

Кафедра общественного здоровья и
здравоохранения с курсом социальной работы

• ***Лекция № 5 для студентов 2 курса,
обучающихся по специальности 33.05.01
«Фармация»***

По дисциплине «Доказательная медицина»

**Тема: «Научное исследование: этапы и
представление результатов. Научные
публикации: их поиск и оценка
достоверности»**

Зав. кафедрой д.м.н. доц. Шульмин А. В.

Красноярск, 2018

Цель лекции

- Ознакомление с основными этапами статистического исследования



План лекции:

I. Формирование цели и задач исследования.

II. Организация исследования.

III. Сбор информации.

IV. Обработка информации.

V. Анализ результатов исследования.

VI. Внедрение результатов исследования в практику и оценка эффективности внедрения.

Формирование цели и задач исследования

Цель - отвечает на вопрос зачем проводится данное исследование.

Задачи исследования - дают ответ на вопрос как будет достигнута цель.

```
graph TD; A[По целям исследования] --- B[Дескриптивное (для описания и прогнозирования тенденций)]; A --- C[Оптимизационное (для решения проблемы и принятия управленческих решений)];
```

По целям
исследования

Дескриптивное
(для описания и
прогнозирования
тенденций)

Оптимизационное
(для решения
проблемы и
принятия
управленческих
решений)

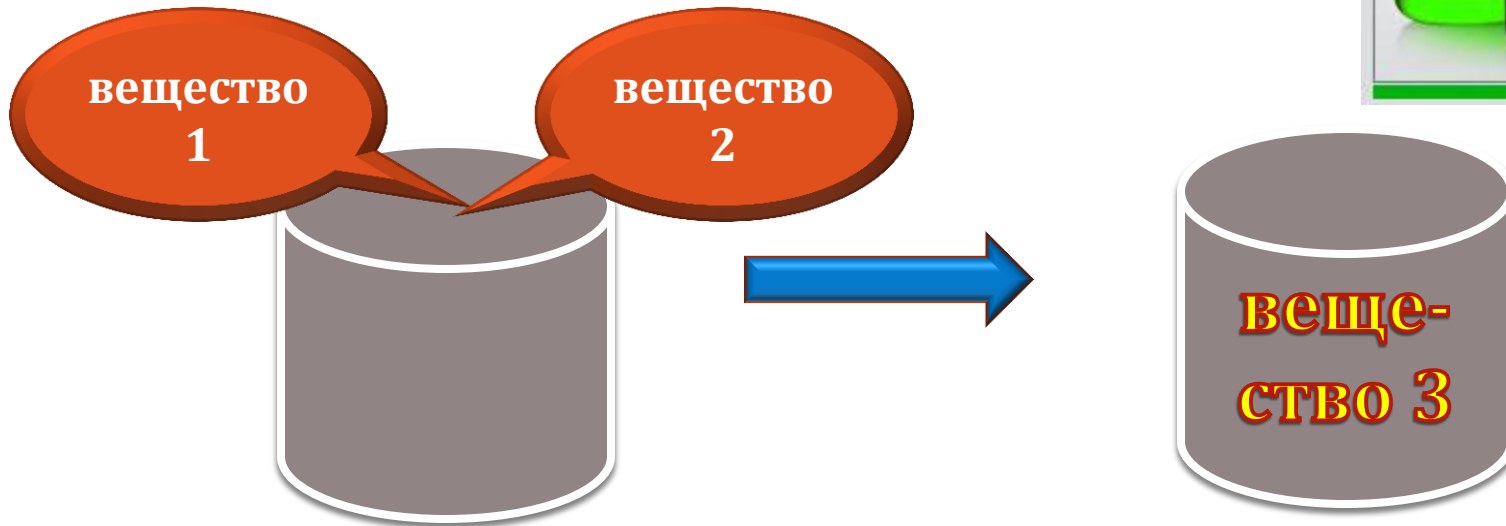
Цель любого исследования доказательство чего либо



- Доказывать можно как наличие, так и отсутствие факта (воздействие препарата и т. д.).
- Доказанное отсутствие результата это тоже результат!

Способы доказательства

- **Постановка эксперимента**



- **В какой среде протекает реакция**
- **Пропорции при смешивании веществ**
- **Температура при которой протекает реакция**

ФРЕНК ЙЕЙТС (1937)

«Большинству биологических объектов свойственна изменчивость, и прелесть простоты и воспроизводимости физических и химических экспериментов утрачивается. А значит, на передний план выдвигаются статистические проблемы»




```
graph TD; A[В зависимости от методического подхода к исследованию] --> B[Активные исследования]; A --> C[Пассивные исследования]; B --> D[Поисковые эксперименты]; B --> E[Управляемые эксперименты];
```

В зависимости от методического подхода к исследованию

Активные исследования

Пассивные исследования

Поисковые эксперименты

Управляемые эксперименты

Что нужно для доказательства?

- **Что бы доказать математическую теорему: интеллект, чистые листы бумаги и ручка;**
- **Что бы доказать наличие химических или физических реакций: интеллект, инструментарий, реагенты и приборы фиксирующие результаты;**
- **Что бы ДОКАЗАТЬ ВОЗДЕЙСТВИЕ ФАКТОРА или группы факторов НА БИОЛОГИЧЕСКИЙ ОБЪЕКТ: интеллект, инструментарий, реагенты и приборы фиксирующие результаты и НАУКА СТАТИСТИКА**

Для чего нужно конкретное исследование?

Практика

```
graph BT; N1[Наука] --> N2[Наука]; N2 --> N3[Наука]; N3 --> N4[Наука]; N4 --> P([Практика]);
```

The diagram illustrates a progression from science to practice. It features four orange rounded rectangular blocks, each containing the word 'Наука' (Science), arranged in a staircase pattern from bottom-left to top-right. Two vertical orange arrows point upwards from the first and second blocks towards a light-colored oval at the top containing the word 'Практика' (Practice). The oval has a subtle vertical-line texture.

Наука

Наука

Наука

Наука

Организация исследования:

План исследования предусматривает методику проведения исследования, дает раскладку организационных вопросов (что, где, когда, сколько?).
Определяет субъектов исследования.

Организация исследования:

Программа исследования (отвечает на вопрос как делать) состоит из трех главных компонентов :

- 1) программы сбора материала;
- 2) программы его разработки (табличной сводки);
- 3) программы анализа.

Прежде всего устанавливается **объект исследования и единица наблюдения.**

Организация исследования:

Под **объектом наблюдения** понимают статистическую совокупность, состоящую из отдельных предметов или явлений - единиц наблюдений, взятых в определённых границах времени и пространства.

Единица наблюдения - первичный элемент статистической совокупности, являющейся носителем признаков, подлежащих регистрации, изучению в ходе исследования.

Учетные признаки – признаки подлежащие регистрации в ходе статистического исследования.

