

УДК 625.098

© 2011 г. **А.В. Богомолов**, д-р техн. наук,
Ю.А. Кукушкин, д-р техн. наук

(Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной
медицины Минобороны России, Москва)

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТА-АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ НЕЗАВИСИМЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Излагается технология мета-анализа, используемая для обобщения результатов независимых медико-биологических исследований, и приводится ее математическое обеспечение.

Ключевые слова: мета-анализ, экспериментальные медико-биологические исследования, обработка экспериментальной информации.

Введение

При решении ряда практических задач исследования эффекта воздействия изучаемого неблагоприятного фактора на состояние человека специалистам приходится сталкиваться с проблемой малого объема экспериментального материала, что не позволяет сделать достоверного вывода о наличии/отсутствии проявлений эффекта воздействия изучаемого фактора в эксперименте. Причинами этого могут быть, например, уникальность условий эксперимента, дороговизна или высокий риск его проведения и т.п. Получить количественную оценку проявления эффекта воздействия в этом случае можно путем статистического обобщения результатов нескольких независимых аналогичных исследований. С этой целью в последнее время часто используется статистический метод, называемый мета-анализом [1].

Мета-анализ – это статистический метод, использующийся для получения количественной оценки эффекта воздействия изучаемого фактора на основании результатов нескольких независимых экспериментальных исследований, которые, по мнению исследователя, могут быть объединены.

Надежность и достоверность получаемой оценки проявления эффекта зависят от числа включенных исследований и от их качества. Большое количество примеров практического использования мета-анализа можно найти в исследованиях в области доказательной медицины и фармакоэкономики. Однако описаний математического обеспечения, использующегося при проведении мета-анализа, в

доступной литературе не приводится, что превращает процедуру мета-анализа в «черный ящик» и не дает возможности использовать ее на практике.

Исходные данные для мета-анализа

Объединяемые с помощью мета-анализа исследования должны строиться по следующей схеме. Исследуются две группы испытуемых: экспериментальная (подвергающаяся воздействию изучаемого фактора) и контрольная (не подвергающаяся воздействию изучаемого фактора). В каждой группе испытуемых определяются число случаев проявления эффекта воздействия и число случаев с отсутствием проявления этого эффекта (табл. 1, в которой экспериментальные результаты выделены полужирным шрифтом).

Таблица 1

Группа	Наличие эффекта	Отсутствие эффекта	Сумма
Экспериментальная	a_i	b_i	$a_i + b_i = n_{iэ}$
Контрольная	c_i	d_i	$c_i + d_i = n_{ик}$
Объединенная	$a_i + c_i$	$b_i + d_i$	$N_i = n_{iэ} + n_{ик}$

Технология стандартного мета-анализа

Проведение мета-анализа предполагает выполнение следующей последовательности действий.

1. Вычисляются доли проявления эффекта в экспериментальной (PE_{1i}) и контрольной (PE_{2i}) группах – отношения числа случаев, в которых эффект наблюдался, к объему групп (число экспериментов в группах):

$$PE_{1i} = a_i / (a_i + b_i) 100 \% , \quad PE_{2i} = c_i / (c_i + d_i) 100 \% ,$$

где $i = \{1..k\}$ – номер исследования; k – число объединяемых исследований.

2. Вычисляется разность долей эффектов в экспериментальной и контрольной группах

$$DPE_i = PE_{1i} - PE_{2i}.$$

3. Вычисляется стандартное отклонение разности эффектов:

$$SD_i = \sqrt{(PE_{1i}(100 - PE_{1i}) / n_{iэ}) + (PE_{2i}(100 - PE_{2i}) / n_{ик})},$$

где $n_{iэ}$ – объем экспериментальной группы; $n_{ик}$ – объем контрольной группы.

4. Вычисляются границы 95% доверительного интервала (CI_i) [2, 3]:

$$CI_i = \Delta PE_i \pm 1,96 SD_i,$$

где «-» соответствует левой (нижней), а «+» – правой (верхней) границам доверительного интервала.

