

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

« 28 » 12 2012 г.

Регистрационный № 274-1272

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ И
ПРОФЕССИОНАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ
(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЕ - РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова»

АВТОРЫ:

к.б.н. Веялкин И.В., Зубец О.И., Аверкина Т.Ю., Чаховский П.А.

Минск, 2012

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич
28.12.2012
Регистрационный № 214-1212

**ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНО
ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ: канд. биол. наук И.В. Веялкин, О.И. Зубец, Т.Ю. Аверкина,
П.А. Чаховский

Минск 2012

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) определяет порядок анализа и оценки экологически и профессионально обусловленных рисков развития онкологический заболеваний с целью выявления групп риска развития злокачественных новообразований, определенной этиологии для последующего принятия решений по минимизации последствий воздействия вредных факторов, а также мониторинга эффективности профилактических мероприятий. В настоящей инструкции отражены основные методические подходы, принципы анализа и оценки экологически и профессионально обусловленного онкологического риска.

Настоящая инструкция определяет процедуру и стадии оценки профессионального риска и рекомендована для использования специалистами центров гигиены и эпидемиологии, научно-практических центров онкологического и экологического профиля, кафедр гигиены труда, профпатологии и охраны труда учреждений образования.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Основное и дополнительное оборудование не требуются.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Эпидемиологические исследования по идентификации регионов с повышенным онкологическим риском, канцерогеноопасных производств и профессий с повышенным риском развития злокачественных новообразований.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ЭКОЛОГИЧЕСКИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

Первым этапом при исследовании профессионального или экологического онкологического риска является выявление регионов и производств с повышенным риском развития злокачественных новообразований. Используются методы дескриптивной эпидемиологии (анализ абсолютных чисел злокачественных новообразований, грубых интенсивных, повозрастных и стандартизованных показателей заболеваемости, анализируется структура заболеваемости (приложение). Анализ проводится на различных уровнях административно-территориального деления в различные временные интервалы. Сравнение происходит как внутри региона в разные временные интервалы, так и с референтными (республиканскими и/или областными) уровнями заболеваемости. В зону риска регион попадает, если отмечается:

- 1) достоверно высокий по сравнению с референтным уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями;
- 2) изменение динамики в сторону увеличения заболеваемости злокачественными новообразованиями в регионе;
- 3) изменение в регионе структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями;
- 4) изменение в регионе структуры заболеваемости раком в пределах одной локализации (например, увеличение доли рака кожи верхних конечностей);
- 5) изменение в регионе распределения определенного злокачественного новообразования по морфологическим формам;

б) увеличение в регионе частоты встречаемости первично-множественных опухолей;

7) увеличение в регионе доли лиц заболевших в более молодом возрасте.

Вторым этапом исследования является динамичный анализ состояния окружающей среды и/или определение в регионе крупного производства с возможным наличием канцерогенных факторов. При анализе используют как современные, так и архивные (за последние десятилетия) данные о состоянии окружающей среды и сведения о присутствии в регионе потенциально вредных производств. Сведения о референтных дозах, факторах канцерогенного потенциала, путях поступления, встречаемости, а также сведения о ведущих токсических эффектах, в т. ч. и отдаленных, важнейших химических веществ содержатся в гигиеническом нормативе № 10-66-98 МЗ РБ «Гигиенические нормативы. Перечень веществ, продуктов, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенных для человека. 1998», в Интегрированной информационной системе о рисках (IRIS “Integrated Risk Information System” <http://www.epa.gov/iris/index.html>) и в монографиях, издаваемых Международным агентством по исследованию рака (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/index.php>).

При подозрении присутствия в регионе канцерогеноопасного производства третьим этапом является оценка профессионального онкологического риска на данном предприятии с целью определения конкретного канцерогенного фактора или группы работников имеющих высокий риск появления злокачественного новообразования. Исследования по оценке онкологического риска делятся на проспективные и ретроспективные, на когортные и случай–контроль исследования.