Учетные
признаки

Качественные

Количественные

Альтернативная
(номинальная)
шкала (пол)

Шкала рангов
(порядковая)
(стадии
болезни)

Интервальные
(шкала Цельсия)

Относительные
шкалы (наличие
нулевой точки)

```
graph TD; A[Учетные признаки] --- B[Факторные]; A --- C[Результативные]; B --- D[Результативные];
```

Учетные
признаки

Факторные

Результативные


```
graph TD; A[Способы наблюдения] --- B[Непосредственное наблюдение]; A --- C[Выкопировка данных]; A --- D[Опрос];
```

Способы
наблюдения

Непосредственн
ое наблюдение

Выкопировка
данных

Опрос

```
graph TD; A[По времени наблюдения] --- B[Текущее]; A --- C[Единовременное]
```

По времени
наблюдения

Текущее

Единовременное

Исследование
по охвату

Сплошное

Выборочное

Монографическое (объект имеет яркие особенности)

Метод
основного
массива

Выборочное
исследование

```
graph TD; A[Репрезентативность выборки] --- B[Количественная]; A --- C[Качественная]
```

Репрезентативность
выборки

Количественная

Качественная

Вопрос №1 Где это будет работать.

**Эксперимент
в условиях
клинической
базы**

=

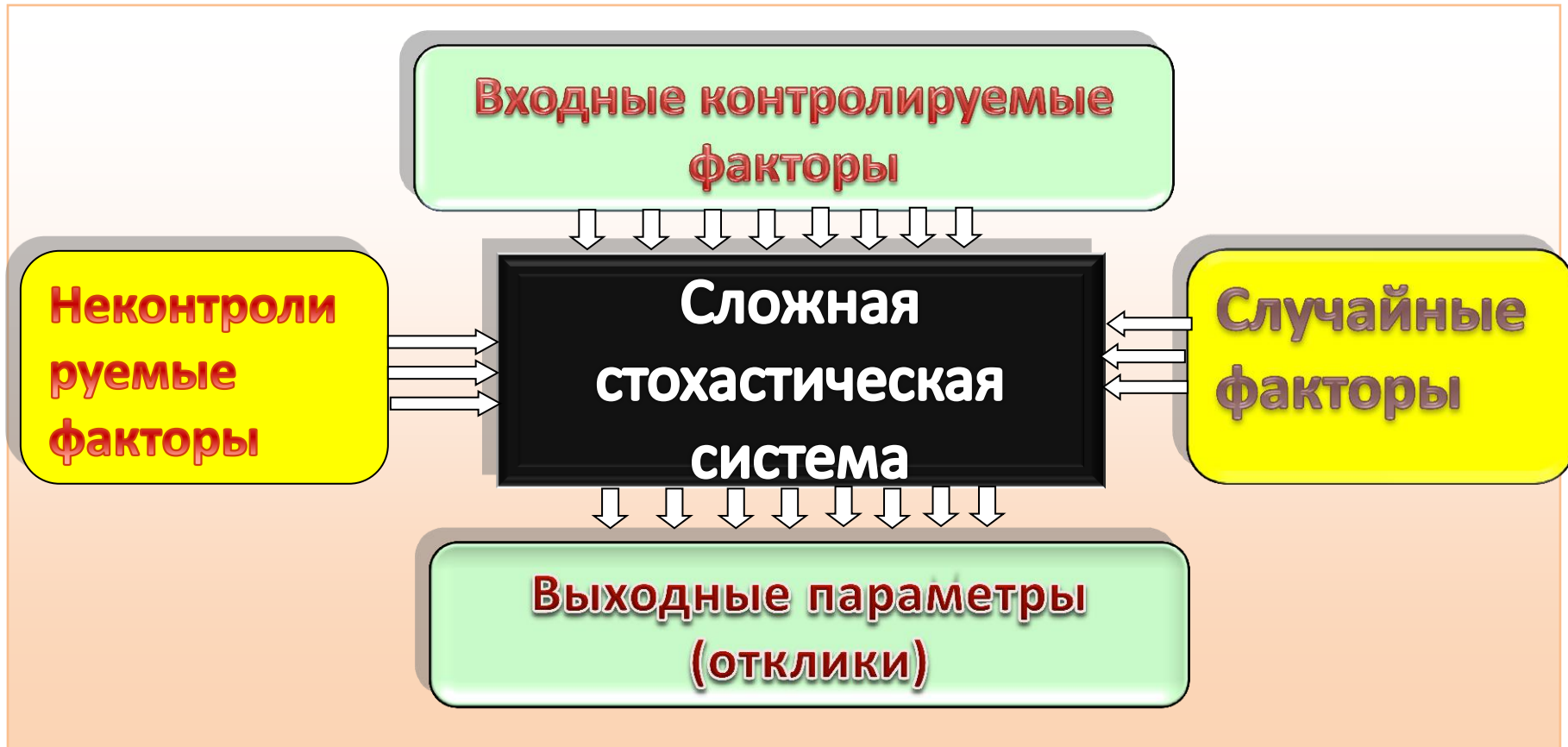
или

≠

**Внедрение в
работу
практического
врача участковой
больницы**



Приоткрыть крышку черного ящика



Вопрос 2. Откуда у Вас уверенность в полученных результатах?

Результат
получен
у 1
пациента

Результат
получен
у группы
пациентов

Убедитесь в
типичности
выборки для
данного
заболевания

Убедитесь в
случайности
выборки

Убедитесь в
достаточном
размере
выборки

Вопрос 3. Почему Вам должны верить?

Результат
получен
у группы
пациентов

Докажите
типичность
выборки для
данного
заболевания

Докажите
случайность
формирован
ия выборки

Докажите
достаточный
размер
выборки

Пример нерепрезентативной выборки

В США одним из наиболее известных исторических примеров нерепрезентативной выборки считается случай, происшедший во время президентских выборов в 1936 году^[11]. Журнал «Литрери Дайджест», успешно прогнозировавший события нескольких предшествующих выборов, ошибся в своих предсказаниях, разослав десять миллионов пробных бюллетеней своим подписчикам, а также людям, выбранным по телефонным книгам всей страны и людям из регистрационных списков автомобилей. В 25 % вернувшихся бюллетеней (почти 2,5 миллиона) голоса были распределены следующим образом: 57 % отдавали предпочтение кандидату-республиканцу Альфу Лэндону 40 % выбрали действующего в то время президента-демократа Франклина Рузвельта

