Сеченовский Университет
наук о жизни

Институт лидерства и управления здравоохранением

Разработка дизайна исследования. Особенности количественных и качественных исследований

Игнатьева Виктория Игоревна, к.м.н.
Высшая школа управления здравоохранением
Института лидерства и управления здравоохранением
Сеченовского Университета

02.11.2023

Валидность и исследований

- **Валидность** (достоверность, validity) исследования – степень в которой выводы, сделанные в исследовании, соответствуют действительности (насколько точно в исследовании измерили то, что собирались измерять)
  - Внутренняя валидность – насколько дизайн, проведение и анализ данных обеспечивают точность получаемых результатов (насколько достоверен полученный ответ на вопрос исследования)
  - Внешняя валидность – возможность распространять полученные результаты на всю совокупность
- **Надежность** (reliability, consistency – состоятельность) – насколько результаты стабильны и воспроизводимы при повторении опыта
- Надежность и валидность тесно связаны, но не взаимозаменяемы. Если отсутствует надежность, то оценка валидности нерелевантна. Если доказана надежность результатов исследования, то это необязательно указывает на их валидность.
- *Пример – часы, отстающие на 30 минут*

Выборочный метод

- Цель – получение характеристик изучаемой совокупности (генеральная совокупность) по обследованной её части (выборочной совокупности, выборке), сформированной на основе случайного отбора согласно критериям включения/невключения/исключения из наблюдения
- При минимальной численности обследуемых единиц исследование проводится в более короткие сроки и с минимальными затратами труда и денежных средств, что повышает оперативность статистической информации, уменьшает ошибки регистрации
- Состав выборочной совокупности может в той или иной мере отличаться от состава генеральной совокупности в силу вариативности признаков - ограничение выборки

Классификация количественных исследований

- ОБСЕРВАЦИОННЫЕ
  - Описательные
  - Аналитические
    - Одномоментные (кросс-секционные)
    - Лонгитудинальные (когортные)
    - Случай-контроль
    - Экологические
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
  - Клинические испытания
  - Программные испытания

Серия наблюдений или серия случаев

- **Клиническая серия случаев** - набор случаев заболевания из практики одного или нескольких врачей
- Может быть использовано для:
  - Изучения симптомов, течения, естественной прогрессии заболевания
  - Разработки более точного определения клинического случая заболевания
  - Обучения клиницистов признакам и симптомам заболевания
  - Аудита клинического подразделения или медицинского учреждения
- Разновидность клинической серии случаев - Регистр Заболеваний (напр. Онкологический регистр учреждения здравоохранения)
- **Популяционная серия случаев** - все случаи заболевания, которые возникают на определенной географической или административной территории, для которой известны параметры общей популяции (популяционный регистр)
- Обычно популяционная серия случаев ведется для административных и юридических целей, а также с целью мониторинга

Достоинства и недостатки серии случаев

- **Достоинства:**
  - Национальная картина по заболеваемости, возможность проводить международные сравнения (популяционные серии случаев)
  - Паттерны заболеваемости и смертности можно связать с социальными и экономическими аспектами в стране, окружающей средой, развитием медицинской помощи, профилактики, диагностики и т.п.
  - Генерация предположения для последующего тестирования с помощью более сложных дизайнов исследования
- **Недостатки:**
  - Низкий доказательный уровень в оценке причин изменения заболеваемости и смертности
  - Невозможность оценить взаимосвязь между развитием заболевания и воздействующими факторами
  - Невозможность доказательно оценить эффективность проводимого лечения, профилактики