5. Вычисляется достоверность проявления эффекта по одному исследованию (достоверность исследования) по критерию хи-квадрат (χ^2). Формула для вычисления величины критерия выбирается в зависимости от исходных данных [4 – 6]. Если объем анализируемой выборки меньше 20 или объем анализируемой выборки находится в интервале между 20 и 40, а наименьшее из значений (a_i, b_i, c_i, d_i) не превосходит 5, то для определения уровня значимости нулевой гипотезы следует использовать формулу Фишера [7, 8]:

$$p_i = ((a_i + b_i)!(c_i + d_i)!(a_i + c_i)!(b_i + d_i)!)/(N_i!a_i!b_i!c_i!d_i!),$$

где N_i – объем объединенной (экспериментальной и контрольной) группы в i -м исследовании, $!$ – знак факториала. В других случаях следует вычислять значение критерия c^2 [6, 8]

$$c_i^2 = ((a_i \cdot d_i - b_i \cdot c_i)^2 \cdot N_i) / ((a_i + b_i) \cdot (c_i + d_i) \cdot (a_i + c_i) \cdot (b_i + d_i))$$

и по полученному значению критерия при числе степеней свободы $df = 1$ с помощью таблиц c^2 -распределения определять уровень значимости нулевой гипотезы – p_i .

6. Вычисляется достоверность проявления эффекта по всем исследованиям (средняя достоверность). Исследования объединяются по величинам Z -критериев. По значению p_i , используя таблицы нормального распределения, необходимо определить значение Z -критерия для каждого исследования (Z_i). Вычислить обобщенное значение Z -критерия $Z_{overall}$:

$$Z_{overall} = \sum_{i=1}^k Z_i / \sqrt{k} .$$

По полученному значению $Z_{overall}$, используя статистические таблицы нормального распределения, определить значение средней достоверности проявления эффекта ($p_{overall}$).

7. Определяется однородность исследований – уровень значимости гипотезы о согласованности данных по критерию хи-квадрат, которая позволяет сделать заключение о возможности (корректности) статистического обобщения результатов исследований. Для этого выполняются следующие шаги. Вычисляются среднее значение Z -критерия по всем исследованиям и значение критерия согласия (однородности) хи-квадрат:

$$\bar{Z} = \sum_{i=1}^k Z_i / k , \quad c^2 = \sum_{i=1}^k (Z_i - \bar{Z})^2 .$$

По полученному значению χ^2 при числе степеней свободы $df = k-1$, используя статистические таблицы, следует определить уровень значимости p и проверить гипотезу об однородности результатов, полученных в экспериментальной и контрольной группах, сравнив полученное значение p с априорно выбранным критическим значением (как правило, 0,05 или 0,01).

8. Вычисляется *эффективный размер выборки* (r) – оценка несоответствия результатов в экспериментальной и контрольной группах:

$$r = Z_{overall} / \sqrt{\sum_{i=1}^k N_i} .$$

9. Вычисляется *объем ложной выборки* (Nfs) – потребное число исследований, дополнительное включение которых в обобщенную выборку приводило бы к превышению полученного в результате объединения уровня значимости гипотезы об отсутствии эффекта:

$$Nfs = \left(\sum_{i=1}^k Z_i / 1,645 \right)^2 - k .$$

Перейти к способу описания данных, заданному таблицей кросс-табуляции, можно, если исследователь привел такие данные, которые позволяют получить величины a_i , b_i , c_i , d_i решением системы линейных алгебраических уравнений. Если данные, указанные исследователем, не позволяют определить величины a_i , b_i , c_i , d_i , то мета-анализ может быть проведен частично [2, 9]. Например, если для исследования задано только значение уровня значимости различий эффектов в экспериментальной и контрольной группах – p_i (вероятность отвержения нулевой гипотезы об отсутствии различий эффектов, если она верна), то мета-анализ может быть проведен с шага 6.