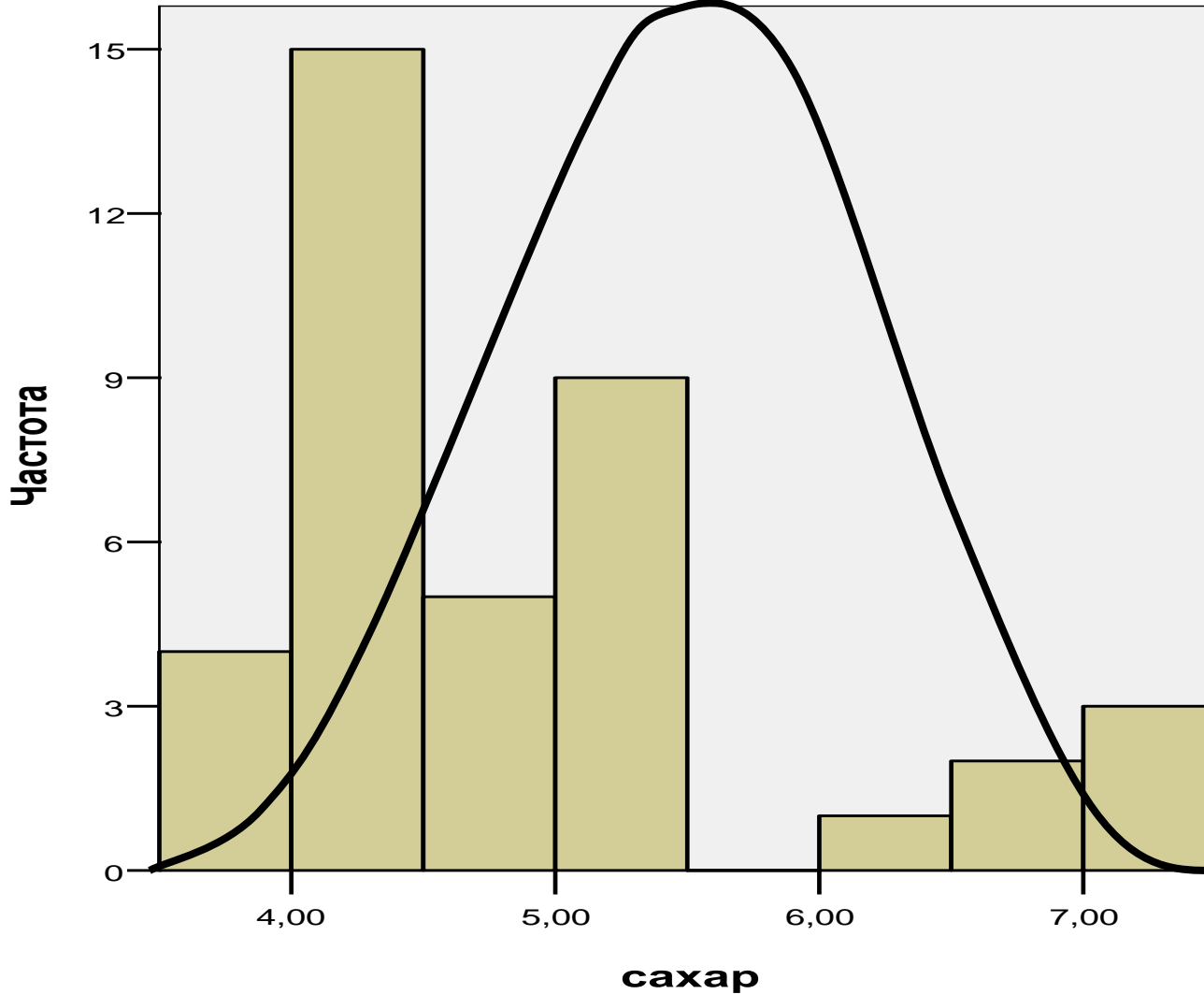
На действительных же выборах, как известно, победил Рузвельт, набрав более 60 % голосов. Ошибка «Литрери Дайджест» заключалась в следующем: желая увеличить репрезентативность выборки, — так как им было известно, что большинство их подписчиков считают себя республиканцами, — они расширили выборку за счёт людей, выбранных из телефонных книг и регистрационных списков. Однако они не учли современных им реалий и в действительности набрали ещё больше республиканцев: во время Великой депрессии обладать телефонами и автомобилями могли себе позволить в основном представители среднего и высшего класса (то есть большинство республиканцев, а не демократов).

Распространенное выражение

- Уровень сахара в крови у исследуемой группы составил $4,9 \pm 1,0(\delta)$ ммоль/л.

Среднее (M)		4,9
95% доверительный интервал для среднего	Нижняя граница	4,5 (3,8)
	Верхняя граница	5,2 (5,5)
Медиана		4,3
Стд. отклонение ($\pm\delta$)		1,0
Минимум		3,6
Максимум		7,2
Ошибка среднего ($\pm m$)		0,2

Гистограмма

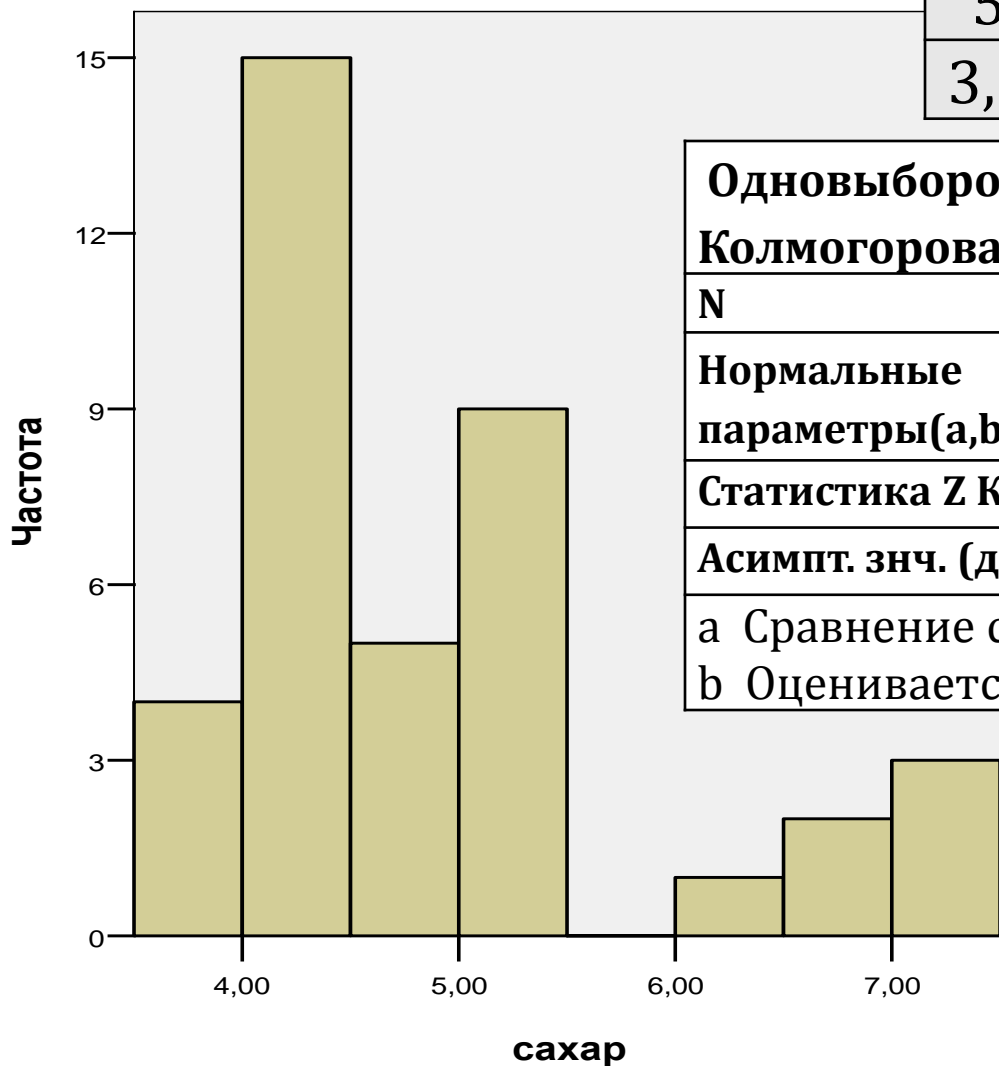


Mean = 4,859
Std. Dev. =
1,00622
N = 39

Уровень сахара в крови у исследуемой группы составил 4,3 [3,7;6,2] ммоль/л (Me [P10;P90]).