Алгоритм ретроспективного когортного исследования профессионального риска развития злокачественных новообразований

Ретроспективное когортное исследование представляет собой историческое эпидемиологическое исследование, объектом которого является когорта — группа лиц, изначально объединенных каким-либо общим признаком. Данный тип исследования является наиболее быстрым, экономичным и эффективным. Ретроспективное когортное исследование профессиональных онкологических рисков проводится по следующей схеме:

1. Выбирается предприятие, функционирующее длительное время с достаточно большим штатом работников (от 500 человек). В случае недостаточного объема выборки используют данные по нескольким схожим предприятиям.

2. Устанавливаются сроки начала исследования на основе возможности получения данных о предприятии и его работниках за максимально длительный срок. По самой ранней дате увольнения работников, доступной в архиве предприятия.

3. Устанавливаются сроки окончания исследования (дата принятия решения об исследовании).

4. Из личных карточек уволенных рабочих и служащих предприятия (Форма Т-2) собирают информацию о работниках предприятия:

- ФИО;
- дата и место рождения;
- место жительства;
- профессиональный маршрут на предприятии (определяются условия труда,

дата принятия на работу и даты смены условий труда);

- дата увольнения.

Для увеличения объема статистического материала информация берется за максимально длительный период времени. Данной информации достаточно для идентификации человека в других базах данных, определения стажа и периода работы в определенных условиях и возраста на момент развития заболевания.

5. Собирают информацию об условиях труда на основании изучения технологического процесса, наблюдения на рабочем месте, анализа литературы с систематизацией данных для качественной характеристики условий труда и особенностей экспозиции. Проводится количественная оценка условий труда на основе исследования факторов производственной среды и трудового процесса: результаты комплексной гигиенической оценки условий труда, материалы аттестации рабочих мест, данные производственного лабораторного контроля, другие измерения и исследования.

Затем прослеживают судьбу каждого члена этой группы.

6. Выясняют состояние каждого члена когорты на момент окончания исследования:

- если человек заболел онкологическим заболеванием, то определяется диагноз и дата его постановки;

- если человек жив и у него не развилось злокачественное новообразование, то заносится дата окончания исследования;

- если человек умер, то определяется дата смерти;

- если человек выехал и контакт с ним потерян, то определяется дата последнего контакта;

- для женщин желательно проследить факт смены фамилии в результате замужества и/или развода. При смене фамилии проводится исследование, как описано выше.

Для определения состояния членов когорты используются базы данных различных учреждений: органов ЗАГС и их архивов (устанавливается дата смерти и причина смерти, факт смены фамилии), поликлиник по месту жительства, социальных служб, данных Белорусского государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС (Госрегистр) и др. Для установления онкологического заболевания используется персонифицированная база данных Белорусского республиканского канцер-регистра или базы данных органов ЗАГС при изучении смертности. Из-за большого латентного периода между воздействием фактора риска и манифестацией онкологического заболевания в профессиональном контингенте большое значение должно придаваться изучению лиц старших возрастных групп; лиц, покинувших производство, включая пенсионеров.

7. Исходя из собранных сведений, рассчитывается показатель количества человеко-лет наблюдения от момента включения человека в исследование (даты принятия на работу) до даты развития заболевания или даты выбытия (смерти), или даты окончания исследования (приложение).

8. Из целой когорты формируют группы по признаку совпадающего количественного уровня воздействия канцерогенного фактора. Сведения о работающих (работавших) группируют по детальным профессиям,

дифференцированным по степени воздействия изучаемого канцерогенного агента и других вредных факторов, длительности экспозиции (стажу). Группировку занятых на изучаемом производстве и анализ результатов следует проводить по периодам, в соответствии с имевшими место изменениями условий труда (модернизация оборудования, изменение технологического процесса и т. п.). Для повышения надежности при формировании когорты на усмотрение исследователя вносят те или иные ограничения: исключают лиц, ранее работавших в другом производстве с известной канцерогенной опасностью; отбирают для исследования только лиц со стажем не менее заданного (1–3 года), если возможно, то проводят стратификацию по сопутствующим факторам (например, курению).