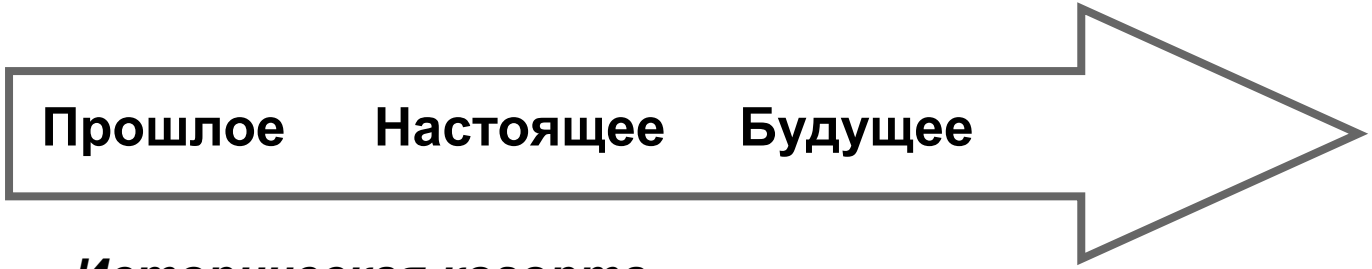
Применение результатов обсервационных описательных исследований

- Генерация гипотез для будущего изучения аналитическими/ экспериментальными методами
- Мониторинг ситуации
- Оценка тенденций в изменении здоровья в определенных группах населения, сравнение с другими группами (географические, демографические, социально-экономические, профессиональные…)
- Обеспечение обоснованной базы для планирования, предоставления и оценки медицинских услуг

Аналитические исследования

- Направлены на тестирование гипотезы, определение ассоциации, нахождения причинно-следственной связи
  - Почему заболевание чаще возникает именно у данной группы людей?
  - Есть взаимосвязь между избыточным потреблением кофе и раком поджелудочной железы?
  - Влияет ли употребление цинка в пищевых добавках на снижение заболеваемости инфекционными заболеваниями?
  - Каков риск развития туннельного синдрома у программистов?