Описанная процедура определяет порядок проведения *стандартного мета-анализа*, целью которого является мета-анализ каждого отдельного исследования и исследования, полученного путем их объединения. Для определения степени влияния каждого отдельного исследования на окончательный результат выполняется мета-анализ со скользящим протоколом и кумулятивный мета-анализ.

Технология мета-анализа со скользящим протоколом

Мета-анализ со скользящим протоколом предполагает последовательное поочередное исключение каждого отдельного исследования из анализа с последующим его возвращением в выборку. В начале процедуры анализируется объединенное исследование. На первом шаге анализа исключается первое исследование, на втором шаге первое исследование «возвращается» в выборку, второе исключается. Процедура завершается после возвращения в выборку последнего исследования (рис. 1).

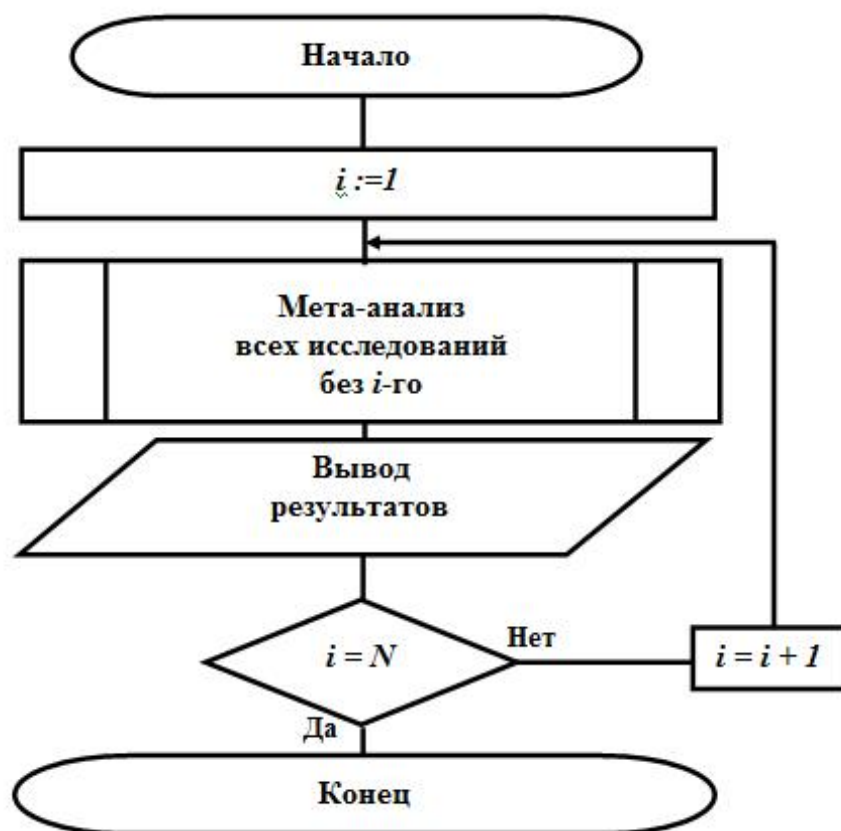


Рис. 1. Алгоритм мета-анализа со скользящим протоколом.

Технология кумулятивного мета-анализа

Кумулятивный мета-анализ заключается в последовательном добавлении отдельных исследований в анализируемую группу исследований (выборку). На первом шаге анализируется одно исследование (результаты совпадают с первым шагом стандартного мета-анализа), затем анализируются первое и второе исследования, затем первое, второе и третье исследования и т.д. – до тех пор, пока не будут объединены все исследования (рис. 2).

