

Лекція з біостатистики для студентів 4 курсу медичного факультету

**Клінічна епідеміологія. Сучасні  
принципи та правила проведення  
клінічних досліджень. Принципи  
рандомізації та стратифікації в  
медичних дослідженнях.**

Складач: д.мед.н. Децик Орина Зенонівна

---

# План лекції:

- Методи стандартизації.
  - Кореляційний аналіз.
  - Регресійний аналіз.
  - Дисперсійний аналіз.
  - Множинний кореляційно-регресійний аналіз.
  - Клінічна епідеміологія. Основні терміни і поняття.
  - Дизайн клінічних досліджень, їх види.
-

# Метод стандартизації

- це метод виключення (елімінації) впливу неоднорідності складу груп на результати їх порівняння шляхом розрахунку умовних стандартизованих показників;
- використовується для порівняння даних, представлених в показниках інтенсивності, і перевірки гіпотез про вплив неоднорідності складу порівнюваних груп (за віком, статтю і іншими чинниками) на результат (захворюваність, смертність тощо) шляхом стандартизації структури цих груп.

---

# Показник інтенсивності (частоти, поширеності, розповсюдженості)

$$PI = \frac{\text{явище}}{\text{середовище}} \times 100 (1000, 10000, 100000)$$

## Способи обчислення стандартизованих показників:

- **прямий** (при наявності повної інформації),
  - **опосередкований** (нема інформації про погруповий розподіл результату)
  - **зворотній** (нема інформації про структуру порівнюваних груп)
-

---

# Прямий метод стандартизації.

I етап: обчислення показників інтенсивності.

**1.1. Обчислення та порівняння загальних (грубих) показників у порівнюваних групах .**

***Наприклад:* частота хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ) за даними медичних оглядів двох вибірок склала 15,0 % серед сільських мешканців і 12,2 %- серед міських.**

---

# Прямий метод стандартизації.

## I етап: обчислення показників інтенсивності.

### 1.2. Висування гіпотез:

- **Нульова гіпотеза** – різниця частоти ХОБ серед міських і сільських мешканців не залежить від вікової структури населення (чи іншого чинника).
- **Альтернативна гіпотеза** – різниця частоти ХОБ викликана впливом неоднорідної вікової структури населення (сільське населення старше).

### 1.3. Формулювання завдання для перевірки гіпотез: Якби не було впливу чинника, чи зберігся би результат?

# Прямий метод стандартизації.

I етап: обчислення показників інтенсивності.

## 1.4. Розрахунок спеціальних (часткових) показників інтенсивності (в нашому прикладі, по вікових групах)

*Таблиця 1. Показники частоти ХОБ*

Вікові групи	місто			село		
	Число оглянутих	Кількість хворих	Частота ХОБ, %	Число оглянутих	Кількість хворих	Частота ХОБ, %
0-14	200	15	7,50	100	5	5,00
15-49	400	45	11,25	200	25	12,50
50 і старші	300	50	16,67	500	90	18,00
Разом	900	110	12,22	800	120	15,00

# Прямий метод стандартизації.

## II етап: вибір і обчислення стандарту.

### 2.1. Вибір стандарту.

**Стандарт** – це зразок, еталон, модель, прийняті за вихідні, для порівняння з ними інших подібних об'єктів.

В якості **стандарту популяції** (середовища, що продукує явище) можна приймати структуру:

- суми порівнюваних вибірок,
- однієї із порівнюваних груп,
- іншу стандартну популяцію (відповідний склад населення України, області і т.п.).



# Прямий метод стандартизації.

## II етап: вибір і обчислення стандарту.

### 2.2. Обчислення стандарту (Варіант 1):

*Таблиця 2. Обчислення стандартної вибірки  
(стандарт – сума порівнюваних груп)*

Вікові групи	Число оглянутих		Сума оглянутих	Стандарт, %
	місто	село		
0-14	200	100	300	17,65
15-49	400	200	600	35,29
50 і старші	300	500	800	47,06
Разом	900	800	1700	100,00

Приклад обчислення: 1700 – 100 %

300 – x

# Прямий метод стандартизації.

## II етап: вибір і обчислення стандарту.

### 2.2. Обчислення стандарту (Варіант 2):

*Таблиця 2. Обчислення стандартної вибірки  
(стандарт – одна із порівнюваних груп)*

Вікові групи	Число оглянутих міських мешканців	Стандарт, %
0-14	200	22,22
15-49	400	44,45
50 і старші	300	33,33
Разом	900	100,00

Приклад обчислення: 900 – 100 %

200 – x

---

Прямий метод стандартизації.

III етап: обчислення стандартизованих показників.

