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-1996.-№4.-С.60-64.
3. Подольная М.А., Кобринский Б.А. Показатели и методика расчета эпидемиологических характеристик риска // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2000. - №6. - С. 52-54.
4. Методические разработки семинарских занятий по курсу санитарная статистика –Москва-Кемерово: изд-во КемГМА, 2000.- 112 с.
5. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.-144 с.
6. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины/ Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
7. Лакин, Г.Ф. Биометрия: учебное пособие для биол. спец. вузов – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
8. Шиган, Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. – М.: Медицина, 1986. – 208 с.
9. Методические разработки семинарских занятий по курсу санитарная статистика. Под ред. Г.Н. Царик, А.Д. Ткачева. – Кемерово, 1992. – 108 с.

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Назначение и область применения ..... | 3 |
|---------------------------------------|---|

|   |    |
|---|----|
| Введение .....  | 4  |
| Основные термины .....  | 7  |
| Формулы определения рисков .....  | 10 |
| Методологические особенности определения и<br>интерпретации рисков на примере ..... | 15 |
| Используемая и рекомендуемая литература .....                                       | 27 |