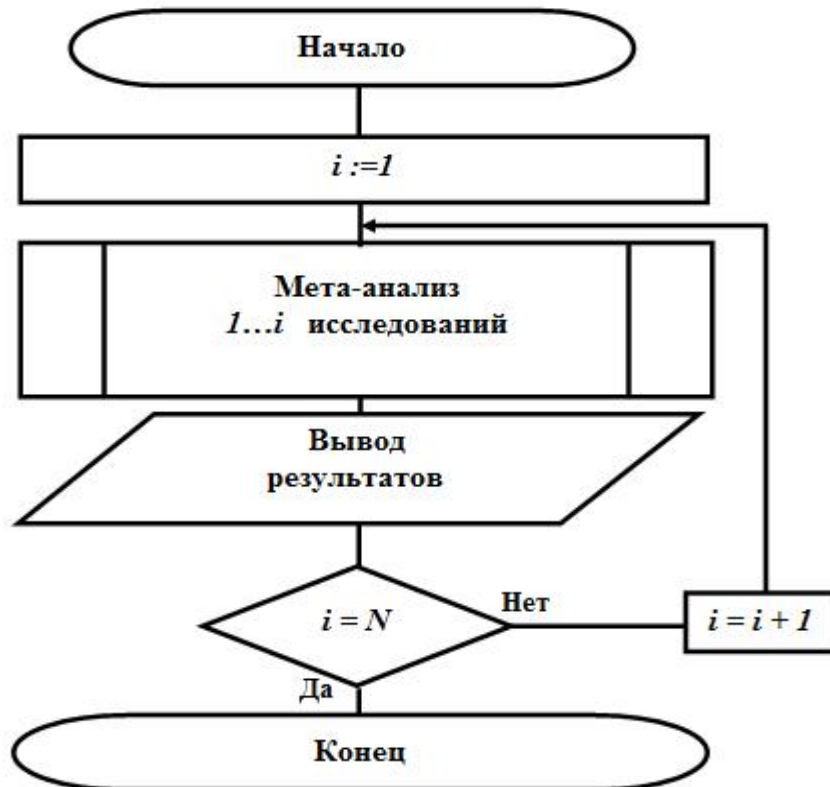


Рис. 2. Алгоритм кумулятивного мета-анализа.

Итоговый результат (характеристики, полученные для объединенного исследования) во всех видах мета-анализа должен совпадать. На основании промежуточных результатов анализа делаются выводы о достоверности проявления эффекта в отдельных исследованиях. Отсутствие существенных отклонений частного результата (без учета каждого из отдельных исследований) от конечного результата (по объединенному исследованию) является подтверждением достоверности и надежности полученных результатов.

Способ визуализации результатов мета-анализа

Результаты мета-анализа удобно представлять графически в двумерном пространстве (рис. 3 – 5).

По оси ординат располагается порядковый номер анализируемого исследования (или исключенного исследования, или объединяемых исследований соответственно виду мета-анализа), а по оси абсцисс откладывается разность эффектов в экспериментальной и контрольной группах, отмечается левая и правая граница ее 95% доверительного интервала. Отрезки, соединяющие три указанные

точки для каждого исследования, характеризуют выраженность эффекта и ее достоверность. Чем правее относительно оси нулевой абсциссы расположен полученный отрезок, тем выше проявление эффекта и ее достоверность. При этом считается, что эффект воздействия изучаемого фактора проявился, если 95% доверительный интервал располагается строго справа от оси нулевой абсциссы