Историческое и простое когортное исследования



Историческая когорта

Создана выборка → Наблюдение

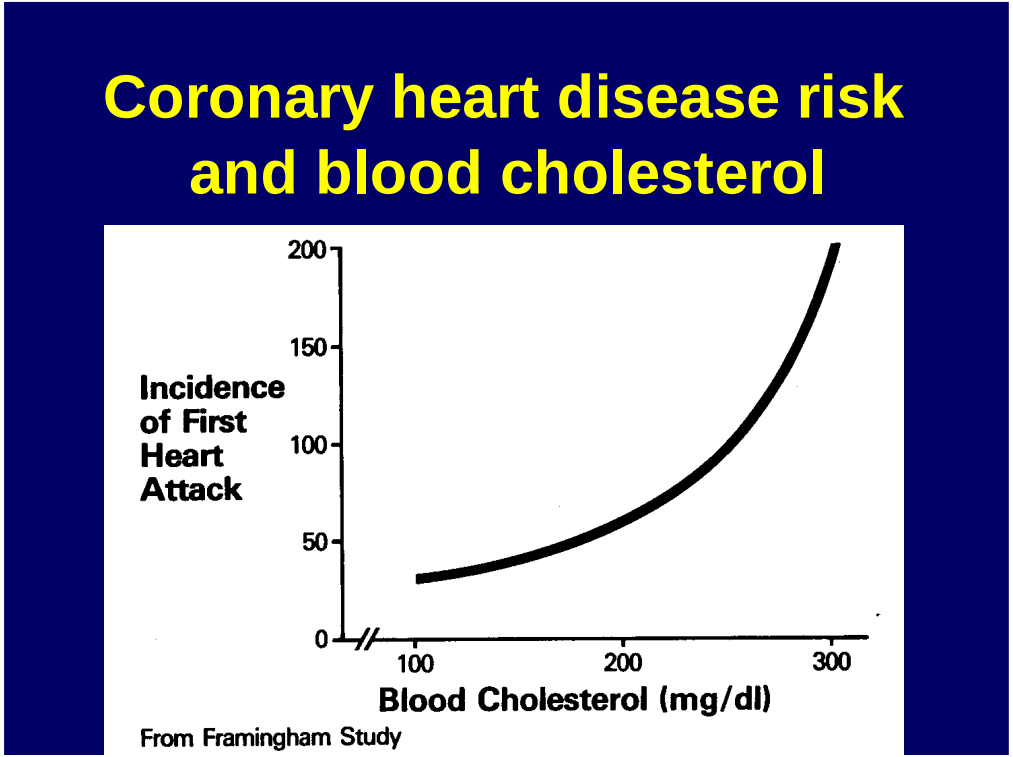
● настоящее время

Простая когорта

Создана выборка → Наблюдение

Проспективное исследование

- Хорошо приспособлено для изучения редких воздействующих факторов
- Может легко изучать множественные исходы
- Дает прямую оценку риска возникновения исхода среди подвергнутых и неподвергнутых воздействию фактора лиц
- Высокий уровень доказательности



Исторический проспективный дизайн

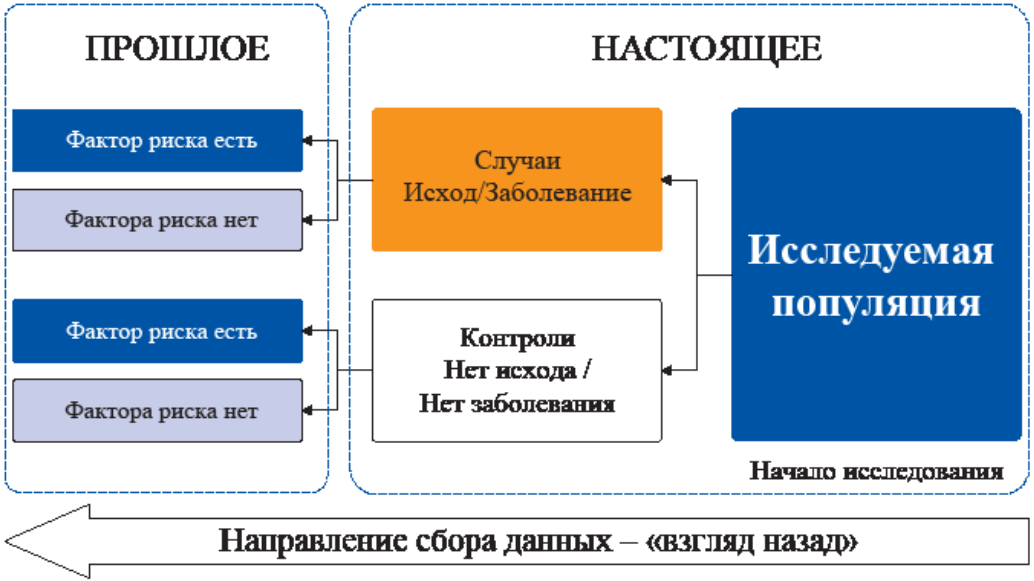
- Используется для уникальных воздействующих факторов
  - Террористическая атака 11 сентября и частота острых психозов
  - Рак щитовидной железы и Чернобыльская катастрофа
  - Дефолт 1998 года и частота самоубийств
- Источники информации о воздействующих факторах: медицинская документация, военно-медицинская документация, страховые компании, регистры
- Трудно получить информацию о других факторах
- Трудно составить полный список тех у кого развилось заболевание

Пример исторического когортного исследования

Лечение больных туберкулезом рентгеновским облучением и рак легких в Англии

Случай-контроль

- Изучение редких исходов, но проблематично для редких факторов
- Изучение множественных факторов воздействия, влияющих на исход, но не подходит для множественных исходов
- Большой временной интервал между воздействием и исходом, но величина этого интервала зачастую неясна
- Невозможно оценить абсолютный риск развития заболевания
- Уязвимо для информационных ошибок



Одномоментное исследование

- Исследует случайную выборку динамичной популяции
- Описание характеристик популяции
- Генерация новых гипотез
- Данные о распространенности исхода
- **Не доказывает причинно-следственную связь!**
- Не эффективно для изучения редких исходов или исходов с коротким периодом существования
- Повторные одномоментные исследования эффективны для определения вклада здравоохранения
- Относительно недорогое и быстрое для проведения