9. С использованием показателя человеко-лет и референтных уровней заболеваемости рассчитываются ожидаемые числа заболевших и стандартизованные по возрасту и календарному времени показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями или смертности от них (в зависимости от поставленной задачи). Для анализа используют непрямой метод стандартизации и рассчитывают показатель стандартизованного соотношения заболеваемости (ССЗ, *англ.* SIR — standardized incidence ratio) или смертности (ССС, *англ.* SMR — standardized mortality ratio). Расчет показателя ССЗ (ССС) ведут по соответствующим изучаемому региону популяционным повозрастным и временным уровням заболеваемости (смертности) отдельно для мужчин и женщин, жителей города и села. В качестве референтной должна выступать популяция не ниже областного уровня территориально-административного деления. В случае, когда нет возможности проследить судьбу каждого отдельного члена когорты и соответственно определить величину человеко-лет наблюдения, вычислить вышеописанные показатели не представляется возможным. Однако, если информация о доле умерших по определенной причине от общего количества умерших людей доступна (обычно источником информации здесь могут служить актовые записи о смерти), то в анализе допустимо использовать показатель стандартизованного долевого соотношения смертности (*англ.* PMR — proportionate mortality ratio), или при достаточно большом количестве установленных случаев злокачественных новообразований допустимо рассчитать показатель стандартизованного долевого соотношения заболеваемости (*англ.* PIR — proportionate incidence ratio). Формулы для расчета приведены в приложении.

Алгоритм случай–контроль исследования профессионального риска развития злокачественных новообразований

Показанием к случай–контроль исследованию является подозрение связи между определенным злокачественным новообразованием и заданными факторами. Для исследования отбирается опытная группа (случаи) лиц, у которых выявлено изучаемое заболевание, и контрольная группа, у которых данное заболевание отсутствует. Обе группы делят на подгруппы: «экспонированных» и «неэкспонированных» к изучаемому фактору риска и проводят между ними сравнение. Для этого используется показатель отношения шансов (*англ.* ODDS ratio). Формулы для расчета приведены в приложении.

Существует несколько общих правил формирования контрольной группы:

- целесообразно формировать контрольную группу из той же исходной популяции, что и случаи. Другими словами, «контроли» должны представлять популяцию индивидуумов, которые могли бы быть идентифицированы и включены в

исследование как случаи, если бы у них также развилось заболевание;

- контрольная группа должна быть отобрана из популяции в то же время, в которое отбирается опытная группа;

- и случаи, и «контроли» должны отбираться независимо от подлежащего изучению воздействия;

- при отборе контрольной группы должны использоваться те же критерии отбора, что и для опытной группы. Исключения или ограничения, сделанные при идентификации случаев, должны быть в равной степени применимы к «контролям»;

- в количественном отношении следует отбирать 1–4 (лучше 2–4) «контроля» на 1 случай.

Используемые показатели и их характеристики

1. Удельный вес — доля пациентов с определенным заболеванием (а) от общего числа заболевших (N):

$$p = a/N.$$

Оценка проводится по величине 95% доверительного интервала (95% CI):

$$95\% CI(p) = p \pm 1,96 \times SE(p),$$

где SE(p) — стандартная ошибка среднего.

$$SE(p) = \sqrt{\frac{p^2(1-p)}{a}}.$$

Данная формула основана на нормальном распределении и применима при $a > 30$. При $a < 30$ для определения доверительного интервала используется биномиальное распределение. В MsExcel формула имеет вид:

=ЕСЛИ(B1 = 0;0;B1 / (B1 + ((B2 – B1 + 1) × ФРАСПОБР((0,05 / 2;(2 × B2) – (2 × B1) + 2;2 × B1)))) — для нижней границы 95% доверительного интервала;

=ЕСЛИ(B1 = B2;1;(B1 + 1) / ((B1 + 1) + ((B2 – B1) × (1 / ФРАСПОБР((0,05 / 2;(2 × B1) + 2;(2 × B2) – (2 × B1)))))) — для верхней границы 95% доверительного интервала,

где B1 — ячейка со значением а;

B2 — ячейка со значением N.

2. Риск (r) – вероятность заболеть за определенный период времени:

$$r = \frac{\text{Количество случаев заболевания отмеченных в исследуемой популяции за определенное время}}{\text{Численность здоровой части популяции в начале исследования}}$$

Определение стандартной ошибки и доверительного интервала такое же, как и для экстенсивных показателей (п.1).

При сравнении экстенсивных показателей используется χ^2 -тест или точный критерий Фишера при небольшой выборке.

