

ВИДОВЕ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Епидемиологичните проучвания представляват научни проучвания, чрез които се изучават честотата и разпределението на заболяванията сред човешките популации, както и причинните зависимости между отделните заболявания и техните предполагаеми рискови фактори.

Епидемиологичните проучвания по същество притежават всички характеристики на научните изследвания и се подчиняват на същите методологични изисквания по отношение на етапите на подготовка и провеждане. Спецификата на епидемиологичните проучвания се определя от техните цели, методи и подходи в търсене на отговор на конкретни изследователски въпроси.

Епидемиологичното проучване започва с *дефиниране на определен изследователски въпрос*, отговорът, на който изисква *формулиране на хипотези и нейната проверка в хода на проучването*. Изследователят планира, организационно подготвя и подбира най-подходящата постановка на проучване според изследователския въпрос и практическите условия и провежда проучването, прилагайки основните принципи на избраната от него изследователска стратегия.

Епидемиологичните проучвания се класифицират в две основни категории – *наблюдателни и експериментални (интервенционни)*. Когато изследователят *не се намесва* в естествения ход на събитията, а само ги описва и анализира, проучването е *наблюдателно*. Когато той *активно въздейства*, за да промени определящите фактори или естествения ход на заболяването, проучването е *експериментално или интервенционно*.



Наблюдателните стратегии се стремят да опишат и обяснят възникването и разпространението на заболяванията сред човешките популации. От своя страна те са **описателни и аналитични**.

Описателната епидемиология изучава разпределението на заболяванията сред отделни популации и подгрупи в зависимост от индивидуалните характеристики на лицата, географската локализация и времето.

Аналитичната епидемиология търси причините за заболяванията чрез проверка на формулирани при описателните проучвания хипотези.

Експерименталната епидемиология използва подход, при който изследователят се намесва и се стреми да промени определени рискови фактори при изследваните лица, отчитайки ефекта на въздействието им върху определени характеристики. Контролирайки по този начин експерименталната ситуация, изследователят може да стигне до извод за причинна връзка между проучвания фактор и наблюдавания ефект. **Експерименталните проучвания осигуряват най-надеждни доказателства за причинна връзка.**

Табл. 2. Видове епидемиологични проучвания

Вид на проучването	Алтернативно име	Единици на наблюдение
I. НАБЛЮДАТЕЛНИ		
<i>A. ОПИСАТЕЛНИ (по време, място и лица)</i>		
B. АНАЛИТИЧНИ		
Екологични	Корелационни	Популации
Срезови (трансверзални)	Prevalence studies	Индивиди
Случай-контрола	Case-reference	Индивиди
Кохортни	Follow-up studies	Индивиди
II. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ (ИНТЕРВЕНЦИОННИ) ПРОУЧВАНИЯ		
Рандомизирани контролирани изпитвания	Клинични изпитвания	Пациенти
Полеви изпитвания		Здрави хора
Изпитвания сред групи от населението	Експерименти в общността	Популационни групи



ОПИСАТЕЛНИ ПРОУЧВАНИЯ

Основна задача на описателната епидемиология е сравняване на моделите на проявление на заболяванията между и в пределите на популациите. Най-често задаваните въпроси при такова сравняване са:

- Има ли тенденция за нарастване или намаляване на дадено заболяване с течение на времето?
- Каква е честота на едно заболяване в определена географска област в сравнение с друга географска локализация?
- Различават ли се по своите характеристики лицата със заболяване от лицата без заболяване?

Отговорите на такива въпроси могат да се извлекат както от рутинно достъпни данни, с каквито разполагат националните центрове по здравна информация в отделните страни, така и от специални проучвания.

Преди да се направят заключения за различията в здравните проблеми между отделни популации или в една и съща популация през различни временни интервали, трябва да се установи **дали тези различия са действителни**, т.е. дали те наистина отразяват различни нива на дадено заболяване. За тази цел е полезно да се потърси отговор на следните три въпроса:

1. Какви са критериите за определяне на заболяването?

Трябва да се отчетат, че критериите за идентифициране на заболяванията се променят с течение на времето, могат да се различават в отделни страни и региони, и отделните лекари в една и съща страна могат да използват различни критерии. Трябва да има сигурност, че се използват едни и същи диагностични критерии.

2. Идентифицирани ли са всички случаи на заболяването?

Понякога различията в честотата на заболяванията могат да се дължат на качеството и пълнотата на регистрацията им, а не на различно влияние на съответни рискови фактори. Например, честотата на някои ракови заболявания според регистрацията е по-висока



в развитите, отколкото в развиващите се страни. В развитите страни има добре поддържани регистри на тези заболявания, докато в развиващите се страни голяма част от населението живее в селски райони и няма добър достъп до основни здравни услуги.

По същия начин могат да се извлекат неправилни заключения за различията в честотата на заболяванията между отделни популации, когато описателните проучвания се опират на данни за хоспитализациите. Болничните случаи само приблизително характеризират честотата и то за заболявания, при които повечето заболели се хоспитализират. Ето защо, данните от хоспитализациите следва да се интерпретират с голяма предпазливост, тъй като те обикновено не отразяват различията в действителната честота на заболяванията в отделните популации.

3. Точно ли е определена популацията в риск?

Определено различие в честотата на дадено заболяване или в смъртността от конкретна причина може да се дължи на различия в характеристиките на сравняваните популации (напр. по пол и възраст), които влияят върху коефициентите на заболяемост или смъртност. В такива случаи трябва да се приложат методи за стандартизация. Важно е също така да бъдем сигурни, че всички случаи на изучаваното заболяване или умиренията са отнесени към популация, която може да бъде добре дефинирана в географско отношение, по размер и структура.

Техниката на описателната епидемиология традиционно изучава моделите на заболяванията чрез три основни измерения:

- по отношение на времето,
- по отношение на мястото и
- по отношение на лицата.

1. Описание на заболяванията по отношение на времето. Използват се три най-чести подхода: описание на **сезонно вари-**



ране, епидемични криви и дългосрочни (дълготрайни) тенденции.

Сезонно вариране. Много заболявания показват сезонни вариации в честотата, т.е. проявяват се пикове в определени периоди от годината – напр. при респираторните инфекции, отравянията с пестициди, язвената болест на стомаха.

Епидемични криви. Нарастването на честотата на дадено заболяване в течение на кратък период над неговото обичайно ниво се означава като ***епидемия***. Този термин може да се използва и за описание на нарастването на честотата за период от няколко години при някои заболявания, които преди това са имали стабилно или даже по-ниско ниво.