**3.1. Обчислення очікуваної чисельності результату (в нашому прикладі, хворих) в окремих категоріях (в нашому прикладі, вікових групах) стандартної популяції ( $s_i$ ):**

$$e_{ij} = \frac{O_{ij} \times S_i}{100}$$

**3.2. Отримання стандартизованих показників:  $S_j = \sum e_{ij}$**

---

## Прямий метод стандартизації.

### III етап: обчислення стандартизованих показників.

**Таблиця 3. Обчислення стандартизованих показників**

Вікові групи	Показники інтенсивності (частота ХОБ), %		Стандарт, %	Очікуване число захворювань в стандарті	
	місто	село		місто	село
0-14	7,50	5,00	17,65	1,32	0,88
15-49	11,25	12,50	35,29	3,97	4,41
50 і старші	16,67	18,00	47,06	7,84	8,47
Разом	12,22	15,00	100,00	13,13	13,76

**Приклад**             $7,50 - 100,00$      $5,00 - 100,00$      $СПг = 1,32+3,97+7,84 = 13,13$   
**обчислення:**         $x - 17,65$              $x - 17,65$              $СПс = 0,88+4,41+8,47 = 13,76$   
                               $x = 1,32$                  $x = 0,88$

# Прямий метод стандартизації.

## IV етап: аналіз і висновки.

**4.1. Аналіз співвідношення між грубими загальними показниками порівнюваних груп до стандартизації**

***В нашому прикладі:  $12,22 < 15,00$ . Частота ХОБ серед сільського населення вища, ніж серед міського -  $15,00\%$  проти  $12,22\%$ .***

**4.2. Аналіз співвідношення між стандартизованими показниками і відповідь на запитання: чи змінився результат за умови відсутності (елімінації) впливу чинника.**

***В нашому прикладі  $13,13 \approx 13,76$ . Якби вікова структура порівнюваних груп була однаковою, то частота ХОБ також була б однаковою.***

**Варіант 2 (стандарт – структура міського населення):**  
***Якби вікова структура сільського населення була такою ж, як і міського, то й частота ХОБ серед них також була б однаковою.***

## Прямий метод стандартизації.

### IV етап: аналіз і висновки.

**4.3. Підтверджують нульову гіпотезу, якщо співвідношення між показниками у порівнюваних групах до і після стандартизації залишилось без змін.**

***В нашому прикладі нульова гіпотеза відкидається.***

**4.4. Підтверджують альтернативну гіпотезу, якщо після стандартизації співвідношення між показниками (захворюваності) змінилось (наприклад, до стандартизації було  $<$ , а після стало  $\approx$  або  $>$ ).**

***В нашому прикладі приймається альтернативна гіпотеза. На різницю частоти ХОБ серед сільських і міських мешканців вплинула неоднакова вікова структура. Захворюваність на ХОБ залежить від віку.***

# Кореляційний аналіз

- сукупність методик, що дозволяє встановити наявність, напрямок і силу взаємозв'язку між явищами.

## Методи кореляційного аналізу:

### Метод парної кореляції Пірсона

(параметричний,  
для кількісних даних)

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times \sum d_y^2}}$$

№	x	y	d <sub>x</sub>	d <sub>y</sub>	d <sub>x</sub> d <sub>y</sub>	d <sup>2</sup> <sub>x</sub>	d <sup>2</sup> <sub>y</sub>
1	22	56	-1	-10	10	1	100
2	22	57	-1	-9	9	1	81
3	21	59	-2	-7	14	4	49
4	24	60	1	-6	-6	1	36
5	23	63	0	-3	0	0	9
6	23	65	0	-1	0	0	1
7	24	67	1	1	1	1	1
8	23	72	0	6	0	0	36
9	24	79	1	13	13	1	169
10	24	82	1	16	16	1	256
M=	23,0	66,0		Σ=	57,0	10,0	738,0

де:  $r_{xy}$  – коефіцієнт парної кореляції,

$d_x$  – відхилення кожної варіанти незалежної (факторіальної) ознаки від середньої арифметичної ( $d_x = x_i - M_x$ ),

$d_y$  – відхилення кожної варіанти залежної (результативної) ознаки від середньої арифметичної ( $d_y = y_i - M_y$ ).

# Методи кореляційного аналізу:

## **Метод рангової кореляції Спірмена**

**(непараметричний, для всіх типів даних)**

$$\rho = 1 - \frac{6 \times \sum d^2}{n \times (n^2 - 1)}$$

де  $\rho$  – коефіцієнт рангової кореляції,

$d$  – різниця між ранговими порядковими номерами значень  $x_i$  і  $y_i$ ,

$n$  – кількість пар спостережень.