Гистограмма

Медиана и процентиля



5	10	25	50	75	90	95
3,6	3,7	4,1	4,3	5,1	6,2	7,2

Одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова		сахар
N		89
Нормальные параметры(a,b)	Среднее	4,6292
	Стд. отклонение	,96321
Статистика Z Колмогорова-Смирнова		2,252
Асимпт. знч. (двухсторонняя)		,000
a Сравнение с нормальным распределением.		
b Оценивается по данным.		

Mean = 4,859
 Std. Dev. = 1,00622
 N = 39

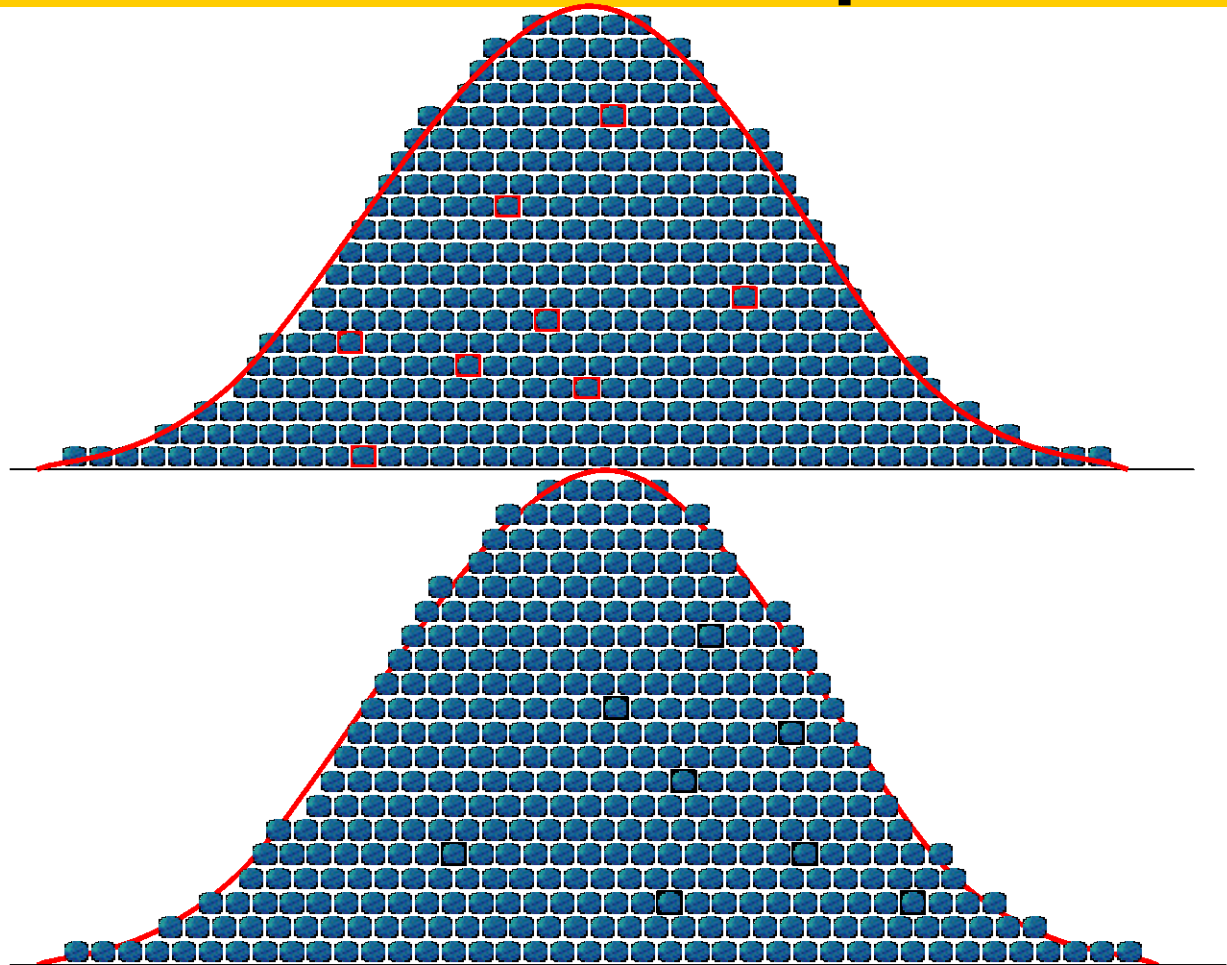
● Исследования сплошные и выборочные

☀ Что такое сплошные и выборочные исследования?

☀ Понятие о генеральной совокупности

- Все субъекты, подходящие для проведения исследования
- Самая большая генеральная совокупность – все человечество
- Методы аналитической статистики при исследовании генеральной совокупности не применяются
- Понятие выборки

Генеральная совокупность и выборка



Sample size

Andrey Rodionov MD, MPH

30

Допущение

Результаты, полученные на выборке можно распространить на всю генеральную совокупность (с известным допущением, выражаемым через вероятности α - и β -ошибок)



Почему исследователи любят выборочные исследования

- ☀ **Меньше работы**
- ☀ **Меньше денег**
- ☀ **Меньше времени**
- ☀ **Меньше головной боли (?)**

Оптимальный размер выборки

- ✦ В интересах исследователя
- ✦ В интересах реально существующей ситуации в генеральной совокупности

Вопросы, предваряющие процедуру выборки

☛ Как сделать репрезентативную выборку?

или

☛ Как избежать ошибки отбора *selection bias*

и

☛ Насколько я готов ошибиться исходя из того, что обследована будет не генеральная совокупность а выборка из нее?

Выборки

Неслучайные
(детерминированные)

Произвольная
С бессистемным отбором

Типовая
Включает типичные элементы
генеральной совокупности

Квотированная
Соответствует распределе-
нию определенных признаков
в генеральной совокупности

«Снежный ком»
Каждый респондент называет
еще одного или нескольких
потенциальных респондентов

Случайные (вероятностные)

Простая
Элементы отбираются
с использованием случай-
ных чисел

Стратифицированная
Элементы случайным
образом выбираются
из каждой страты

Кластерная
Элементы являются членами
нескольких случайным обра-
зом отобранных кластеров

Систематическая
Отбор осуществляется
от «точки отсчета»
с определенным шагом

Способы формирования выборки. Понятие о рандомизации

- ✦ Выборки не основанные на вероятностях *non-probability samples*
- ✦ Выборки вероятностные *probability samples*
- ✦ Рандомизация *randomization*

Виды выборки не основанной на вероятностях

✚ Простая случайная *simple random sample*

✚ Систематическая выборка *systematic sample*

✚ Удобная выборка *sample of convenience*

Sample size

Andrey Rodionov MD, MPH



Простая вероятностная выборка:

- Простая повторная выборка. Использование такой выборки основывается на предположении, что каждый респондент с равной долей вероятности может попасть в выборку. На основе списка генеральной совокупности составляются карточки с номерами респондентов. Они помещаются в колоду, перемешиваются и из них наугад вынимается карточка, записывается номер, потом возвращается обратно. Далее процедура повторяется столько раз, какой объём выборки нам необходим.

Минус: повторение единиц отбора.

Систематическая вероятностная выборка.