Дългосрочни тенденции. Изучаването на моделите на заболяванията в течение на продължителни периоди може да очертава съществени промени. При интерпретиране на дългосрочните тенденции трябва да се отчитат такива моменти като подобряване методите за разкриване и диагностициране на случаите, промените в диагностичните и класификационни критерии и др. Най-значимите промени в моделите на заболяванията в развитите страни включват намаляване на инфекциозните заболявания като водещи здравни проблеми и причини за умиряния и нарастване на ролята на хроничните неинфекциозни заболявания, които се наблюдават при ***епидемиологичния преход***.

2. Описание на заболяванията по отношение на мястото – включва три важни аспекта: ***национално вариране, международно вариране и вариране в пределите на по-малки области*** (напр., градски и селски райони).

Национално вариране. За редица заболявания се наблюдава вариране между различни географски територии в пределите на дадена страна. В България се наблюдават съществени различия в раждаемостта, общата и детската смъртност, в редица показатели



за заболяемост по области. Причините за тези различия са свързани най-вече с възрастовата структура на населението, но вероятно влияние оказват и други фактори.

Международно вариране. При международни сравнения трябва да се оценяват критично пълнотата и точността на регистрацията на заболяванията в отделните страни. За разлика от смъртността, данните за заболяемостта често са непълни и неточни, тъй като се основават на различни информационни източници. Сравненията биха били надеждни само за тези заболявания, за които има унифицирани регистри.

Вариране в пределите на малки области. Този аспект на дескриптивната епидемиология често се използва при сравняване моделите на заболявания или други здравни явления между градски и селски населени места, между отделни райони в рамките на едно и също населено място и др.

3. Описание на заболяванията по отношение на лицата

Много заболявания показват съществени различия при разглеждането им във връзка с възрастта, пола, професионалната и социална принадлежност и други характеристики. В допълнение към това, съществуват заболявания, които варират в зависимост от етническия произход и семейния статус.

Основните личностови характеристики, с които се занимава епидемиологията включват:

1. Демографски характеристики – напр. възраст, пол, етническа група, раса и др.
2. Биологични характеристики – напр. кръвни нива на антигени, химически вещества, ензими; формени елементи в кръвта; физиологичните функции на различни органи и системи.
3. Социални и икономически фактори – напр. социално-икономически статус/група, образование, професия, доходи.
4. Лични навици – тютюнопушене и употреба на лекарства, диета, физическа активност.

5. Генетични характеристики – напр. кръвни групи.

Възраст и пол. Почти всички заболявания показват значително вариране с възрастта. Например, коефициентите за смъртност в отделните възрастови групи са твърде различни. Съществуват различия в причините за смърт във всяка възраст. При по-младите възрастови групи водещи са външните причини за смърт (травми, отравяния, насилие), докато при по-възрастните на преден план излизат сърдечно-съдовите и раковите заболявания. Различията в честотата на дадено заболяване по пол и възраст не винаги са пряко доказателство за причинна връзка, но те насочват към бъдещи епидемиологични проучвания за изясняване на причинност.

Професионална и социална принадлежност. Проучването на смъртността при работници с определени професии или в различни отрасли е допринесло за разкриване на редица рискови фактори от работната среда. Особено важно значение има системата за класифициране на лицата по професионална и социална принадлежност. Най-често се отчитат комплексно три аспекта за лицето: **занятие, образование и доход**. Водещото място на занятието при разработване на социално-икономическите класификации е свързано с това, че професионалната принадлежност може да служи като добър указател за позицията- на дадено лице в обществото.

Съществуват много проучвания в различни страни, които доказват, че лицата от по-ниски социални категории (ръчен или полумеханизиран труд, ниско образование и доход) имат значително по-висока заболяемост и смъртност.

Етнически произход. Проучването на заболяемостта и смъртността сред популации с различен етнически произход може да предостави важни доказателства за причинност. В описателната епидемиология съществуват добри традиции в това отношение като най-често се наблюдават популации от имигранти в дадена страна с цел да се установи дали те запазват същата честота на заболяванията, характерна за тяхната родна страна или тя се променя и те боледуват с честотата, характерна за страната, в която са се заселили.



Информацията за много характеристики на лицата, географските места и времето е рутинно регистрирана и лесно достъпна, така че описателните проучвания се провеждат бързо и лесно.

Основни предимства на описателните проучвания:

1. **Предоставят информация** за основните характеристики на лицата, които имат най-голяма вероятност да бъдат засегнати от дадено заболяване, посочват местата с най-голяма вероятност за поява на заболяването, както и времето на поява.
2. **Подпомагат** здравните органи в справедливото разпределяне на ресурсите и планирането на ефективни профилактични и здравно-възпитателни програми.
3. **Насочват** към възможните причини за дадено заболяване и служат за формулиране на хипотези за етиологична връзка, които впоследствие се проверяват чрез аналитични проучвания.

АНАЛИТИЧНИ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Екологични (корелационни) проучвания

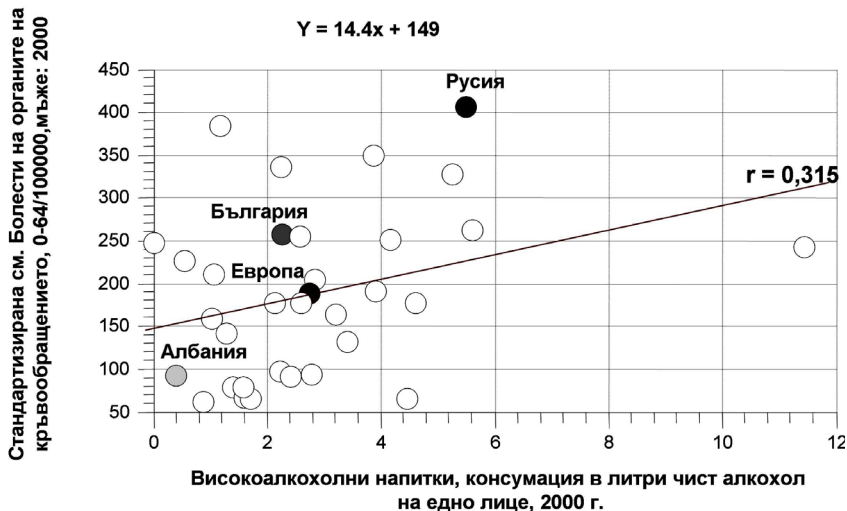
Екологичните проучвания са вид наблюдателни проучвания, при които единиците за наблюдение и анализ са популации или групи лица, а не отделни индивиди. Сравнява се честотата на заболяванията между различни популации или групи за един и същ период от време или в една и съща популация за различни периоди.