Экспериментальные исследования

- Исследователь контролирует интенсивность фактора воздействия
- Наиболее доказательные в сравнении с обсервационными исследованиями при тестировании гипотезы об этиологии заболевания или при тестировании эффективности воздействия (профилактика, фармакология)
- По этическим причинам возможности проведения некоторых экспериментов ограничены
- **Стандарт:** Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование

Доказательство наличия причинно-следственной связи

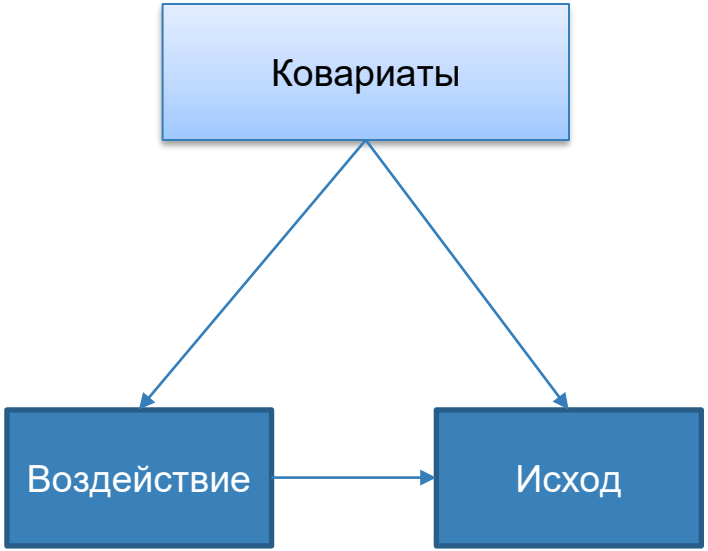
- Нет единого критерия, который позволил бы доказать наличие причинно-следственной связи
- Золотым стандартом метода исследования является эксперимент, но далеко не всегда его можно провести
- Наличие причинно-следственной связи является выводом, базирующимся на преобладании достоверных данных, поддерживающих эту гипотезу
- Выработан набор критериев для оценки наличия причинно-следственной связи, но
  - Их выполнение является основанием для подтверждения гипотезы наличия причинно-следственной связи
  - Не соответствие каким-либо из этих критериев не является основанием для отказа от гипотезы о наличии причинно-следственной связи

Критерии Хилла (1965)

- **Сила ассоциации** – отражается в величине относительных рисков, отношениях рисков и отношениях шансов. Чем больше их величина, тем более вероятна причинно-следственная связь между воздействием и наблюдаемым исходом
  - NB! 1 – наличие сильной ассоциации не доказывает наличие причинно-следственной связи, так как может быть обусловлено наличием систематической ошибки
  - NB! 2 – есть доказанные причинно-следственные связи с относительно небольшой величиной показателей, отражающих ассоциацию
- **Непротиворечивость данных** – результаты воспроизводимы в различных популяциях и ситуациях
- **Специфичность** – соответствие воздействия наблюдаемому исходу
- **Временное соответствие** – воздействие предшествует результату
- **Дозозависимость эффекта**
- **Наличие биологического механизма**
- **Согласованность данных –** нет доказательств отсутствия связи
- **Экспериментальная воспроизводимость –** отсутствие причины приводит к отсутствию следствия
- **Аналогия** – можно подобрать похожую модель/ процесс
  - Самый слабый аргумент, поскольку субъективен