3. При расчете показателей риска подразумевается, что вся исследуемая группа наблюдается в течение определенного времени, однако в силу динамичности популяции это не всегда достижимо: некоторые люди могут уехать, умереть от других причин, некоторые могут включиться в исследование позже. Тогда для исследования заболеваемости используется показатель уровня заболеваемости (R),

который определяется по формуле:

4.

$$R = \frac{\text{Количество случаев заболевания отмеченных в исследуемой популяции за определенное время}}{\text{Количество человеко – лет наблюдения}} = a/y$$
$$SE(R) = R/\sqrt{a}$$

$$95\%CI(R) = R \pm 1,96 \times SE.$$

Данная формула применима при $a > 30$, в противном случае доверительный интервал определяется исходя из распределения Пуассона:

$$CI^- = L \times R,$$
$$CI^+ = U \times R,$$

где U и L — соответственно верхний и нижний предельные факторы, взятые из таблиц для оценки величин распределенных по закону Пуассона.

В MsExcel формула имеет вид:

=ЕСЛИ(B1 = 0;0;B1/(B1 + ((B2 – B1 + 1) × ФРАСПОБР(((100–95) / 100) / 2;(2 × B2)–(2 × B1) + 2;2 × B1)))) — для нижней границы 95% доверительного интервала;

=ЕСЛИ(B1 = B2;1;(B1 + 1) / ((B1 + 1) + ((B2–B1) × (1/ФРАСПОБР(((100–95) / 100) / 2;(2 × B1) + 2;(2 × B2) – (2 × B1)))))) — для верхней границы 95% доверительного интервала,

где B1 — ячейка с a;

B2 — ячейка с N;

0,05 — уровень значимости.

При расчете популяционных уровней заболеваемости в знаменателе вместо человеко-лет наблюдения можно использовать среднегодовую численность населения.

5. Расчет количества человеко-лет наблюдения. Количество человеко-лет наблюдения — это величина, представляющая собой сумму лет, которую каждый человек в исследуемой группе находился под наблюдением и был подвержен риску заболеть. На рис. 1 приведен пример расчета величины количества человеко-лет наблюдения: 9 человек наблюдались в течение 1990–1994 гг., из них только 2 человека наблюдались 5 лет, 3 человека были включены в исследование в середине временного интервала, 3 человека заболели и 1 выбыл из наблюдения через 4 года. Просуммировав количество лет наблюдения для каждого члена испытываемой группы, получаем величину 32 человеко-лет наблюдения.