При екологичните проучвания се използват **налични данни** от националните статистически центрове и центрoвете за здравна информация, поради което **те са по-евтини и отнемат много по-малко време**. Те често са първа стъпка в епидемиологичния анализ.



Резултатите от екологичните проучвания са *трудни за интерпретиране*, тъй като *използваната информация е събирана за други цели* и липсват данни за различни експозиции и социално-икономически фактори, както и данни за редица характеристики на изучаваните популации.

Съществува значителна *вероятност за допускане на екологична систематична грешка* (екологично заблуждение), тъй като се прави заключение за причинност на индивидуално ниво въз основа на наблюдения за цели популации. Вътре в популациите експонираните лица се концентрират в групи с различно индивидуално ниво на риск, а някои замъгляващи фактори могат да се разпределят неравномерно между тези групи. Поради липса на данни за редица характеристики *не може да се контролира ефектът на замъгляващите фактори*. Ето защо, *установената на популационно ниво връзка между даден фактор и дадено заболяване може да се окаже напълно неприложима за индивидите в отделните групи*.



Фиг. 2. Графично представяне на екологично проучване



Например, данните на **фиг 2.** представят едно екологично проучване в 32 популации за честотата на стандартизираната смъртност от болести на органите на кръвообращението (БОК) сред мъжете и употребата на алкохол. Те показват позитивна връзка между алкохолната консумация и нивата на смъртност. Може да се направи извод, че страните с най-висока консумация на алкохол на глава от населението имат най-висока честота на смъртност от БОК при мъжете. Екологичните проучвания се отнасят за цели популации, а не са наблюдавани отделни индивиди, и този извод може да се окаже погрешен. Не е възможно да се установи от данните на проучването дали мъжете, които са починали от БОК в дадена страна действително са имали най-висока консумация на алкохол. Може да се твърди само, че популациите с най-висока средна консумация на алкохол на глава от населението имат и най-високи нива на смъртност от БОК.

Възможно е да съществуват и други разлики между страните по отношение на фактори, свързани с консумацията на алкохол и именно тези фактори да предизвикват вариации в честотата на смъртността от БОК. Например, възможно е мъжете в страните с висока консумация на алкохол да употребяват да пушат повече, отколкото в другите страни или да имат висока консумация на мазнини от животински произход. Тези фактори ще повишат риска за смърт от БОК. Следователно, наблюдаваните разлики в честотата на стандартизираната смъртност между страните може да не се дължат на различните нива на алкохолна консумация, а да са резултат от независимия ефект на посочените други фактори върху риска за смъртност от БОК. Тези разлики не могат да бъдат отчетени при използването на данни за популации.

Екологичните проучвания могат само да повдигнат хипотезата, че консумацията на алкохол повишава риска за смъртност от БОК при мъжете. Проверката ѝ, обаче, изисква планиране и провеждане на аналитично проучване сред индивиди, което да обясни ефектите на различните рискови фактори.

**Екологичните проучвания се прилагат предимно за:**

1. Генериране на етиологични хипотези за причинна връзка между определени фактори и заболявания.
2. Оценка на ефективността на популационни интервенции за профилактика на определени заболявания и за промоция на здравето.

СРЕЗОВИ (ТРАНСВЕРЗАЛНИ) ПРОУЧВАНИЯ

Срезовите проучвания (проучвания на болестността), измерват честотата на съществуващите в популацията заболявания в определен момент, при което данните се събират пряко от населението за кратък период от време.

В много случаи рутинната статистика не разполага с достъпна информация за някои здравни проблеми. Напр., здравните органи се интересуват от честотата на депресията сред популацията. Статистиката на смъртността не е подходяща, тъй като депресията рядко е основна причина за умиране. Непълни са и данните за хоспитализациите, защото болшинството болни се лекуват в амбулаторни условия. В такива ситуации честотата на депресията може да се определи чрез срезови проучвания.

При срезовите проучвания се събират данни не само за заболявания, но и за редица други характеристики на лицата в популацията, които се използват за определяне потребностите от здравни и социални услуги, установяване честотата на редица рискови фактори, проучване мнението на лицата за здравето и оказаните здравни услуги и т.н. Такава информация се явява изключително важна за планиране на здравните услуги и разработване на програми за промоция на здравето.

Срезовите проучвания обикновено се провеждат върху **репрезентативни извадки**, сформирани чрез някои от техниките на непреднамерен подбор, след което с помощта на подходящи ста-



тистически методи резултатите от извадките се обобщават за популациите. Много страни провеждат редовно срезови проучвания върху репрезентативни извадки от населението, чрез които оценяват нивото на болестността и потребностите на населението от здравна помощ.

Тъй като информацията за изучавания фактор и съответното заболяване се оценява в *един и същ временен момент*, срезовите проучвания са удобни за изследване на експозиции, които са *фиксиранни индивидуални характеристики* (етническа група, пол, кръвно-групова принадлежност, социално-икономически статус). Доста по-трудна е оценката на връзката между дадено заболяване и фактори, които се променят с течение на времето. Ключовият въпрос тук е *дали експозицията предшества развитието на заболяването или се е появила по-късно*.

Например, при срезово проучване е установено, че лицата с карцином имат по-ниски нива на имуноглобулини, отколкото здравите лица на същата възраст и от същия пол. От такова проучване, обаче, не е възможно да се определи дали наблюдаваните ниски нива на имуноглобулини предшават развитието на карцином (т.е. дали имат етиологична роля) или ниските нива на имуноглобулини са в резултат на самото заболяване поради общо отслабващия ефект на карцинома.

Много съществен момент при срезовите проучвания е *подготовката на изследователите и стандартизацията на използваните методи* за набиране на информация – прецизна и задълбочена подготовка на въпросника, избор на приемливи и ценово-ефективни методи на измерване и др.

За установяване на експозиционния статус на лицата и наличните заболявания или здравни проблеми се прилага писмено разпитване във вид на пряка групова, пряка индивидуална или пощенска анкета, индивидуално интервю, клинични прегледи и изследвания с подходяща апаратура.

Примери за срезови проучвания: От 1956 год. в САЩ се провежда Национално проучване със здравно интервю (NHIS).