Является упрощенным вариантом простой вероятностной выборки. На основе списка генеральной совокупности через определённый интервал (K) отбираются респонденты. Величина K определяется случайно. Наиболее достоверный результат достигается при однородной генеральной совокупности, иначе возможны совпадение величины шага и каких-то внутренних циклических закономерностей выборки (смещение выборки). Минусы: такие же как и в простой вероятностной выборке.

«Удобная» выборка.

- ☛ Процедура «удобной» выборки состоит в установлении контактов с «удобными» единицами выборки — с группой студентов, спортивной командой, с друзьями и соседями. Если необходимо получить информацию о реакции людей на новую концепцию, такая выборка вполне обоснована. «Удобную» выборку часто используют для предварительного тестирования анкет.

Виды вероятностной выборки

- ✦ Кластерная выборка *cluster sample*
- ✦ Стратифицированная выборка *stratified sample*
- ✦ Зонная выборка *zone sample*
- ✦ Многоэтапная выборка *multilevel sample*

Серийная (гнездовая, кластерная) выборка.

- ✦ Единицы отбора представляют собой статистические серии (семья, школа, бригада и т. п.). Отобранные элементы подвергаются сплошному обследованию. Отбор статистических единиц может быть организован по типу случайной или систематической выборки. Минус: Возможность большей однородности, чем в генеральной совокупности.

Простая случайная выборка

Жребий (к/ф «Гараж»)

Кубики

Генератор случайных чисел

Программа PERI



Кластерная выборка

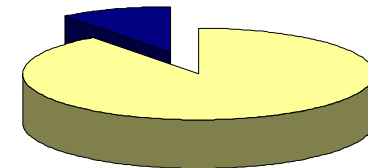
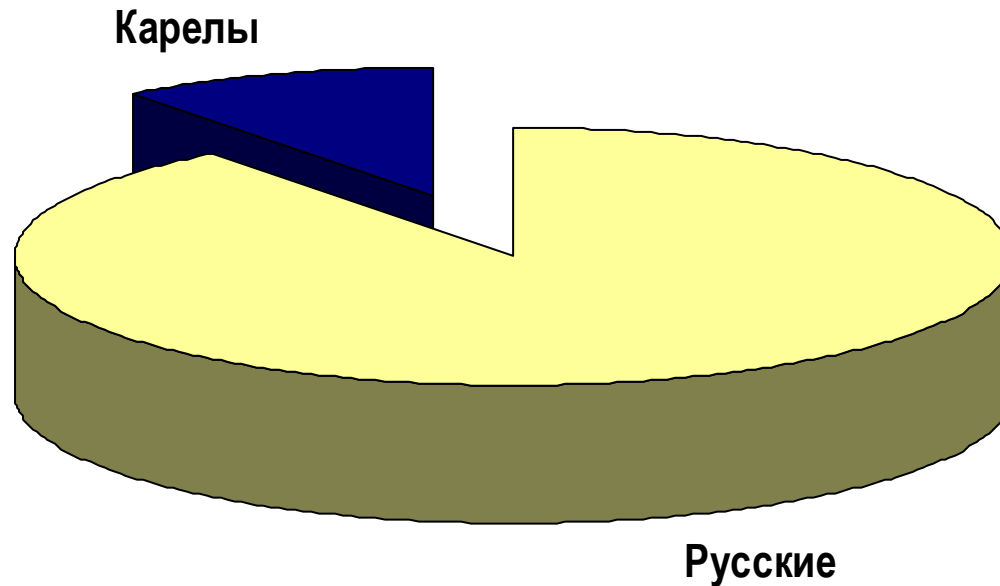


Классы школы

Цеха завода

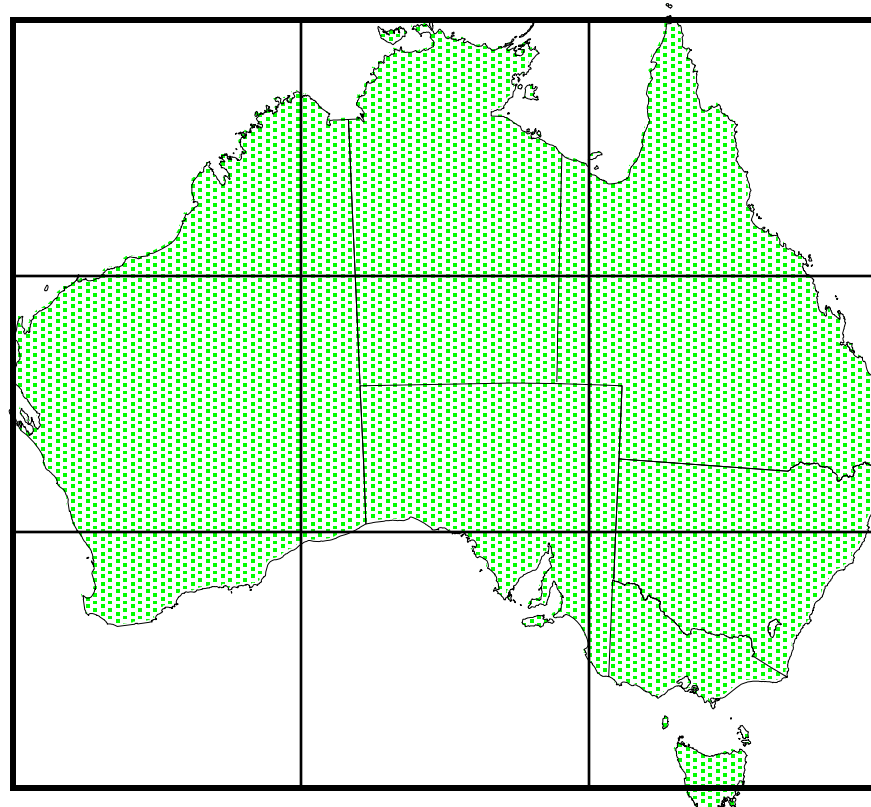
Дома микрорайона

Стратифицированная выборка



**Выборка соответствует
генеральной совокупности
по структуре**

Зонная выборка



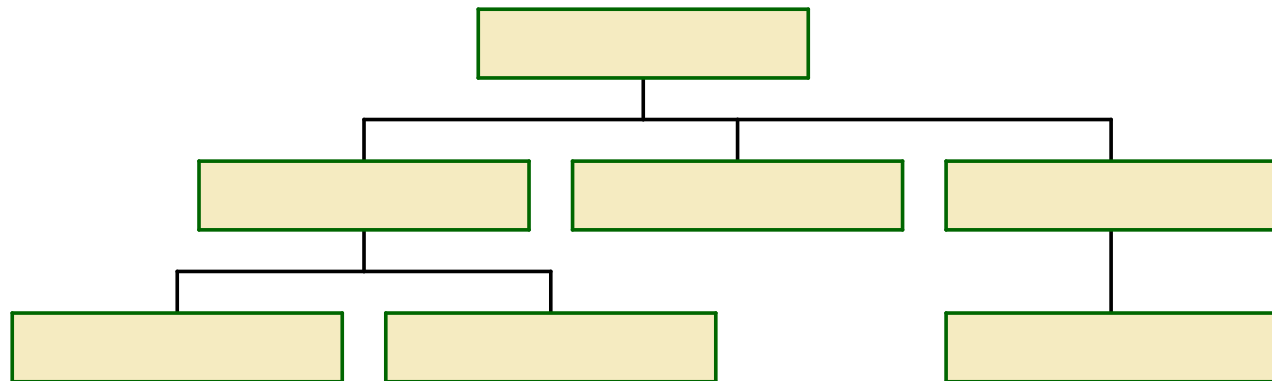
Sample size

Andrey Rodionov MD, MPH

46

Многоэтапная выборка

- ☛ Первый этап – зонная
- ☛ Второй этап – кластерная
- ☛ Третий этап – стратифицированная по полу



Понятие об α - и β -ошибке

Результаты тестирования нулевой гипотезы

		Нулевая гипотеза истинна	
		да	нет
Результат проверки истинности нулевой гипотезы	да	Истинноположительные	β -ошибка
	нет	α -ошибка	Истинноотрицательные

α- и β-ошибки в выборочном исследовании

✚ Вероятность ошибки – *P value*, величина p .

