

## Глава 10

## ПРИЧИННОСТ В ЕПИДЕМИОЛОГИЯТА

Идентифицирането на причините за възникване и разпространение на болестите сред човешките популации е основна задача на епидемиологията. Установяването на причинно-следствения характер на връзката между конкретен фактор и дадено заболяване е процес, основан на доказателства за нейната валидност и на критерии за определяне на причинност.

Причината е нещо, което предизвиква различие и чието действие предшества във времето настъпването на промяната. През 1976 г. видният американски експерт в областта на епидемиологичните методи проф. Кенет Ротман предлага общ модел за причините на болестите и дефинира *причината като събитие, условие, характеристика или комбинация от тези фактори, без които заболяването не би възникнало.*

Причините за заболяванията обикновено са многокомпонентни, а не единични фактори. Причината е *достатъчна*, когато *задължително води да заболяване. Необходима причина* е тази, *без чието наличие болестта не може да възникне. Достатъчната причина* за едно заболяване *е съвкупност от различни компоненти*, но тя *винаги съдържа необходимата причина*. Въпреки значителния напредък в разбирането на етиологията на болестите, много от компонентите на достатъчните причини остават неизвестни.

Едно заболяване може да е свързано с повече от една достатъчна причина, т.е. да възникне по различни причинни механизми (фиг. 10). За да се появи заболяване, достатъчната причина трябва да е завършена с всичките си компоненти. Компонентните причини взаимодействат помежду си, за да предизвикат заболяване, като взаимодействието между два фактора зависи от честотата на разпространение на останалите.



Фиг. 10. Компонентен състав на три достатъчни причини за заболяване

Представеният пример на **фиг.10.** показва, че появата на даденото заболяване е резултат от действието на *три достатъчни причини*, всяка от които се състои от *4 компонентни причини*. Сред тях *причина А е необходима причина*, без която заболяването не може да възникне по който и да е от причинните механизми.

Заболяването възниква след като завърши действието на поредицата от компонентни причини. *Времето от действието на дадена компонентна причина* (експозиция) до *възникването на болестта се нарича индукционно време*. Очевидно, всяка компонентна причина ще има свое индукционно време. За експозицията, действала последна в причинния механизъм, индукционното време е винаги нула.

*Времето от възникване на болестта до диагнозата* се описва като *латентен (инкубационен) период*. Латентният период би могъл да се ограничи до минимум, ако съществуват точни методи за ранно откриване на безсимптомната фаза от развитието на болестта. На практика, *индукционният и латентният период трудно могат да се разграничат* и се обединяват с понятието „*емпиричен индукционен период*“.

Представеният общ модел за причинност в епидемиологията дава основа за обяснение на многофакторната етиология на заболяванията и улеснява разбирането на редица важни епидемиологични концепции.

Причинните механизми за възникване на заболяванията са трудни за разгадаване поради такива сложни аспекти като последо-



вателността на действие на компонентните причини, биологичното взаимодействие между тях, дозата на въздействие на всяка причина и др. Един рисков фактор може да доведе до появата на много заболявания, а едно заболяване може да е резултат от действието на много рискови фактори. **За да се докаже причинно-следственият характер на една връзка** е необходимо да се проведе **систематична оценка** чрез подходящо епидемиологично проучване.

Не винаги, обаче, установената връзка между експозиция и заболяване е от типа „причина–ефект“. Възможни са и други обяснения.

В първият етап на оценката на причинността трябва да се отхвърлят **три възможни алтернативи**:

1. **Връзката да е проява на случайност.** Съществуват статистически тестове за вероятността, с която наблюдаваната връзка би могла да възникне случайно.
2. **Връзката да е недостоверна в резултат на систематична грешка.** „Очевидната“ връзка понякога може да се дължи на начина, по който е планирано и проведено изследването. Винаги трябва да се отчита възможността за грешки, когато подобното не се сравнява с подобно.

**Пример:** Изследва се връзката между мястото на раждане (причина) и перинаталната смъртност. Проучването установява, че перинаталната смъртност в специализираните акушерски клиники е по-висока от тази в по-малките общински болници. В специализираните акушерски клиники попадат бременни жени и новородени с по-висок риск, което обуславя по-висока перинатална смъртност в тях. Наблюдаваните резултати се дължат на систематична грешка на подбора.

3. **Връзката да е вторична, резултат от действието на замъгляващ фактор.** Даден фактор и заболяване могат да изглеждат „причинно свързани“, докато в действителност това се дължи на действието на външен за връзката „замъгляващ“ фактор. Напр.,



в едно проучване на популационно ниво е установена „връзка“ между високия дял на собственици на телевизори и честотата на ИБС. Находката, обаче, не означава, че телевизията причинява исхемична болест на сърцето. По-логично обяснение е това, че притежаването на телевизор е индикатор за стил на живот, който сам по себе си е причинно свързан с ИБС.