Проучването набира периодично обширна информация чрез въпросник от представителна извадка, включваща над 100 000 лица. Участниците съобщават текущото си състояние към датата на попълване на въпросника – личностови и демографски характеристики, заболявания, здравни навици и използване на различни здравни услуги. Честотата на редица заболявания, травми и други здравни резултати се изучава във връзка с възраст, пол, раса, социо-икономически характеристики, употреба на лекарства, тютюнопушене и други (Chyba and Washington, 1990, Kovar, 1989, Jekel, 1984).

Подобни регулярни срезови проучвания за здравния статус на населението се провеждат в Япония от 1953 г. (Soda, 1965, 1975), във Великобритания от 1971 г., в Холандия от 1981 г. (Alderson, 1988) и в много други страни.

У нас през 1984 г. в рамките на програма СИНДИ са обхванати повече от 500 000 души в 4 експериментални региона (Габровски, Великотърновски, Сливенски и Старозагорски). Събраната информация в началото на проучването на базата на срезово изследване позволи да се получи достоверна картина на здравния и експозиционния статус на проучваните лица и да се направят изводи за честотата на водещите рискови фактори за социалнозначимите заболявания сред българското население.

През 1992 и 1994 г. под ръководството на Е. Шипковенска са проведени срезови проучвания „Sofia Heart Study“, в които са наблюдавани репрезентативни извадки от лица на възраст 25–74 години за наличие на сърдечно-съдови заболявания.

Срезовите проучвания се характеризират със следните *предимства*:

1. Позволяват да се определи:
 - честотата на заболявания и рискови фактори;
 - статуса на дадена популация чрез нейни фиксирани характеристики;
 - потребностите от здравни услуги и мнението на населението за здравето и здравните услуги.



2. Изпълняват ролята на скрининг за откриване на недиагностицирани към момента случаи на заболявания.
3. Служат за формулиране на съответни епидемиологични хипотези.

Като **слаби страни** на срезовите проучвания могат да се посочат:

1. Не са подходящи за проучване на причинна връзка при рискови фактори, които се променят във времето, тъй като не е възможно да се определи дали експозицията предшества заболяването или е възникнала след него.
2. Повишени изисквания към формиране на извадките, стандартизация на методите за измерване и техниката на интервюиране.
3. Не са подходящи за проучване честотата на заболявания с висок леталитет.

Аналитични проучвания

Основната цел на епидемиологичните проучвания е проверка на хипотези за причинна връзка между различни рискови фактори и възникването на конкретни заболявания или други здравни явления. Това разкрива възможности за профилактика чрез интервенции, насочени към редуциране или пълно отстраняване на установените рискови фактори.

Най-сигурни доказателства за причинност се получават при експерименталните проучвания, но много хипотези не могат да бъдат проверявани експериментално в човешки популации поради етични съображения. Например, не може да се доказва влиянието на даден химичен агент за възникване на новообразувания чрез експеримент върху хора, макар и да разполагаме с такива изводи от експериментални проучвания върху животни.

Ето защо, *доказването на причинни връзки в човешки популации се осъществява чрез наблюдателни аналитични епиде-*



миологични проучвания, най-вече чрез кохортни проучвания и „случай-контрола“.

КОХОРТНИ ПРОУЧВАНИЯ

Кохортните проучвания са основен вид аналитични проучвания, при които се проверяват етиологични хипотези чрез сравняване честотата на възникналите заболявания при проследяване за продължителен период от време на група здрави лица, експонирани на даден рисков фактор и група здрави неекспонирани лица.

Названието „кохортни“ произлиза от това, че при тези проучвания обект на наблюдение са определени кохорти лица.

Кохорта е група от лица със сходни демографски или други характеристики към определен временен интервал. Например: кохорта по година на раждане, брачна кохорта, постъпили едновременно в армията лица, умрели в една и съща година, лица с една и съща професия и др., проследявани в течение на даден период.

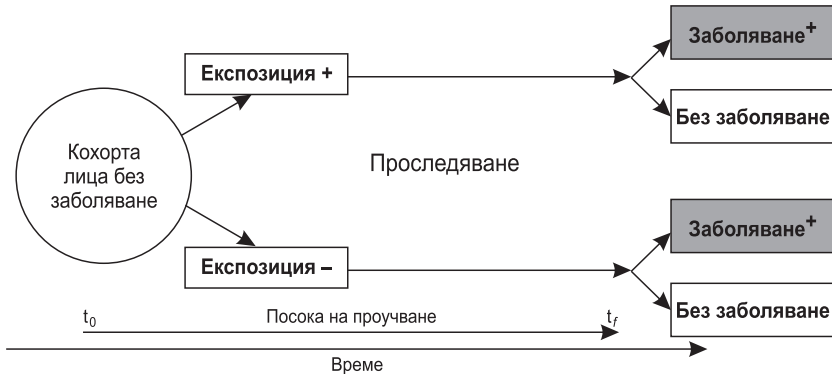
Обратно на проучванията „случай-контрола“, които изучават причинно-следствената връзка от „ефекта към причината“, **основният подход при кохортните проучвания е от „причината към ефекта“.** С други думи, **наблюдаваните лица се разпределят в сравняваните групи в зависимост от техния експозиционен статус.**

Кохортните проучвания често се наричат проспективни, тъй като лицата се проследяват обикновено напред във времето. В епидемиологичната литература, обаче, се подчертава, че по-голяма информативност има използването на термините ретроспективно и проспективно по отношение на времевата връзка между започване

на проучването и появата на изучаваното заболяване. Ако изходим от това, кохортните проучвания могат да бъдат **проспективни, ретроспективни и амбиспективни**.

Проспективно кохортно проучване

Това е класическата форма на кохортно проучване. Дизайнът на този вид проучване включва следните основни елементи (фиг. 3.):



Фиг. 3. Постановка на проспективно кохортно проучване

1. При планиране и провеждане на кохортните проучвания изключително важен е **проблемът за сформирание на кохортата**. Тя трябва да включва към момента на започване на проучването (t_0) **само здрави лица**, които принадлежат към популацията в риск по отношение на изучаваното заболяване. При масово разпространени заболявания е необходимо провеждане на първоначално изследване за откриване и изключване на лицата с налично заболяване от кохортата.

Изборът и числеността на кохортата зависят от характера на експозицията и изучаваното заболяване. Когато експозицията или причината се срещат често в популацията, кохортите могат да бъдат подбрани от общата популация, живееща в конкретна географска или административна област. Ако популацията е твърде



голяма, подбира се репрезентативна извадка, а в края на проучването резултатите се обобщават за популацията, от която е извлечена извадката.