✚ Какую величину p мы можем допустить?

– $p_\alpha < 0.05$

– $p_\beta < 0.2$ (0.1)

✚ Что такое $p_\alpha < 0.05$

– 0.05

– 5%

– 1/20

$p_\beta < 0.2$

0.2

20%

1/5


Величина p_{α} для выборки

Величина $p < 0.05$ говорит о том, что я готов найти различия по какому-нибудь параметру менее чем в 5% выборок одинаковой численности, формируя их одну за другой случайным образом из генеральной совокупности, или что меньше чем одна выборка из двадцати не будет адекватно представлять по этому параметру генеральную совокупность **или** более чем 95% (более чем 19 из 20) всех таких выборок будут адекватно представлять генеральную совокупность.


$$N = \frac{V^2 \delta^2}{\Delta^2},$$

$$\Delta = \frac{V \delta}{\sqrt{N}},$$

$$N = \frac{V^2 \rho q}{\Delta^2},$$


$$n = \frac{t^2 \cdot \delta^2 \cdot N}{t^2 \cdot \delta^2 + D^2 \cdot N}$$

Имеем собственно-случайную бесповторную выборку. Дисперсия доли равна

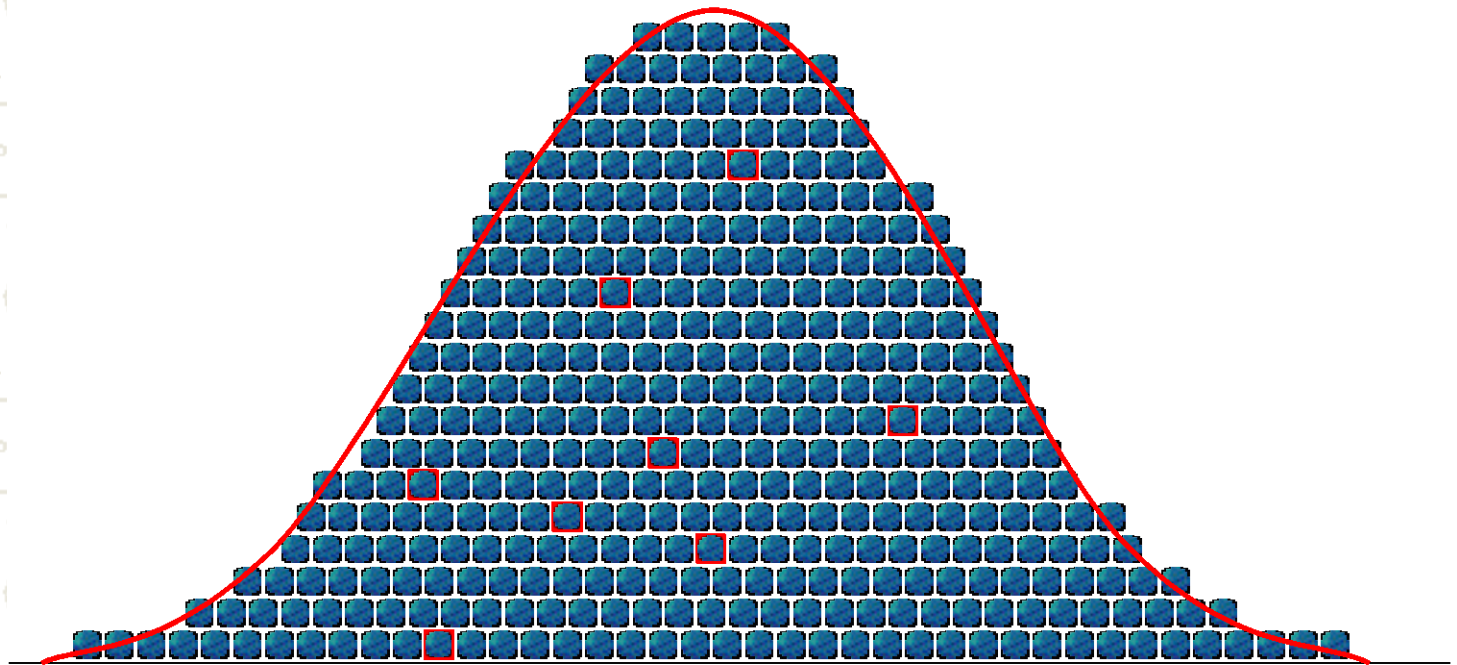
$$\sigma_W^2 = W(1 - W) = 0,3 \cdot 0,7 = 0,21.$$

Минимально необходимая численность выборки определяется по формуле:

$$n = \frac{t^2 \sigma_W^2 N}{\Delta_W^2 N + t^2 \sigma_W^2} = \frac{2^2 \cdot 0,21 \cdot 200}{0,05^2 \cdot 200 + 2^2 \cdot 0,21} = \frac{168}{0,5 + 0,84} = \frac{168}{1,34} = 125,4 \geq 126 \text{ чел.}$$

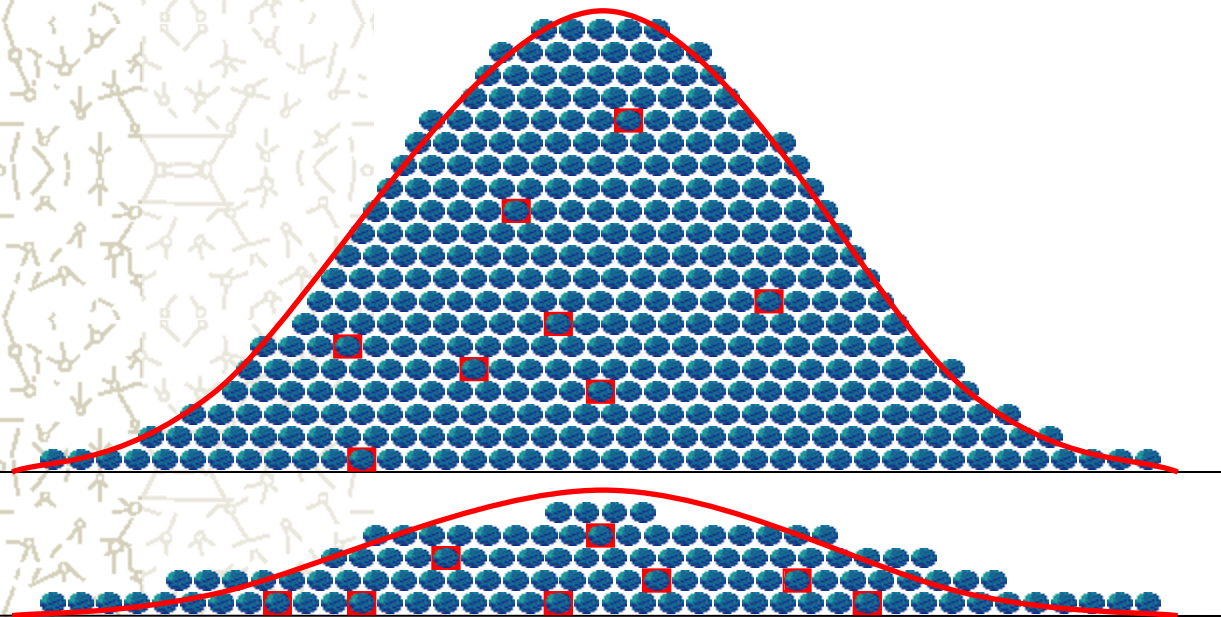
Размер выборки

От чего зависит минимальный допустимый размер выборки?