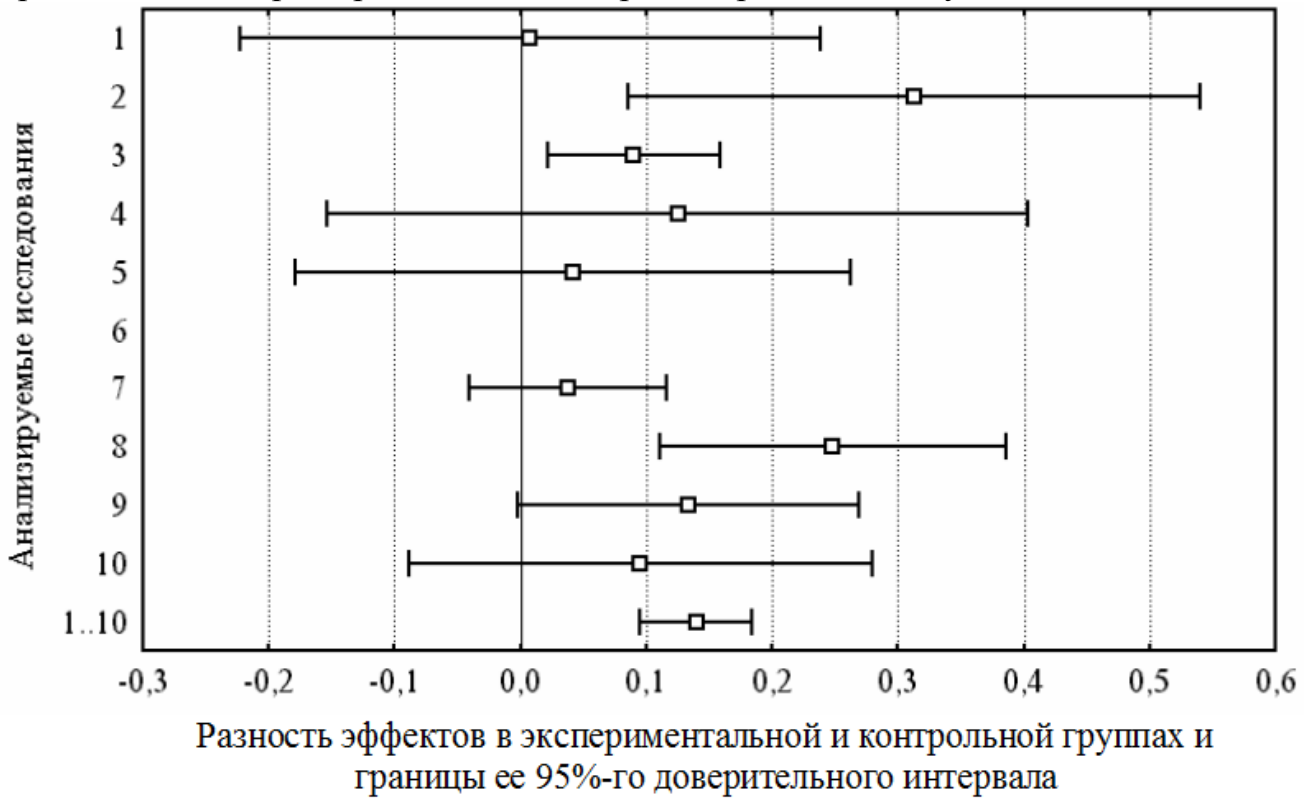


Рис. 3. Визуальное представление результатов стандартного мета-анализа.