Друг подход е сформирани на кохорта от специални групи лица – например, кохорти по професии, кохорти на ветерани, пациенти с определен вид терапия или лица, изложени на въздействието на определен рисков фактор и др. Такива кохорти се изучават по-лесно, те са по-хомогенни, достъпни и удобни за проследяване. Типичен пример е 50-годишното проучване на Doll и Hill сред британските лекари за тютюнопушенето и рака на белия дроб.

Ако експозицията е рядко срещана, по-икономично е кохортата да се подбере от лица, които са експонирани на конкретни физически, химически и други агенти (напр. изложени на радиация) и членовете на кохортата да се разделят на групи според степента или продължителността на експозиция на подозирания фактор.

2. Вторият ключов момент е **определянето на експозиционния статус на лицата**. В зависимост от целите на проучването това може да се извърши чрез въпросник за самопопълване, интервю, проучване на медицински документи, медицински прегледи или специални тестове. Според експозиционния статус кохортата се разделя на: **експонирани (с наличие на рисков фактор) и не-експонирани лица (без рисков фактор)**.
3. Третият важен момент е фазата на **проследяването на кохортата**, която изисква внимателно планиране и подготовка. Тъй като изучаваното заболяване все още не е възникнало, **времето на проследяване трябва да бъде достатъчно дълго**, за да се набере подходящ брой случаи за осигуряване на статистическа достоверност на проверяваната хипотеза. Трябва да се отчита и латентният период на заболяването. В зависимост от проучваното заболяване и характера на експозицията периодът на проследяване може да бъде различен – от няколко години до няколко десетилетия.



Важно е да се прецени *как и на какви интервали ще се извършват повторните оценки на лицата в кохортата*. Проследяването включва периодични (ежегодни или на определен интервал) медицински прегледи, писмени или устни разпитвания на лицата, проследяване на болнична документация, на регистрите за умираания, посещенията при лекар, поддържане на контакти с лицата по телефона или по пощата и др.

При продължително проследяване има опасност от *отпадане на лица от наблюдение* по различни причини (преместване в други населени места, смърт, смяна на професия и др.). Когато отпадналите лица се различават по честота на възникналите сред тях заболявания от лицата, останали под наблюдение, е възможна проява на систематична грешка, която следва да се отчита в крайните изводи и заключения. Например, от групата на експонираните отпадат поради миграция предимно безработни лица, които имат по-голяма вероятност да развият заболяване, отколкото оставащите в проучването. При отпадане на по-голям брой лица може да се наруши репрезентативността на извадката. При дългогодишни кохортни проучвания трудности възникват и по отношение на запазването на стабилността на изследователския екип.

4. *Анализ на данните*. При приключване на проучването (t_f) се определя броят на появилите се случаи на заболяване във всяка група. *Заключенията за причинност* се основават на *сравняване на заболяемостта в групата на експонираните и неекспонираните*. За тази цел първо се изчисляват коефициентите за заболяемост/кумулятивна заболяемост при експонираните и неекспонираните лица и след това се извършва оценка на риска чрез абсолютно и относително сравняване.

Пример 1. През 1951 г. Doll и Hill изпращат въпросник на 59 600 английски лекари относно техните навици за пушене. Отзовават се 40 701 лекари, от които 34 494 мъже и 6 207 жени. Те са наблюдавани в течение на 4 години и 5 месеца и са регистрирани всички случаи на умираания от рак на белия дроб сред тези лица.



Експозиция	Начало	follow-up < 4 г. и 5 мес. >	Смъртност
Пушачи	1951 г.	—————>	224 на 100 000 ч. г.
Непушачи	1951 г.	—————>	10 на 100 000 ч. г.
Цялата популация		—————>	74 на 100 000 ч. г.

Относителен риск	$RR = 224/10 = 22,40$ пъти
Рискова разлика	$RD = 224 - 10 = 214$ на 100 000 ч.г.
Етиологична фракция	$EF = 214 / 224 \times 100 = 95,5\%$
Популационен атрибутивен риск	$PAR = 74 - 10 / 74 \times 100 = 86\%$

Пример 2. Класически пример за проспективно кохортно проучване е Фрамингамското проучване, започнало в 1948 г. Малкият град Фрамингам в щата Масачузетс с население 28000 души е избран поради стабилността на населението, наличието на местна общинска болница и близост до голям медицински център. Проучването има за цел изучаване на връзките на редица фактори с последващо развитие на сърдечно заболяване. Първоначалната извадка включва лица от 30 до 62 г., които са проследявани в течение на 20 години, за да могат да се наберат достатъчно нови случаи или умирения от сърдечно-съдово заболяване, осигуряващи статистическа достоверност на изводите. Населението в тази възраст е съставлявало около 10 000 души, от които е подбрана извадка от 6 507 мъже и жени, като от тях се отзовават за участие в проучването 5209 души. От тях са изключени 82 лицата със заболяване. В началото на проучването е събрана информация за основните демографски характеристики, анамнестични данни, тютюнопушене и редица клинични и лабораторни параметри, за да се формират групите на експонирани и неекспонирани лица спрямо проследяваните рискови фактори. Членовете на кохортата се проследяват и изследват повторно на всеки две години в течение на 30 години. Събира се информация за нивото на серумния холестерол, кръвното налягане, телото и тютюнопушенето. От тези данни става възможно да се идентифицират редица рискови фактори за исхемич-

ната болест, като мъжки пол, напреднала възраст, висок серумен холестерол, високо артериално налягане, тютюнопушене, диабет, затлъстяване, нисък витален капацитет и др. (Dawber, 1980).

Пример 3. Проучването на здравето на медицинските сестри (Nurses' Health Study) в САЩ, започва в 1976 год. с цел да анализира връзките на някои потенциални рискови фактори (орални контрацептиви, тютюнопушене и др.) със заболяемостта от редица хронични заболявания – рак на гърдата, рак на яйчника, малигнен меланом, миокарден инфаркт и др. Изпратени са първоначално въпросници на 121 700 регистрирани медицински сестри и на всеки две години е провеждано проследяване за промяна на рисковите фактори и за установяване на новодиагностицирани случаи от проучваните заболявания (Hennekens, С.Н и съавт., 1979).