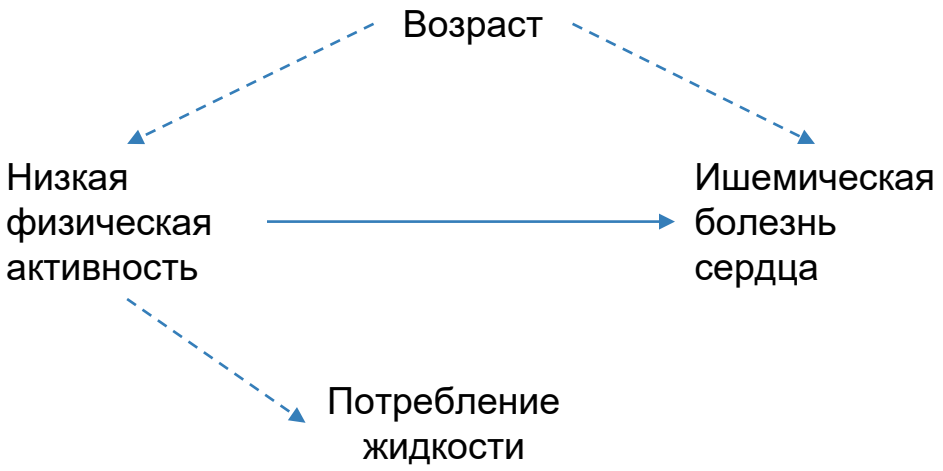
Дополнительные модели причинно-следственных связей

- **Комплексная причина** – если бы не было в наличии всех факторов, определяющих исход, то его в данный момент времени не случилось бы (causal pie)
  - Пример: перелом ноги при падении на льду
- **Модель противоположных факторов (counterfactual model)** – основа для статистического моделирования – что было бы в этой популяции, если бы не воздействие?
- **Ориентированный ациклический граф (directed acyclic graph)** – методика для создания концептуальной диаграммы, отражающей отношения между воздействием, исходом и возможными вмешивающимися факторами (конфаундерами)

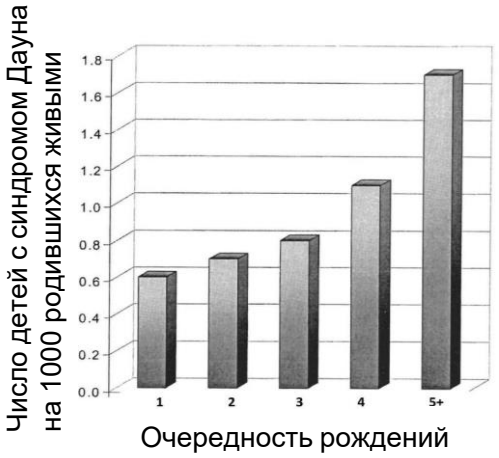


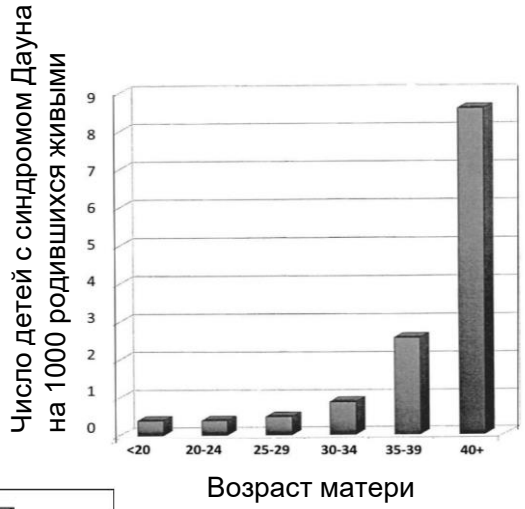
Вмешивающиеся факторы (конфаундинг)