Ако дадена връзка не е случайна, не е недостоверна и не е вторична, има вероятност тя да е причинна. Оценката на причинността трябва да продължи с проверка на връзката спрямо разработените от Брадфорд Хил (1965) **критерии за причинност** (табл. 10).

**Табл. 10. Критерии за доказване на причинна връзка**

Критерий	Тълкуване на критерия
Времева зависимост	Изучаваният фактор предшества заболяването.
Сила на връзката	Силните връзки имат по-голяма вероятност за причинност.
Биологична правдоподобност	Действието на възможния фактор съпада с известните до този момент познания за биологичните механизми на заболяването.
Устойчивост	Установената връзка се запазва при проучвания от други изследователи, в различни популации и в друго време.
Специфичност	Предполагаемият причинен фактор е свързан с въпросното, а не с друго заболяване.
Реверсивност (промяна в рисковия фактор)	Отстраняването на рисковия фактор или намаляването на експозицията води до намаляване честотата на заболяването.
Постановка на проучването	Доказателствата за причинност трябва да се опират на солидна постановка на проучване.
Биологичен градиент (дозо-зависим ефект)	При промяна на нивото на експозицията се наблюдава съответна промяна в нивото на заболяемост.

От посочените критерии за проверка на причинността, единствено времевата зависимост може да се приеме за неоспоримо



доказателство в полза на причинно-следствения характер на проучваната връзка. То, обаче, не е достатъчно за постулиране на причинност.

В последните години **някои автори** (J. Nowick и съавт., 2009) **предлагат опростяване на критериите за доказване на причинност**, като ги обединяват в нови категории. Те приемат, че **критерият за специфичност** може да не се прилага, а **критериите за постановка на проучването и сила на връзката** – да се обединят. Тези автори обосновават своята ревизия с необходимостта от развитие и по-добро разбиране на концепцията за доказване на причинност в ерата на медицината, основана на доказателства. Предложени са следните **три категории доказателства за причинност**:

- **Директни доказателства** от рандомизирани или нерандомизирани проучвания, **че съществува вероятност връзката да е причинно-следствена**, а не недостоверна. (Съответстват на критериите за времева връзка, за наличие на дозо-зависим ефект и силата на връзката, доказана при подходяща постановка на проучването, да не е резултат от вероятен замъгляващ ефект);
- **Механистични доказателства по отношение на причинния процес, който свързва въздействието и резултата**. (Съответстват на критериите за биологична правдоподобност и специфичност);
- **Паралелни доказателства от други проучвания, които получават подобни резултати** за изучаваната връзка. (Съответстват на критериите за устойчивост и възпроизводимост на резултатите).

**Най-подходящи за доказване на причинна връзка са експерименталните проучвания**, като **рандомизираните контролирани изпитвания** са определяни за „**златен стандарт**“ в процеса на доказване на причинност. Съществуват, обаче, редица ограничения от етичен и друг характер, поради които те са трудно приложими в човешките общности.



Кохортните проучвания и проучванията случай-контрола са се утвърдили като класически проучвания за причинни връзки. За доказване или отхвърляне на съответни хипотези тези проучвания се опират на наблюдение на реални жизнени събития: при лица, които са изложени (или сами се излагат) на рискови фактори и лица, които развиват заболяване.

Обикновено епидемиологичните хипотези за причинност възникват при описателни, екологични или срезови проучвания, след което се проверят чрез проучвания „случай-контрола“ или кохортни проучвания.

**Проучванията случай-контрола** са предпочитани за изследване на относително редки заболявания, при което могат да се обхванат болшинството или всички случаи на дадено заболяване. **Кохортните проучвания** са подходящи за относително чести заболявания, за да могат да се натрупат достатъчно случаи в периода на наблюдение, които да позволят да се оцени проверяваната хипотеза.

Често е възможно проверката на дадена епидемиологична хипотеза да стане с помощта и на двата вида проучвания.

Например, хипотезата, че употребата на орални контрацептиви повишава риска от карцином на гърдата е оценявана в редица проучвания от типа случай-контрола. При тях групата на случаите се формира от жени с карцином на гърдата, а групата на контролите – от жени без карцином на гърдата, като се сравняват пропорциите на жените в двете групи, ползвали орални контрацептиви. Същата хипотеза е проверявана и в голямото кохортно проучване на здравето на медицинските сестри в САЩ, при което здравите жени са класифицирани в групи на експонирани и неекспонирани в зависимост от употребата на орални контрацептиви. Двете групи са проследявани, за да се сравни честотата на възникване на карцином на гърдата.