## Метод рангової кореляції Спірмена: приклад

Вміст фтору у воді (мг/л)	Частота флюорозу	Ранговий номер		Різниця рангів	Квадрат різниці рангів
		x'	y'		
х	у	x'	y'	d	d <sup>2</sup>
Низький 0,5	0,0	1	1	0	0
Нормальний 1,0	3,0	2	2	0	0
Допустимий 1,5	15,0	3	3	0	0
Підвищений 3,5	98,0	4	4,5	-0,5	0,25
Недопустимий 5,0	98,0	5	4,5	0,5	0,25
Небезпечний 7,0	102,1	6	6	0	0

$$\Sigma d^2 = 0,5$$

---

## Алгоритм оцінки коефіцієнта кореляції:

### **1. Аналіз напрямку зв'язку:**

**«плюс»** - прямий (із зростанням фактора результат також зростає, і навпаки),

**«мінус»** - зворотній (із зростанням фактора результат зменшується, і навпаки).

### **2. Аналіз сили зв'язку:**

**0** – відсутній,

**від 0,3 до 0,7** – середньої сили,

**1,0** – функціональний.

### **3. Оцінка достовірності коефіцієнта кореляції:**

---

# Алгоритм оцінки коефіцієнта кореляції:

## 3.1. Розрахунок похибки коефіцієнта:

*парної кореляції*

$$m_r = \pm \sqrt{\frac{1 - r_{xy}^2}{n - 2}}$$

*рангової кореляції*

$$m_\rho = \pm \sqrt{\frac{1 - \rho^2}{n - 2}}$$

## 3.2. Визначення критерію достовірності t для коефіцієнта:

*парної кореляції*

$$t = \left| \frac{r_{xy}}{m_r} \right|$$

*рангової кореляції*

$$t = \left| \frac{\rho}{m_\rho} \right|$$

## 3.3. Співставлення отриманого критерію із табличним (для числа ступенів свободи $k = n - 2$ ).

# Регресійний аналіз

проводиться як продовження кореляційного аналізу із метою визначення типу (функції) залежності між ознаками, вираженого математичним рівнянням:

$$y = f(x)$$

Це дає можливість встановити на скільки зміниться значення  $y$  при зміні значення  $x$  на одиницю і прогнозувати (моделювати) результат ( $y$ ) в залежності від рівня чинника ( $x$ ).

*Рівняння лінійної парної регресії:  $y = a + bx$*

*Рівняння множинної регресії:*

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n$$

# Дисперсійний аналіз

(ANOVA – the Analysis of Variance) – дає можливість вивчити поєднаний вплив декількох факторів на кінцевий результат, встановити вагомість впливу кожного чинника (в %) і порівняти дію окремих факторів.

$$SS_T = SS_{Res} + SS_{Regr}$$

де  $SS_T$  – загальна,  $SS_{Regr}$  – факторіальна,  $SS_{Res}$  – залишкова дисперсія.

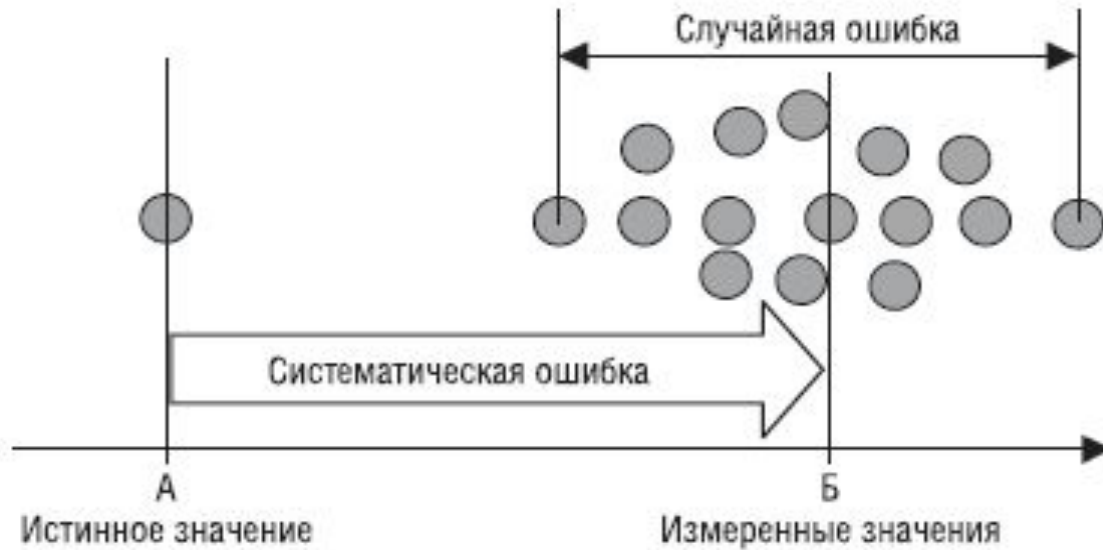
Знайшовши співвідношення:  $R^2 = SS_{Regr} / SS_T$ , встановлюємо частку впливу розглянутого чинника  $x$  на результат  $y$ .