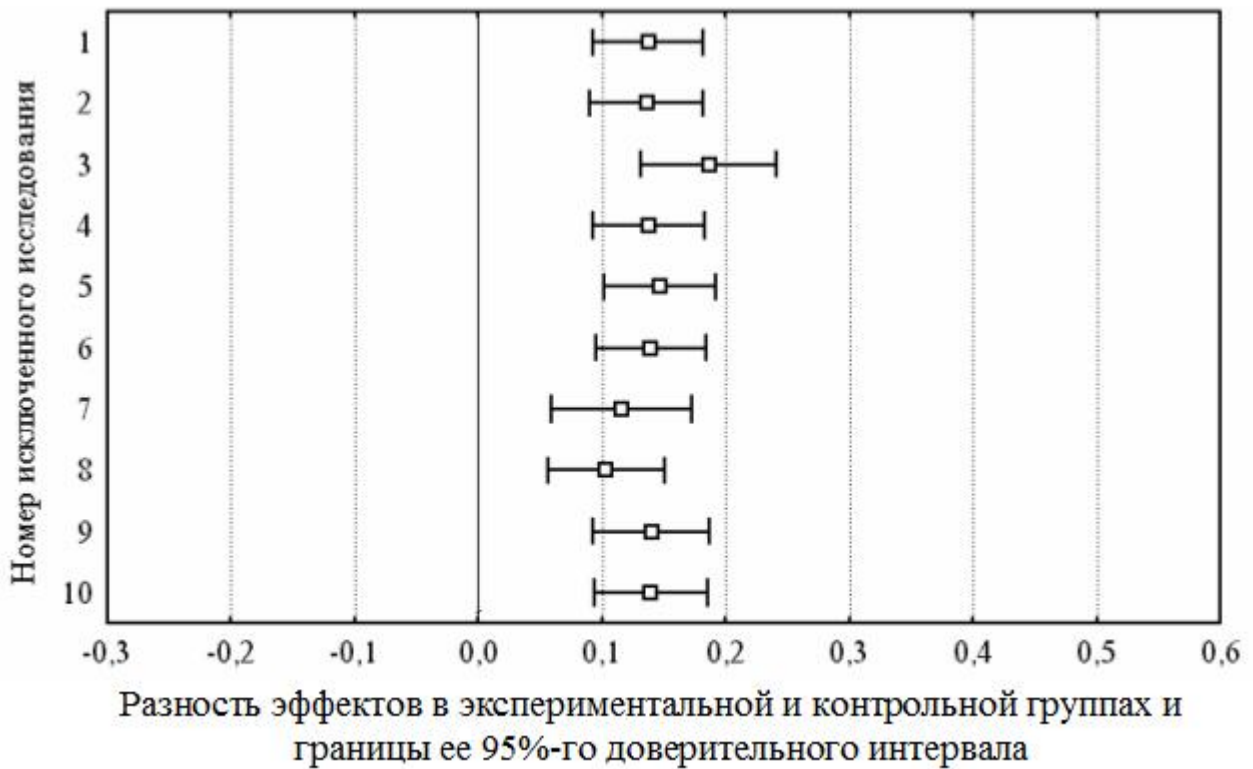


Рис. 4. Визуальное представление результатов мета-анализа со скользящим протоколом.