Ретроспективно кохортно проучване

Ретроспективното кохортно проучване започва в момент, когато *въздействието на експозицията се е състояло* и *заболяването вече е възникнало* (фиг. 4):



Фиг. 4. Постановка на ретроспективно кохортно проучване

Идентифицирането на кохортата става към определен момент назад във времето (t_1), въз основа на съдържащата се в различни документи информация за здравното състояние на лицата. Този тип кохорти се наричат *исторически или ретроспективни кохорти* – напр. войнишки набори, ветерани от войната, работници



във вредна за здравето трудова среда и др. Най-важно изискване е наличието на надеждна документация, която да осигури сформирването на сравняваните групи. Експонираните и неекспонираните лица се проследяват въз основа на документи за възникването на определен здравен резултат до момента на започване на проучването (t_0) или до друг предхождащ момент. Ретроспективното кохортно проучване е по-бързо и по-евтино в сравнение с проспективното проучване.

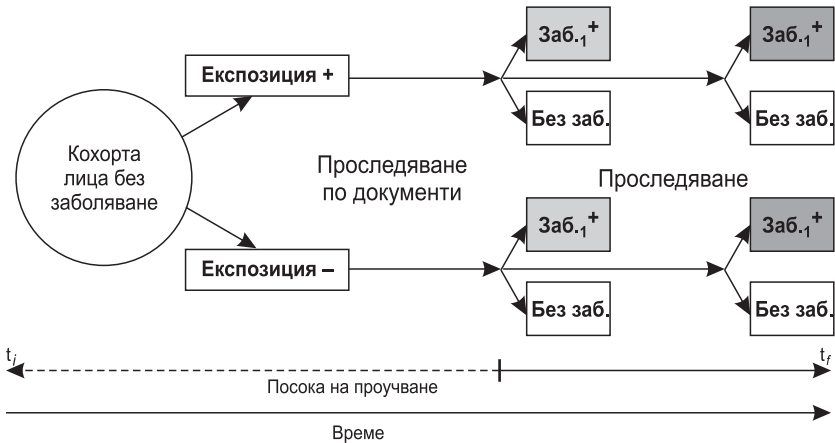
Пример: Проведено е проучване върху ефекта на радиацията за възникване на левкемия сред кохорта пациенти с полицитемия вера, лекувани в периода 1944-1955 г. в седем медицински центъра в САЩ. Те са дентифицирани на базата на медицинските досиета, съхранявани в тези центрове. Проучването започва през 1965 г. Пациентите са класифицирани в две групи: експонирани (пациенти, получавали радиационно лечение) и неекспонирани (пациенти без радиационно лечение). Проследени са до 1961 г. и е получена информация за регистрираните случаи на левкемия в двете групи. Установена е левкемия предимно сред лицата, получавали радиационна терапия (Modan, B., A.M.Lilienfeld. 1966).

Описаното проучване има кохортен дизайн, тъй като участниците са класифицирани на база на експозицията на радиация за лечение и след това са проследени за определяне на последващата заболяемост от левкемия. Това е ретроспективно проучване, тъй като в момента на започването и експозицията, и проучваният резултат са били налице. Проучването се опира на вече регистрирана информация за заболяемостта, а не на появата на нови случаи, както е при проспективните кохортни проучвания.

Амбиспективно (двупосочно) кохортно проучване

При този вид проучване се събират данни за една и съща кохорта **проспективно и ретроспективно**. Подходящо е за проучване на експозиции, които имат ефект след кратък латентен период, а

също така и за проучване на късни прояви от въздействието върху наблюдаваната популация. Подобен механизъм имат някои химически вещества, които освен ранните си токсични ефекти, могат да предизвикват ракови заболявания с определена локализация след дълъг период от време. Непосредствените ефекти на експозицията се изучат ретроспективно, докато за установяването на ефектите с дълъг латентен период наблюдаваната кохорта се проследява проспективно (фиг. 5):



Фиг. 5. Постановка на амбиспективно кохортно проучване

Пример: Проведено е амбиспективно кохортно проучване върху възможните вредни последици от експозицията на диоксин на персонала във военновъздушните сили. Сравнявани са две кохорти: 1264 военни пилоти, разпръсквали дефолиант с диоксин във Виетнам (експонирани) и 1264 пилоти от гражданската авиация с полети в Югоизточна Азия през същия период 1962-1971 г. (неекспонирани). Ретроспективно са изучавани ефектите с кратък латентен период – дерматологични състояния, безплодие, вродени малформации в поколението, психологични проблеми. Проспективно са изучавани дългосрочните ефекти – развитие на рак (Lilienfeld, D.E., M. Gallo, 1989).

АНАЛИЗ НА ДАННИТЕ ОТ КОХОРТНИ ПРОУЧВАНИЯ

Кохортните проучвания пряко измерват честотата на заболяванията, като в зависимост от вида на кохортата могат да се изчисляват *коефициенти за заболяемост или кумулативна заболяемост*.

При затворени кохорти се изчислява *кумулятивната заболяемост* и се оценява пряко абсолютният риск за дадено заболяване за определен период. *При динамични кохорти* честотата на болестта се измерва чрез *коефициента за заболяемост*.

Изводите за причинност се основават на *абсолютно и относително сравняване* на честотата на заболяванията *чрез* показатели за риска: *Рискова разлика; Етиологична фракция; Популяционен атрибутивен риск; Относителен риск*.

Кохортните проучвания са най-подходящи за доказване на причинност. Техните предимства са обобщени в **табл. 3**.

Табл. 3. Предимства и недостатъци на кохортните проучвания

Предимства	Слаби страни
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Демонстрират ясно времевата връзка. ➤ Подходящи за изследване на рядко срещана експозиция. ➤ Позволяват изучаване на множествени резултати от дадена експозиция. ➤ Измерват директно заболяемостта. ➤ Измерват директно силата на причинната връзка чрез RR. ➤ Резултатите слабо се влияят от систематични грешки. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Изискват продължително време и са твърде скъпи (ако са проспективни). ➤ Ретроспективните кохортни проучвания изискват надеждни източници на информация и са потенциално изложени на систематични грешки. ➤ Не са подходящи за изучаване на редки заболявания. ➤ Валидността на проучването е застрашена при отпадането на лица от проследяване.