● Распространенность, частота новых случаев и величина переменной

Какое распределение более точно характеризуется выборкой из восьми единиц наблюдения?



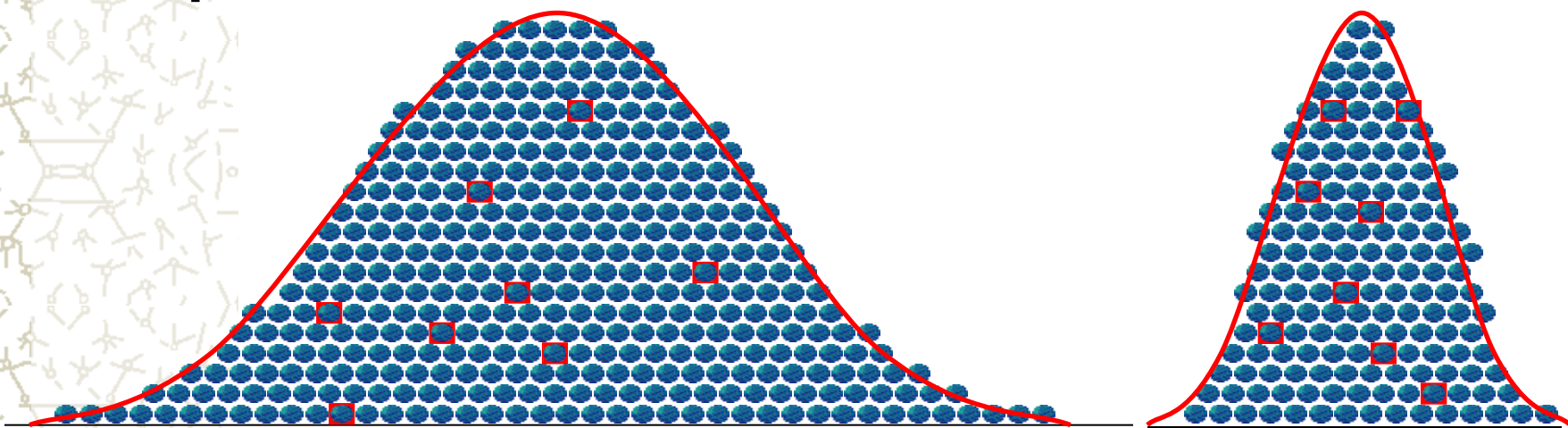
Sample size

Andrey Rodionov MD, MPH

Размер выборки зависит от размера генеральной совокупности, т.е. от распространенности состояния или числа его новых случаев, величины измеряемой количественной переменной

Размах колебаний признака, разброс значений

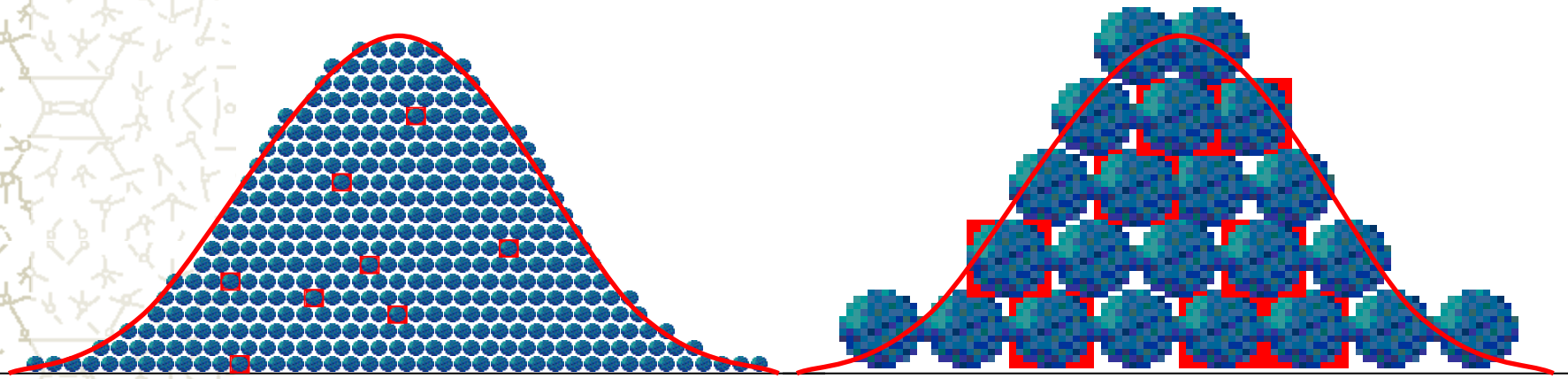
Какое распределение более точно характеризуется
выборкой из восьми единиц наблюдения?



Размер выборки зависит от размаха колебаний,
разброса значений признака или от дисперсии
изучаемой переменной

Величина интересующего различия

Какое распределение более точно характеризуется выборкой из восьми единиц наблюдения?

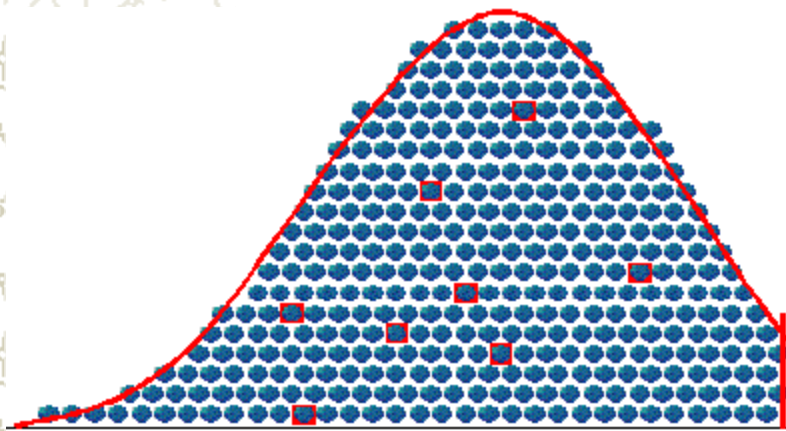


САД <100, 100-109, 110-119... САД <100, 100-139, 140-169

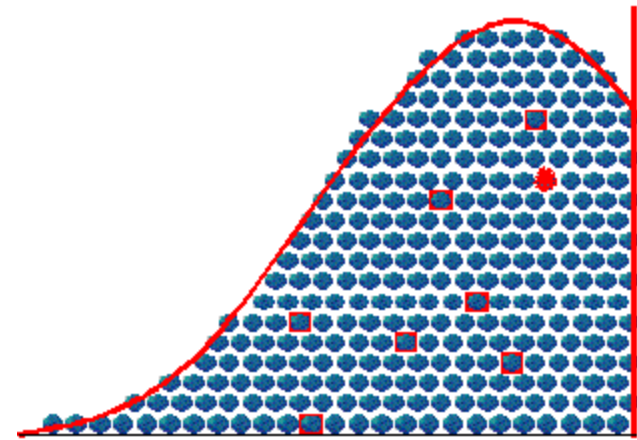
Размер выборки зависит от величины различия, которое мы хотим найти