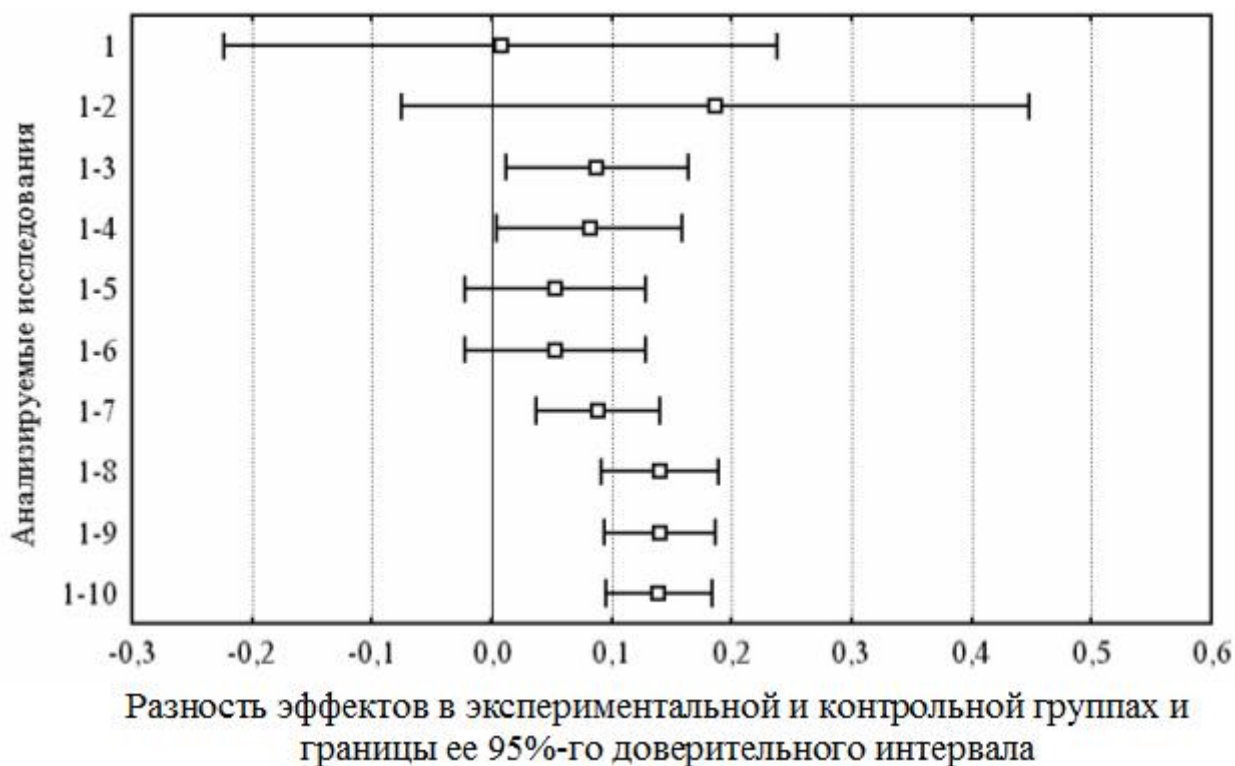


Рис. 5. Визуальное представление результатов кумулятивного мета-анализа.

Рискометрические аспекты мета-анализа

Проведение мета-анализа в медико-биологической практике завершается расчетом и анализом показателей риска (доля состоявшихся событий среди всех наблюдавшихся случаев), шансов (отношение числа исследуемых с наступившим эффектом к числу исследуемых без эффекта в изучаемой группе) и индексов (комбинаций рисков и шансов).

В качестве показателей риска рассматриваются:

абсолютный риск (АР) – отношение числа случаев с наличием эффекта к числу испытуемых в группе

$$AP_э = a_i / (a_i + b_i),$$

$$AP_к = c_i / (c_i + d_i);$$

разность рисков или увеличение абсолютного риска (УАР) – разность абсолютных рисков между экспериментальной и контрольной группами, отражающая дополнительное число случаев проявления эффекта, связанное с воздействием изучаемого фактора, что особенно удобно при исследовании индивидуального риска

$$УАР = AP_э - AP_к;$$

относительный риск (ОР) или отношение рисков – отношение абсолютных рисков для экспериментальной и контрольной групп, показывающее, во сколько раз возможность наступления эффекта выше у испытуемых, подвергающихся воздействию изучаемого фактора, по сравнению с испытуемыми, не подвергавшимися такому воздействию

$$OP = AP_э / AP_к = (a_i c_i) / ((a_i + b_i)(c_i + d_i)).$$

При различных сроках наблюдения за испытуемыми в экспериментальной и контрольной группах рассчитывают частоту наступления исходов для суммарного количества человеко-лет (человеко-дней, человеко-часов и т.п.), затем полученные частоты приводят к общему знаменателю (например, на 100 человеко-часов) и рассчитывают их отношение;

увеличение относительного риска (УОР) – отношение разности рисков к риску в контрольной группе

$$УОР = (AP_э - AP_к) / AP_к = AP_э / AP_к - 1 = ОР - 1.$$

В качестве показателей шансов используют отношение шансов (ОШ) – отношение шансов для экспериментальной группы к шансам для контрольной группы

$$ОШ = (a_i / b_i) / (c_i / d_i) = (a_i d_i) / (b_i c_i).$$

Чем больше зависит эффект воздействия от наличия изучаемого фактора, тем больше величина ОШ отличается от 1.

В практике мета-анализа результатов медико-биологических исследований используют большое число различных индексов, наиболее распространенным является индекс потенциального вреда (ИПВ)

$$ИПВ = 1 / (AP_э - AP_к).$$

ИПВ показывает число испытуемых, которые должны быть подвержены воздействию изучаемого фактора, чтобы у одного испытуемого проявился изучаемый эффект.