Наприклад,  $R^2 = 0,65$  означає, що 65 % загальної дисперсії пояснюється регресійною моделлю  $y = f(x)$ , а решта 35 % є наслідком впливу інших (випадкових) факторів.

## Види похибок в епідеміологічних дослідженнях:

- **випадкові похибки** спостережень як наслідки випадкової варіації, відхилення результатів окремого спостереження у вибірці від істинного значення у популяції (генеральній сукупності).
- **систематичні похибки** (зміщення, bias) - не випадкові, однонаправлені відхилення результатів від істинних значень як результат неправильного дизайну досліджень.

## Види похибок в епідеміологічних дослідженнях:



<i>Вид похибок:</i>	<i>Методи врахування і корекції:</i>
<i>Випадкові</i>	Статистика достовірності ( $p < \dots$ )
<i>Систематичні</i>	Клінічна епідеміологія Доказова медицина (evidence based medicine, EBM)

# Джерела систематичних похибок:

- **похибки відбору:** порівнювані групи відрізняються не тільки за досліджуваною ознакою, але й за іншими, що впливають на прогноз наслідків (наприклад, нерівномірність груп за віком, статтю, станом здоров'я);
- **похибки проведення дослідження:** застосування різних методів вимірювання у порівнюваних групах, та вплив інших факторів чи іншого, крім досліджуваного, методу лікування на результат;
- **похибки відсіву:** частина хворих вибуває чи виключається із дослідження;
- **похибки виявлення наслідків:** бажання дослідника отримати певні результати, публікація тільки позитивних результатів.



---

## Клінічна епідеміологія

розробляє наукові основи лікарської практики - перелік правил для прийняття клінічних рішень.

**Головне правило:** кожне клінічне рішення повинно базуватись на строго доказаних наукових фактах (ЕВМ).

## Доказова медицина

дозволяє відділити достовірні дослідження від недостовірних (з імовірністю систематичних похибок).

## Клінічні випробування (clinical trials)

спеціальний вид проспективних когортних досліджень, умови проведення яких (відбір груп втручання, організація спостереження та оцінка наслідків) забезпечують усунення систематичних похибок (Флетчер Р. і ін, 1998) .

---

---

# Особливості клінічних випробувань

- об'єктами випробувань є виключно люди;
  - необхідність строгого дотримання етико-правових норм (інформована згода учасника, заборона певних видів експериментів);
  - вимога достовірності (виключення систематичних похибок через відповідний дизайн досліджень).
-

---

# Основні методи усунення систематичних похибок («Золотий стандарт» клінічних випробувань):

- випадковий сліпий відбір досліджуваних в групі спостереження (сліпа рандомізація і стратифікація);
  - достатня величина вибірки;
  - сліпий контроль результатів (в ідеалі потрійний).
-

# Основні методи усунення систематичних похибок:

- **Рандомізація** – метод випадкового віднесення хворого до тієї чи іншої досліджуваної групи.
- **Стратифікація** – розділення спостережень по підгрупах із однаковим прогнозом наслідків (найчастіше за віком і статтю, станом здоров'я).
- **Стратифікована рандомізація** – спосіб формування вибірки, при якому спочатку пацієнтів розподіляють по підгрупах з однаковим прогнозом, а потім рандомізують їх окремо в кожній підгрупі.
- **Стандартизація** – математичне коригування розходжень за факторами, що впливають на результат, таким чином, щоб зрівняти групи за вихідним ризиком. Стратифікацію проводять на етапі планування дослідження, а стандартизацію – на етапі аналізу даних.

# Основні методи усунення систематичних похибок:

- **Сліпий метод** (замасковане втручання) – на відміну від відкритих досліджень передбачає збереження в таємниці від учасників (1), медичного персоналу (2) і осіб, що здійснюють збір даних або оцінку клінічних результатів (3).
- **Метааналіз** – статистичний аналіз об'єднаних результатів декількох клінічних досліджень одного і того ж самого методу лікування, що забезпечує більшу статистичну потужність і точність за рахунок збільшення розміру вибірки.
- **Систематичний огляд** – це належним чином оформлені сукупні результати всіх досліджень, пов'язаних із певною медичною проблемою (наприклад, лікування певного захворювання або його профілактика).

Значна частина систематичних оглядів публікується в реєстрі Кокранівського співробітництва, створеного в Оксфорді 1992 року (<http://www.cochrane.org>).



**Дякую за увагу!**