Величины α и β ошибок

Какое распределение более точно характеризуется выборкой из восьми единиц наблюдения?



$$\alpha(\beta) = 0.05$$



$$\alpha(\beta) = 0.35$$

Размер выборки зависит от величин допустимых α и β ошибок

Для нормального распределения

$$PB \approx \frac{\text{Распр} * \text{Размах} * Z_{\alpha} * Z_{\beta}}{MЗР}$$

PB – минимальный размер выборки

Распр – распространенность, частота новых случаев или величина изучаемой переменной
 α и **β** - ошибки – обычно 0.05 и 0.2(0.1)

соответственно

MЗР – минимальное значимое различие, обнаружение которого нами запланировано

$$Z_{\alpha} \text{ (для } \alpha=0.05) = 1.96 \quad Z_{\beta} \text{ (для } \beta=0.2) = 0.84$$

Для парного t - теста

$$n \geq (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * (2s_d^2 / D^2)$$

- n – количество пар
- S_d – стандартное отклонение для n различий
- D – минимальное значимое различие
- Z_{α} – для $\alpha=5\% = 1.96$
- Z_{β} – для $\beta=20\% = 0.84$

Для двух независимых групп

$$n \geq (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * (2s^2 / D^2)$$

- n – размер группы (при условии, что $n=n_1=n_2$)
- S – стандартное отклонение для n различий
- D – минимальное значимое различие
- Z_{α} – для $\alpha=5\% = 1.96$
- Z_{β} – для $\beta=20\% = 0.84$

Для сравнения пропорций

- ✱ Настоящая формула очень сложная
- ✱ Иногда с практической и познавательной целью используют упрощенную формулу
- ✱ Она дает чуть меньшее значение n , чем должно быть в действительности и чуть большую вероятность β -ошибки

Для сравнения пропорций (2)

$$n \geq (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * 2p(1 - p) / D^2$$

- n – размер групп 1 и 2, при условии, что $n=n_1=n_2$
- p (доля1+доля2)/(группа1+группа2)
- D – минимально приемлемые различия
- $Z_{\alpha} = 1.96$
- $Z_{\beta} = 0.84$

Для оценки величины

$$n \geq (Z_{\alpha})^2 * SD^2 / (0.05 * M)^2$$

☛ **n** – размер группы

☛ **$Z_{\alpha} = 1.96$**

☛ **SD** – стандартное отклонение для измеряемой величины

☛ **M** – величина измеряемой переменной

Вместо заключения

- Откуда брать недостающие данные для расчета минимального размера выборки
 - Литературные данные
 - Пилотное исследование
- Используйте проверенные компьютерные программы (PEPI)
 - Доступна бесплатная версия

Выбор метода сравнения выборок и определения взаимосвязи явлений

Признак	Исследование				
	Две группы	Более 2-х групп	Одна группа до и после воздействия	Одна группа несколько факторов воздействия	Связь признаков
Количественный (параметрический)	Критерий Стьюдента	Дисперсионный анализ	Парный критерий Стьюдента	Дисперсионный анализ повторных изменений	Линейная регрессия, корреляция
Качественный	Критерий Хи-квадрат, Z-критерий	Критерий Хи-квадрат	Критерий Мак-Нимара	Критерий Кохрена	Коэффициент сопряженности
Порядковый	Критерий-Манна-Уитни	Критерий Крускала-Уоллиса	Критерий Уилкоксона	Критерий Фридмана	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Ограничение применения Z - критерия

При применении Z критерия или как его иногда называют, критерия Стьюдента для долей, **должно выполняться правило np и $n(1 - p)$ больше 5 или 500 для %**. Если хотя бы для одной выборки это условие не выполняется, то критерий z неприменим, и нужно воспользоваться точным критерием Фишера.

Пример выборка 20 человек соотношение признака 20% к 80%, $20 * 20 = 400 < 500$

Ограничение применения критерия Хи-квадрат

Для критерия Хи-квадрат консервативное правило гласит, что ни одно значение ожидаемой частоты в группе должно быть меньше 5, и общая выборка должна составлять, как минимум, 20 человек в противном случае нужно воспользоваться точным критерием Фишера.

Многие статистические пакеты учитывают этот принцип!!!

Факторный анализ

Общее правило для факторного анализа применять его не менее, чем для 300 случаев, или, более мягкое правило, - не менее, чем 50 испытуемых для каждого фактора. Comrey & Lee (1992) приводят такие указания касательно размера выборки в факторном анализе: 50 очень плохо, 100 плохо, 200 сойдет, 300 хорошо, 500 очень хорошо, 1000 отлично.

Определения качественных отличий между выборками

	Выборка 1	Выборка 2
Мужчины	40	50
Женщины	50	40

Определения качественных отличий между выборками

	Выборка 1	Выборка 2
Размер первой группы градации признака		
Размер второй группы градации признака		
Размер третьей группы градации признака		
Размер i -й группы градации признака		

Определения качественных отличий между выборками

	Выборка 1	Выборка 2	Выборка 3
Дети 0-17			
Население трудоспособного возраста			
Население старше трудоспособного возраста			

Основные виды ошибок научного исследования

1. Ошибки регистрации:

- Случайные (взаимно погашаются и не влияют на результат исследования);
- Систематические (плохая юстировка прибора, неоднозначность инструкции, недостаточная унификация методов и т.д. – могут существенно исказить результат исследования).

Основные виды ошибок научного исследования

2. Методические

- Недостаточность числа наблюдений;
- Нарушение случайности отбора;
- Неправильная группировка данных;
- Использование средних величин в неоднородных группах и другие.

Основные виды ошибок научного исследования

3. Логические

- Сравнение данных без учета их качественной характеристики;
- Смещение причины и следствия;
- Недоучет взаимосвязи явлений.

“Для проверки в клинике имеются два пути, отнюдь не исключающие друг друга и одинаково важные. Я понимаю путь статистического доказательства, с одной стороны, и точное клиническое наблюдение каждого отдельного случая — с другой”.

В. А. Манассеин

Выводы:

Таким образом мы рассмотрели:

Основные принципы и этапы

организация научного статистического

исследования

Рекомендованная литература по теме занятия:

- обязательная;

Павлушков И.В. Основы высшей математики и математической статистики: Учебник для мед. вузов

- дополнительная;

1. А. Петри, К. Сэбин Наглядная медицинская статистика. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2009. – С. 71-86.

2. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие. - СПб.: Фолиант, 2006. – С. 262-286.

Благодарю за внимание