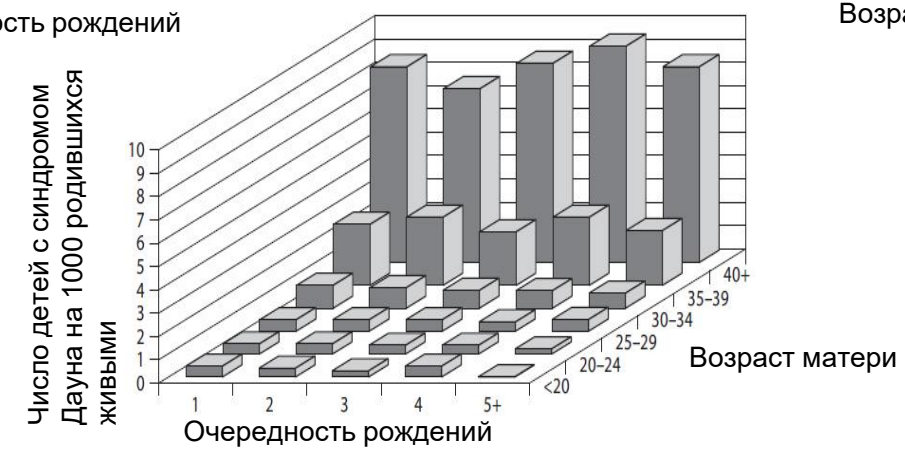
- Влияние вмешивающихся факторов (конфаундинг) – искажение оценки величины эффекта воздействия (силы ассоциации) за счет наличия другого фактора, также влияющего на величину эффекта и связанного с изучаемым воздействием, но не являющегося промежуточным звеном в причинной цепи



Пример конфаундинга: очередность рождений, синдром Дауна и возраст матери





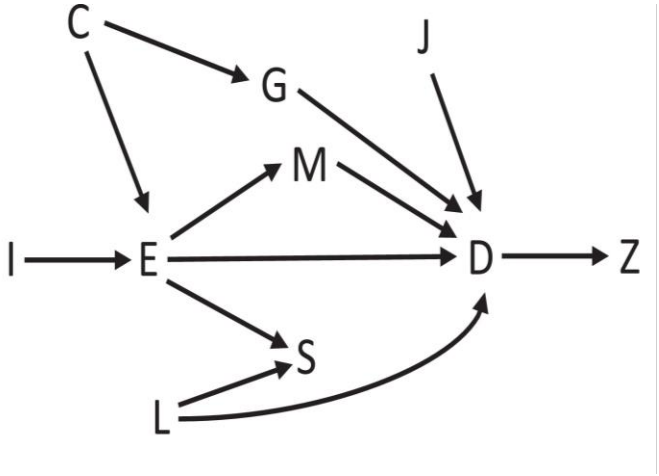


Directed acyclic graph (ориентированный ациклический граф)

- DAG описывает гипотезу исследователя или его допущения о биологических или поведенческих системах, определяющих на кого осуществляется воздействие, механизмах влияния воздействия на конкретный исход, факторах, определяющих пациентов, данные о которых включаются в анализ, и других факторах, влияющих на исход
- DAG состоят из переменных (узлов), обозначающих лечение, воздействие, исходы или характеристики пациентов и стрелок, отражающих известные или предполагаемые причинные связи между переменными
- Для создания DAG необходимо определить
  - Исследуемую причинно-следственную связь между лечением (E) и исходом (D)
  - Переменные, которые могут влиять и на E (медиатор) и на D;
  - Расхождения между идеальными измерениями величины переменных и инструментами, доступными для исследователя
  - Факторы отбора, влияющие на то, кто будет включен в популяцию исследования
  - Потенциальные причинно-следственные связи между этими переменными
- Даже если переменная не может быть измерена, она должна быть отражена в DAG. Так как число подобных переменных может быть велико, по общей конвенции при наличии общей причинной структуры (одинаковое направление стрелок), они отображаются как единый узел

DAG - нотация

- Чтобы оценить связь между E и D, необходимо блокировать все непричинно-следственные связи между ними, не затронув причинно-следственные
- C – конфаундер, G – может контролироваться, чтобы заблокировать конфаундинг
- M – частичный медиатор связи между E и D
- S – коллайдер между E и L, то есть коллайдер непричинно-следственной связи между E и D, если его контролировать, то возникнет систематическая ошибка
- Z – следствие D
- I – инструментальная переменная для связи E и D (рандомизация)
- J – влияет на величину D, то есть является модификатором эффекта



Ошибки в исследованиях

Случайная (англ. *random error*) - отклонения результатов исследования от истинной величины, которые при повторных измерениях в среднем равны нулю, т.е. не изменяют измеряемой величины.