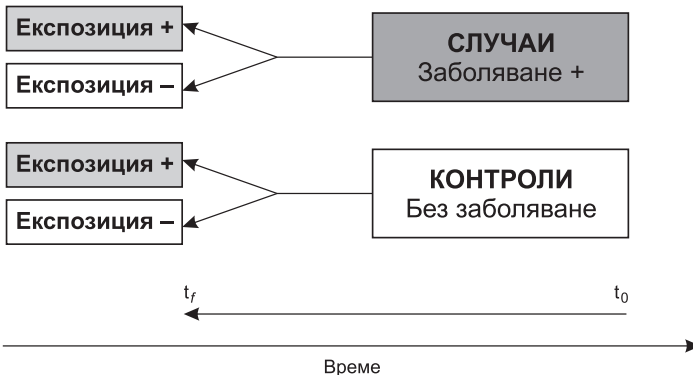
ПРОУЧВАНИЯ „СЛУЧАЙ – КОНТРОЛА“

При проучванията „случай-контрола“ се наблюдават 2 групи лица:

- група на случаите (със заболяване или друго здравно събитие)
- контролна (референтна) група от незасегнати лица.

Отличителните черти на проучванията случай-контрола са:

- изучават причинно-следствената връзка в обратна посока – от ефекта към причината;
- експозицията и резултатът са налице преди започване на проучването;
- хипотезата за причинна връзка се доказва чрез сравняване на степента, в която лицата в двете групи са били изложени на подозирания рисков фактор, т.е. **заклучението за причинност се основава на значимо различие в честотата на предполагаемия рисков фактор в двете групи лица.**



Фиг. 6. Постановка на проучване „случай-контрола“

Следователно, при проучванията случай-контрола изследователят отнася индивидите към групата на случаите или групата на контролите въз основа на наличието или отсъствието на заболяване. След това се определя тяхната предшестваща експозиция на даден рисков фактор (фиг. 6).



Методът на изследване при тези проучвания почти винаги е **ретроспективен**, тъй като в момента на започване (t_0) въздействието на експозицията се е състояло и заболяването е налице. Изследователят тръгва назад – от заболяването към възможната причина. Например, ако се изследва чрез постановка „случай-контрола“ хипотезата, че тютюнопушенето причинява рак на белия дроб, изследването ще започне с обхващане на определен брой лица с рак на белия дроб (група на случаите) и подходящи контроли, които са здрави лица. След това се събират данни за предшестващата експозиция сред лицата в двете групи – колко от пациентите с рак на белия дроб и колко лица от контролната група са били пушачи. **Изводът за причинност се прави чрез сравняване на относителните дялове на лицата с експозиция (пушачи) в двете групи.**

Пример: Класическо проучване от типа „случай-контрола“ е разкриването на връзката между лекарството талидомид и необичайните дефекти на крайниците при новородени във ФРГ през 1959–1960 г. Проучването, предприето през 1961 г., сравнява майките на засегнатите деца с майки на нормални деца (Mellin & Katzenstein, 1962). Получените резултати са впечатляващи. От 46 майки, чиито деца са имали типични малформации, 41 са приемали талидомид между 4-та и 9-та седмица на бременността, докато нито една от 300 майки от контролната група не е вземала лекарството в този етап на бременността. Данните недвусмислено подчертават причинната връзка между талидомида и дефектите на крайниците при новородените деца и са послужили като основание за незабавна забрана на лекарственото средство.

Проучването от типа случай-контрола може да протече и като **проспективно**, ако след неговото начало изследователят идентифицира всеки случай на заболяване в момента, в който то възниква и веднага подбира подходяща контрола. След като се набере необходимият брой случаи и контроли, се сравнява честотата на предшестващата експозиция за двете групи.



При подготовката и провеждането на проучване „случай-контрола“ особено важно е **спазването на редица изисквания:**

1. Необходима е **ясна и точна дефиниция на заболяването и строги диагностични критерии за подбор на случаите**. Напр., при проучвания „случай-контрола“ за миокардния инфаркт следва да се използват диагностичните критерии на СЗО, включващи документирани ЕКГ патологични промени, ензимни промени и характерна гръдна болка. При редки заболявания в групата на случаите могат да бъдат обхванати почти всички или болшинството случаи. При често срещани заболявания групата на случаите е извадка, която се подбира по принципа на непреднамерен подбор.
2. Отговорно трябва да се осъществи **подборът на контролите**. По принцип контролната група трябва да е репрезентативна за популацията, от която произхождат лицата със заболяване, но в редица случаи това се оказва трудно. Понякога се използват контролни групи от пациенти с други заболявания, което е много по-бързо и лесно, но тези контроли не са репрезентативни. Някои изследователи прибягват до използване на две контролни групи: едната – от пациенти с друго заболяване и друга – от общата популация. Броят на контролите често е равен на случаите. Тъй като контролите обикновено са здрави лица, не представлява трудност да бъдат обхванати повече лица, но не се препоръчва съотношението да превишава 1:4.
3. **Контролите трябва да бъдат уеднаквени със случаите** по някои основни социо-демографски характеристики. За постигане на това се използва т.нар. **метод на уеднаквяване (“белязване”) на случаите и контролите** с цел да отстрани влиянието на **замъгляващи фактори**. Това са допълнителни променливи величини, които са свързани едновременно с изучаваната експозиция и с проучваното заболяване. Тяхното влияние може да замъгли ефекта на изучавания фактор. Например, възрастта



е свързана с много заболявания. Ако случаите и контролите се различават съществено по възраст, това може да повлияе върху достоверността на изводите. Премахването на ефекта на замъгляване може да се осъществи и в процеса на самия анализ – чрез методите на стандартизация и математическо моделиране.

4. Трябва да се има предвид, че събирането на данни за експозицията обикновено е *ретроспективно* и се отнася за повече от един момент. Процедурите за набиране на информация в двете сравнявани групи трябва да са максимално еднакви.

- Възможни са *допълнителни систематични грешки*:
- поради непълнота и неточности в документацията – *систематична грешка на регистрацията (registration bias)*;
- поради селективната способност на паметта някои факти от миналото се забравят и недооценяват – *грешка на припомнянето (recall bias)*.

При проучванията случай-контрола не е възможно да се извърши абсолютно и относително сравняване, тъй като не може да се изчисли заболяемостта поради липса на данни за популацията в риск. Оценката на риска се осъществява чрез *odds ratio* – *OR* (съотношение на две допълващи се вероятности). Odds ratio се *изчислява от абсолютния брой експонирани и неекспонирани лица сред случаите и контролите*.

Пример: В проучване случай-контрола за влиянието на тютюнопушенето върху появата на миокарден инфаркт, са проучени 100 мъже с миокарден инфаркт и 100 здрави контроли. Получени са следните данни за експозицията:

ЕКСПОЗИЦИЯ → Групи ↓	Пушачи	Непушачи	Общо
СЛУЧАИ	20	80	100
Контроли	10	90	100
Общо	30	170	200

$$OR = \frac{a.d}{b.c} = \frac{20.90}{10.80} = 2,25.$$

Тези данни показват, че вероятността едно лице, което пуши да развие миокарден инфаркт е 2,25 пъти по-голяма в сравнение с един непушач.