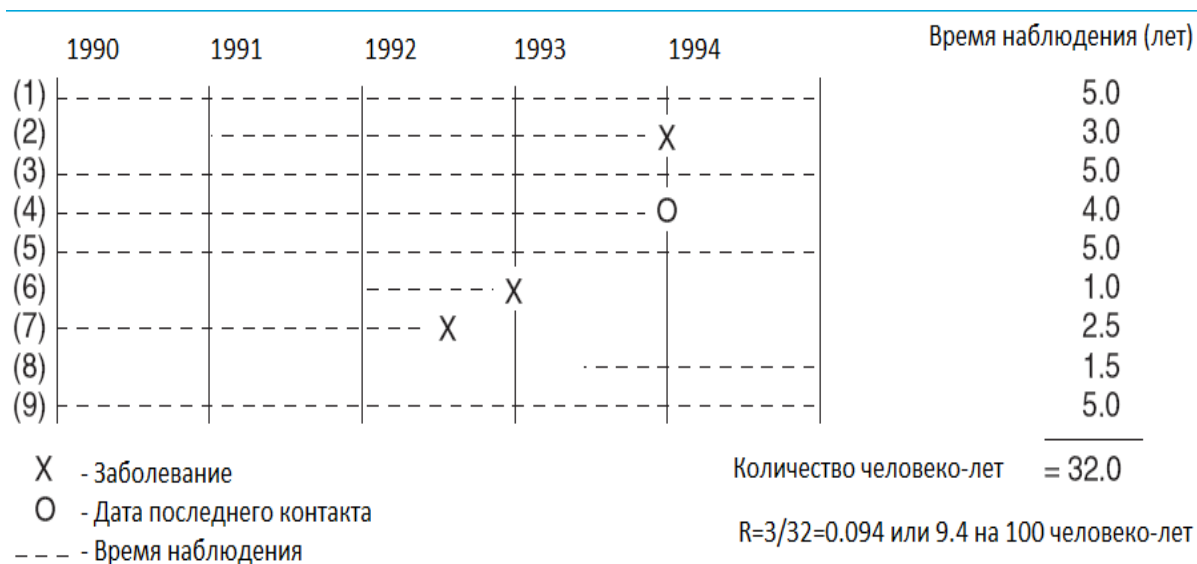


Рис. 1 — Пример расчета величины количества человеко-лет наблюдения

При длительном наблюдении с течением времени наблюдаемый человек будет переходить как из одной возрастной группы в другую, так и из одного временного интервала в другой и соответственно будет иметь на разных временных этапах различные риски заболеть из-за старения и изменения со временем популяционных уровней заболеваемости.

На рис. 2 приведен пример, когда один человек был включен в исследование 31 октября 1952 г. в возрасте 30 лет и наблюдался до 31 декабря 1969 года. Как видно из рисунка, он постепенно переходил из одной возрастной и временной группы в другую, и для каждой группы рассчитывалось количество человеко-месяцев. Для многочисленных когорт расчет величины человеко-лет проводится с помощью специальных программ, например, PAMCOMP (<http://www.d-taeger.de/pamcomp.html>).



Временные интервалы наблюдения	Возрастные группы	человеко-месяцы	Общее количество человеко-месяцев в возрастной группе и временном интервале
1950-54	30-34	3 месяца в 1952 12 месяцев в 1953 12 месяцев в 1954	27
	35-39	3 месяца в 1957 12 месяцев в 1958 12 месяцев в 1959	27
1955-59	30-34	12 месяцев в 1955 12 месяцев в 1956 9 месяцев в 1957	33
	35-39	3 месяца в 1957 12 месяцев в 1958 12 месяцев в 1959	27
1960-64	35-39	12 месяцев в 1960 12 месяцев в 1961 9 месяцев в 1962	33
	40-44	3 месяца в 1962 12 месяцев в 1963 12 месяцев в 1964	27
1965-69	40-44	12 месяцев в 1965 12 месяцев в 1966 9 месяцев в 1967	33
	45-49	3 месяца в 1967 12 месяцев в 1968 12 месяцев в 1969	27

Рис. 2 — Пример расчета количества человеко-месяцев наблюдения для одного человека в течение длительного периода

6. Повозрастные показатели заболеваемости (AsR):

$$AsR = \frac{a_j}{n_j} * 100000,$$

где a_j — количество случаев заболевания в определенной возрастной группе исследуемой популяции в данный период времени;

n_j — количество человеко-лет в данной возрастной группе той же популяции в течение исследуемого промежутка времени.

При расчете популяционных уровней заболеваемости в знаменателе вместо человеко-лет наблюдения можно использовать среднегодовую численность населения в соответствующей возрастной группе.

Оценка данного показателя проводится, как описано в п. 3.

7. Стандартизованный по возрасту прямым методом показатель заболеваемости (ASR) рассчитывается таким образом:

$$ASR = \sum_{j=1}^J w_j \frac{a_j}{n_j},$$

$$SE(ASR) = \sqrt{\left(\sum_{j=1}^J w_j^2 \frac{a_j}{n_j^2} \right)}$$

$$95\%CI = ASR \pm 1,96 \times SE(ASR),$$

где a_j — количество случаев заболевания в определенной возрастной группе исследуемой популяции в данный период времени;

n_j — количество человеко-лет в данной возрастной группе той же популяции в течение исследуемого промежутка времени;

w_j — численность населения в соответствующей возрастной группе стандартной популяции.

В табл. приведены часто используемые стандартные популяции.