Систематическая (смещение, англ. *bias*) - систематическое, неслучайное, однонаправленное отклонение результатов от истинных значений

Случайная ошибка

- Источник: сущность выборочного метода исследований - результаты исследований в выборке могут отличаться от таковых в генеральной совокупности из-за случайности
- При неоднократных повторных исследованиях на выборках полученные результаты будут колебаться вокруг истинной величины.
- Полностью устранить невозможно
- Можно <u>уменьшить</u> - за счет правильно спланированного исследования и заранее рассчитанного необходимого числа наблюдений.
- Можно <u>измерить</u> - через расчет доверительных интервалов

Систематические ошибки – ошибки выборки

- Возникает, если отбор основан на разных критериях наличия или отсутствия воздействующего фактора или наличия или отсутствия заболевания
- Вариант – ошибка отклика - отказ от участия в исследовании или «не отклик» связаны с воздействующим фактором, искомая взаимосвязь может быть искажена
  - Пример: При наборе группы контроля по приглашениям, рассылаемым по домашним почтовым адресам, отклик или его отстутствие может быть связан с определенными демографическими характеристиками, образом жизни, безработицей
- Выявляется при сравнении характеристик контролей, также нужно отслеживать величину отклика

Рандомизация

- Это случайное отнесение людей к группам
- Фиксированная рандомизация:
  - простая (предполагает равновероятное (50%) распределение испытуемых в группы)
  - блоковая (помогает достичь большей сбалансированности между группами по численности испытуемых в каждый момент проведения исследования)
  - стратифицированная (учитывается какой-либо один или несколько важных признаков
- Динамическое распределение:
  - метод «несимметричной монеты»
  - адаптивная рандомизация (применяют при адаптивном дизайне клинических исследований)

Двойной слепой метод

- Плацебо или активный контроль
- Может быть имитация операции
- ЛП + стандартная практика vs стандартная практика

Пример ошибки выборки - 1

- Дизайн: Исследование случай-контроль
- Исход: Геморрагический инсульт
- Фактор: Препарат, снижающий аппетит, содержащий Фенилпропаноламин (достаточно дорогой)
- Случаи: Лица, перенесшие инсульт и получившие лечение в гор.больнице №3
- Контроли: Люди, проживающие в районе обслуживания городской больницы №3 и не перенесшие в прошлом инсульт. Отбор производился с использованием случайных телефонных номеров. Звонки осуществлялись с 9 утра до 5 вечера.
- Ошибка выборки: контроли в большей степени отражают когорту безработных людей, которые вряд ли могут позволить себе купить дорогостоящий препарат по снижению аппетита

Пример ошибки выборки-2

- Дизайн: ретроспективное когортное исследование
- Исход: ХОБЛ
- Фактор: работа в шахте по добыче каменного угля
- Лица в группе воздействия: рабочие шахты, отобранные для исследования в местном баре, где они смотрели футбольный матч.
- Лица в контрольной группе: работники администрации шахты, отобранные в исследование из официальных списков работников предприятия.
- Ошибка выборки: лица в группе воздействия могут отражать в большей степени посетителей баров, и соответственно как и посетители баров имеют большую вероятность быть курильщиками, что будет влиять на наличие ХОБЛ

Информационная ошибка

- Ошибка интервьюера
  - интервьюер не «ослеплен» на предмет наличия или отсутствия воздействующего фактора или исхода
  - разная интенсивность сбора информации о воздействующем факторе или диагностического процесса
- Ошибка памяти (recall bias)
  - Частая проблема для дизайна «случай-контроль»
  - Случаи могут «вспоминать» о воздействовавшем в прошлом факторе чаще, чем контроли
- Ошибка раскрытия информации
  - Возникает при нежелании человека раскрывать определенную информацию из-за собственных убеждений, верований или отношению к изучаемому вопросу
- Ошибка надзора
  - Выявляемость заболевания может быть выше в популяции, где регулярно проводится мониторинг