Предимствата на проучванията „случай-контрола“ компенсират в известна степен слабите страни на кохортните проучвания, но те имат по-ограничени възможности за доказване на причинна връзка (табл. 4).

Табл. 4. Предимства и слаби страни на проучванията „случай-контрола“

Предимства	Слаби страни
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Подходящи са за редки заболявания. ➤ Провеждат се за кратко време и са относително евтини. ➤ Подходящи са за изучаване на множество рискови фактори едновременно. ➤ Подходящи са за заболявания с по-продължителен латентен период. ➤ Необходим е по-малък брой лица в сравнение с кохортните проучвания. ➤ Няма проблем за отпадане на лицата от проучването. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Неподходящи са за редки експозиции. ➤ Повишени изисквания към подбора на контролите. ➤ При определяне на експозиционния статус на случаите и контролите има опасност от систематична грешка на припомнянето. ➤ Не може да се изчисли директно заболяемостта. ➤ Не е възможно пряко изчисляване на абсолютния и относителен риск. Силата на причинната връзка се оценява чрез Odds ratio.

Особен вид изследователска стратегия, компенсираща недостатъците на кохортните проучванията с предимствата на проучва-



нията „случай-контрола“ по отношение на разходите, е **гнездовото проучване „случай-контрола“**. То се прилага за пръв път от Court Brown и Doll през 1957 г. при определяне на ефекта на радиационната доза върху костния мозък в проучването за риска от левкемия при пациенти със анкилозиращ спондилит, лекувани с рентгеново облъчване. Новаторската постановка навлиза в епидемиологичната практика чак след 1977 г.

При **гнездовото проучване „случай-контрола“** **изборът на случаите и контролите** се извършва **сред членовете на определена кохорта**, за която вече има **събрана достъпна информация за експозицията**. **По-задълбочена допълнителна информация относно експозицията** се събира и анализира **само за нововъзникналите случаи и подобрите контроли без заболяване**. Тази постановка е особено полезна, когато измерването на експозицията е скъпоструващо, напр. при някои биомаркери.

Пример: В 1975 г. N. Wald и съавт. започват проучване за връзката между нивото на серумния ретинол (вит. А) и последващото развитие на рак. Проучването обхваща кохорта от 16000 мъже на възраст 35–64 г., които преминават цялостни профилактични прегледи в периода март 1975 г. – декември 1978 г. в лечебни заведения на Националната здравна служба. Мъжете нямат никаква форма на раково заболяване при включване в проучването. На всички участници са взети кръвни проби при първоначалния преглед, които са замразени и съхранявани на -40°C . Освен това, всяко лице попълва стандартен здравен въпросник и преминава клиничен преглед, ЕКГ и рентгенография на белия дроб.

Изследователите са известявани от Националната здравна служба при всеки възникнал случай на рак или смърт от рак сред лицата в кохортата. Към края на 1979 г. са идентифицирани 86 мъже, които развили рак в периода на наблюдение. За всеки случай на рак са подобрани 2 здрави контроли, уеднаквени по възраст, по навик за тютюнопушене и по време на вземане на кръвната проба.

Анализирани са кръвните проби само на случаите и контролите (общо 258 лица) и е определено нивото на серумен ретинол в тях. Резултатите от проучването показват, че мъжете с белодро-



бен карцином имат значимо по-ниски нива на серумен ретинол в сравнение с мъжете с друг вид карцином (средна стойност от 189 срещу 229 IU/dl). Тази находка не е потвърдена от следващи епидемиологични проучвания. Съществуват редица консистентни доказателства, обаче, че високите нива на консумация на зелени и жълти зеленчуци имат протективен ефект срещу развитието на редица карциноми и са необходими следващи проучвания, за да се определят точно профилактичните агенти.

Кохортните проучвания и проучванията „случай-контрола“ са се утвърдили като най-подходящи за изучаване на хроничните неинфекциозни заболявания. Сравнение между двата вида проучвания е представено в табл. 5.

Табл. 5. Сравнителна характеристика на кохортни проучвания и проучвания „случай-контрола“

Кохортни проучвания	Проучвания „случай-контрола“
Лицата се подбират в зависимост от експозиционният им статус.	Лицата се подбират в зависимост от болестният им статус.
Изучава дали заболяването възниква по-често сред експонираните в сравнение с неекспонираните.	Изучава дали подозираният рисков фактор се среща по-често сред болните в сравнение със здравите.
Изследват се по-голям брой лица.	Изследват се по-малко лица.
Продължителен период на наблюдение.	По-бързи резултати.
Подходящи за редки експозиции.	Подходящи за редки заболявания и с дълъг латентен период.
Позволяват проучване на множествени ефекти от една експозиция.	Позволяват проучване на няколко етиологични фактора за едно заболяване.
Показват ясно времевата връзка между експозицията и заболяването.	По-трудно е установяването на времевата връзка между експозиция и заболяване.
Директно се измерват заболяемостта и относителния риск.	Не могат да се изчислят заболяемостта и относителния риск.
Възможно е отпадане от проследяване.	Най-честа е грешка на припомнянето.
Скъпи проучвания.	Относително евтини.



Сравнителна характеристика на наблюдателните проучвания и избор на постановка на проучването

Изборът на дизайн на епидемиологичното проучване зависи от множество фактори, сред които важно значение имат характера на проучваното явление и неговата честота, честотата на проучваната експозиция, възможностите на изследователите по отношение на разходи и време и др. Обобщената характеристика на приложението, предимствата и недостатъците на аналитичните наблюдателни проучвания е полезна при избора на подходяща постановка (табл. 6).

Табл. 6. Приложение на аналитични проучвания^a

Приложение	Екологични	Срезови	Случай-контрола	Кохортни
Изследване на рядко заболяване	++++	-	+++++	-
Изследване на рядка причина	++	-	-	+++++
Изследване на множествени последствия от дадена причина	+	++	-	+++++
Проучване на множествени експозиции и	++	++	++++	+++
Измервания на времевы връзки	++	-	+ ако е проспективно	+++++
Пряко измерване на заболяемостта	-	-	+ ако е популационно	+++++
Проучване на дълги латентни периоди	-	-	+++	-