Таблица — Часто используемые стандартные популяции

Возрастные группы	Африканская популяция	Мировая популяция	Европейская популяция	Усеченная популяция
0	2 000	2 400	1 600	—
1–4	8 000	9 600	6 400	—
5–9	10 000	10 000	7 000	—
10–14	10 000	9 000	7 000	—
15–19	10 000	9 000	7 000	—
20–24	10 000	8 000	7 000	—
25–29	10 000	8 000	7 000	—
30–34	10 000	6 000	7 000	—
35–39	10 000	6 000	7 000	6 000
40–44	5 000	6 000	7 000	6 000
45–49	5 000	6 000	7 000	6 000
50–54	3 000	5 000	7 000	5 000
55–59	2 000	4 000	6 000	4 000
60–64	2 000	4 000	5 000	4 000
65–69	1 000	3 000	4 000	—
70–74	1 000	2 000	3 000	—
75–79	500	1 000	2 000	—
80–84	300	500	1 000	—
85+	200	500	1 000	—
Всего	100 000	100 000	100 000	31 000

8. При непрямом методе стандартизации рассчитывается стандартизованное соотношение заболеваемости (ССЗ):

9.

$$CCZ = \frac{Obs.}{Exp.} = \frac{Obs.}{\sum_i \sum_j \left(n_{ij} \times \frac{a_{ij}^*}{n_{ij}^*} \right)}$$

где Obs. — общее число случаев злокачественных новообразований в изучаемой когорте;

Exp. — ожидаемое количество случаев заболевания;

n_{ij} — количество человеко-лет для j -той возрастной группы и i -того временного интервала в исследуемой когорте;

a_{ij}^*/n_{ij}^* — возраст-специфичный уровень заболеваемости от определенного вида злокачественного новообразования для j -той возрастной группы и i -того временного интервала в референтной популяции.

10. Показатель стандартизованного долевого соотношения смертности (PMR) рассчитывается по формуле:

11.

$$PMR = \frac{Obs.}{Exp.} = \frac{Obs.}{\sum_i \sum_j \left(t_{ij} \times \frac{d_{ij}^*}{t_{ij}^*} \right)} \times 100\%$$

где Obs. — наблюдаемое в когорте число смертей от злокачественных новообразований;

Exp. — ожидаемое количество случаев смерти;

t_{ij} — количество умерших от всех причин членов когорты в j -том возрастном и i -том временном интервале;

d_{ij}^*/t_{ij}^* — доля умерших от злокачественных новообразований в j -том возрастном и i -том временном интервале в референтной популяции.

12. Показатель стандартизованного долевого соотношения заболеваемости:

13.

$$PIR = \frac{Obs.}{Exp.} = \frac{Obs.}{\sum_i \sum_j \left(t_{cij} \times \frac{a_{cij}^*}{t_{cij}^*} \right)}$$

где Obs. — общее наблюдаемое в исследуемой когорте количество случаев злокачественного новообразования определенной локализации;

Exp. — ожидаемое количество случаев злокачественного новообразования определенной локализации;

t_{cij} — количество случаев злокачественных новообразований всех локализаций в исследуемой когорте в j -том возрастном и i -том временном интервале;

a_{cij}^*/t_{cij}^* — удельный вес определенного злокачественного новообразования в референтной популяции в j -том возрастном и i -том временном интервале.

14. Оценка показателей ССЗ, PMR, PIR проводится на основании определения 95% доверительного для величин, распределенных по закону Пуассона.

В Excel формула имеет вид:

=ЕСЛИ(B1>0;(ХИ2ОБР(1 – 0,05 / 2;2 × B1) / 2) / B2;0) — для нижней границы 95% доверительного интервала;

=ЕСЛИ(B1>0;(ХИ2ОБР(0,05 / 2;2 × (B1 + 1)) / 2) / B2;(ХИ2ОБР(0,05 / 2;2) / 2) / B2) — для верхней границы 95% доверительного интервала,

где B1 — ячейка, содержащая наблюдаемые числа;

B2 — ячейка с ожидаемыми числами.

Вместо сопоставления доверительных интервалов для сравнения может использоваться критерий χ^2 с одной степенью свободы:

$$\chi^2 = \frac{(\text{Obs.} - \text{Exp.})^2}{\text{Exp.}}$$

При значении критерия $\chi^2 < 3,84$ различия признаются статистически незначимыми при уровне значимости $p = 0,05$.