Другие систематические ошибки

- Миграция (исключение пациентов из исследования)
  - Пример: в исследовании препарата для снижения АД исключались госпитализированные пациенты
- «Вмешивающиеся» факторы, конфаундинг - присутствие другого внешнего фактора, связанного как с воздействующим фактором, так и с исходом, но не являющегося промежуточным звеном
  - Пример: исследование влияния курения на физическую форму (фитнесс) среди курящих и среди бросивших курить
- Ошибка Берксона – выборочная госпитализация
  - Пример: исследование взаимосвязи между респираторным заболеванием и болезнями опорно-двигательного аппарата, основанное на анализе госпитальной документации
- Публикационное смещение
  - Исследователи редко публикуют исследования, где не был получен искомый результат

Уровни доказательств

Качественные исследования и доказательная медицина

- «Анекдотические» сведения?
- Изучает реальную практику
- Цель – изучить контекст, в котором происходит процесс лечения, культурные особенности и отношение
- Результат – понимание концепций
- Проработанная сложная методология

- ✓ Дополняет количественные исследования
- ✓ Основа для внедрения «доказательных» рекомендаций в практику

Основные используемые методы - Интервью

- Используются в ситуации, где управляемый разговор позволяет понять жизненный опыт, мировоззрение и интерпретацию происходящего соответствующих участников процесса
- Подходит для изучения прошедших событий, которые сложно воспроизвести или прямое наблюдение которых в принципе невозможно
- Может проводиться в группе (фокус-группа), если исследовательский вопрос лучше всего раскрывается в управляемой дискуссии (не подходит для общественно неприемлемых тем)
- 3 фокус-группы по 5 человек – каков размер выборки?
- Полуструктурированный вопросник, набор заданных вопросов может отличаться от группы к группе
- Использование сценок (описаний…)

Используемые методы – прямое наблюдение

- Короткие эпизоды (выполнение каких-то процедур) или длительное наблюдение по типу этнографической экспедиции
- Требует заранее четкого сформулированного исследовательского вопроса
- Опирается на взаимодействие инсайдеров и исследователей
- Формирование выборки – сложный процесс, корректируется в процессе исследования
- Используется комбинация источников: полевые записи и интервью, документация
- Эффект Хотторна

Анализ

- Идет в ходе сбора информации и влияет на этот процесс
- В основном – анализ текстов, поиск повторяющихся мотивов
- Кодирование – выявление фрагментов данных и их категоризация
- Сформированный набор категорий применяется к следующей порции информации, анализируется появление новых категорий или подтверждение (повторение) ранее выделенных
- Финальный этап – анализ взаимоотношений между категориями

Пример: некоторые результаты у пациентов с бронхиальной астмой

- В современных высоко конкурентных условиях пациенты хотят выглядеть здоровыми на рабочем месте – они не могут публично принимать лекарства или использовать ингаляторы
- Многие пациенты не воспринимают свое состояние как хроническое заболевание, приступы астмы для них острое заболевание, поэтому более приемлемо купирование приступа, а не постоянное профилактическое лечение
- Многие пациенты предпочитают выстраивать свою жизнь так, чтобы избегать провоцирующих факторов, но не принимать лекарственные препараты, поскольку это будет накладывать на них стигму «больные»
- Пациенты стремятся получить контроль над своим заболеванием и его терапией – самостоятельно кратковременно или долгосрочно уменьшают дозы или прекращают прием… или наоборот увеличивают дозу
- У многих пациентов есть опасения, что они станут зависимыми от бронходилататоров, поскольку в результате постоянного приема лекарств организм «разучится» справляться самостоятельно
- Врачи уверены, что пациенты стремятся получить как можно более интенсивное лечение

Сеченовский Университет
наук о жизни

Институт
лидерства и
управления
здравоохранением

Игнатьева Виктория Игоревна

viignat@gmail.com

hsha.ru