15. Показатель отношения шансов (OR, исследование типа «случай–контроль»). Данные в исследовании представляют в виде таблицы 2x2:

	Воздействие		Всего
	Есть	Нет	
Случаи (заболевшие)	a	b	$n_1 = a + b$
Контроль (здоровые)	c	d	$n_0 = c + d$
Всего	$m_1 = a + c$	$m_0 = b + d$	$N = a + b + c + d$

Тогда отношение шансов (OR) рассчитывается по формуле:

$$OR = \frac{a/b}{c/d}$$

Стандартная ошибка рассчитывается для натурального логарифма показателя отношения шансов:

$$SE(\ln OR) = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}$$

95% доверительный интервал получают из формулы:

$$95\% CI(OR) = e^{(\ln(OR) \pm 1,96 * SE(\ln OR))}$$

Вместо сопоставления доверительных интервалов для сравнения может использоваться критерий χ^2 с одной степенью свободы:

$$\chi^2 = \frac{(a - \text{Exp.})^2}{V}, \text{ где}$$

$$\text{Exp.} = \frac{m_1 n_1}{N}$$

$$V = \frac{m_1 n_1 m_0 n_0}{N^2(N-1)}.$$

При значении критерия $\chi^2 < 3,84$ различия признаются статистически незначимыми при уровне значимости $p = 0,05$.

16. Для анализа целого ряда эпидемиологических показателей рекомендуется программа WinPEPI (v.11.25) <http://www.brixtonhealth.com/winpepisetup.exe>.

17. На рис. 3 приведены схемы ретроспективного когортного и случай–контроль исследований

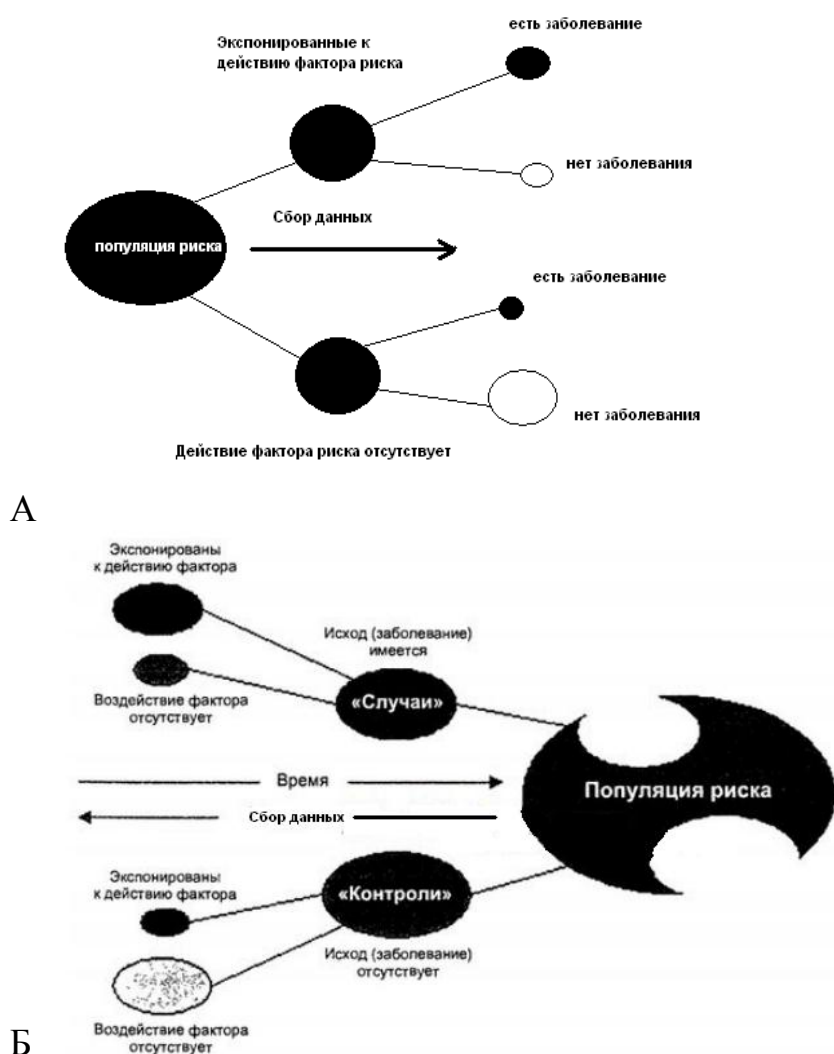


Рис. 3 – Схема ретроспективного когортного (А) и случай–контроль исследования (Б)