Обобщение результатов независимых исследований кумулятивных эффектов влияния пилотажных перегрузок на шейный отдел позвоночника

Пример использования мета-анализа для обобщения результатов отечественных и зарубежных исследований кумулятивных эффектов влияния пилотажных перегрузок на шейный отдел позвоночника летчиков высокоманевренных самолетов представлен в [10].

Проявление эффекта травмирования шейного отдела позвоночника в экспериментальной (обследуемые подвергались воздействию пилотажных перегрузок +Gz) и контрольной (обследуемые не подвергались воздействию перегрузки +Gz) группах характеризовалось его долей, т.е. отношением числа случаев, в которых эффект наблюдался, к объему выборки.

Количественное сопоставление наличия эффектов в указанных группах осуществлялось по разности долей. На основании мета-анализа результатов десяти независимых исследований кумулятивных эффектов влияния пилотажных перегрузок на состояние шейного отдела позвоночника (табл. 2) общим объемом 1390 обследованных (604 подвергавшихся систематическому воздействию перегрузок +Gz, и 786, не подвергавшихся такому воздействию) сделан вывод о наличии статистически достоверной связи возникновения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника с систематическим воздействием перегрузок +Gz (рис. 3 – 5).

Таблица 2

Номер исследования	Объем выборки	Достоверность исследования	Возраст представителей групп		Характер исследования	Метод исследования	Страна и год проведения исследования
			экспериментальной	контрольной			
1	23	0,739	35–37*	35–37*	Лица с систематическим воздействием +G _z по сравнению с контролем	Ядерный магнитный резонанс	Финляндия, 1991
2	31	0,026	28–49*	32–48*	Лица с систематическим воздействием +G _z по сравнению с контролем	Ядерный магнитный резонанс	Бельгия, 1995
3	307	0,013	17–49*	16–48*	Летчики F-16 по сравнению с контролем	Рентгенография	Нидерланды, 1997
4	48	0,281	31,4**	32,5**	Летчики высокоманевренных самолетов по сравнению с летчиками транспортной авиации	Рентгенография, ядерный магнитный резонанс	Испания, 1998
5	80	0,444	28,2**	29,0**	Летчики F-16 по сравнению с летчиками F-1	Ядерный магнитный резонанс	Япония, 1998
6	44	0,050	23–55*	24–55*	Лица с систематическим воздействием перегрузки +G _z по сравнению с контролем	Рентгенография	Франция, 1999
7	470	0,202	—	—	Летчики F-16 по сравнению с летчиками неманевренных самолетов	Рентгенография	Турция, 1995
8	178	0,002	26–35*	26–35*	Летчики высокоманевренных самолетов по сравнению с наземным персоналом	Рентгенография	Китай, 1996
9	158	0,050	23–50*	31–47*	Летчики МиГ-29 и Су-27 по сравнению с летчиками военно-транспортной авиации	Рентгенография	Россия, 1996
10	95	0,221	29–45*	27–50*	Летчики МиГ-29 и Су-27 по сравнению с летчиками военно-транспорт. авиации	Рентгенография, компьютерная томография	Россия, 1998

Примечание: * – диапазон возраста; ** – средний возраст; — данные не представлены.

Полученные результаты показывают, что в группе летного состава, систематически подвергающегося воздействию перегрузок, дегенеративно-дистрофические изменения в шейном отделе позвоночника наблюдаются почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Высокая достоверность этого различия ($p < 0,0001$) свидетельствует о весьма незначительной вероятности отсутствия различий в степени дегенерации шейного отдела позвоночника в группах обследуемых летчиков. Несмотря на то, что результаты пяти (1, 4, 5, 7 и 10-го) исследований в отдельности были недостоверны, для обобщенной выборки по данным десяти исследований нулевая гипотеза об отсутствии проявлений кумулятивных эффектов влияния пилотажных перегрузок на состояние шейного отдела позвоночника отвергается. Таким образом, получено свидетельство положительной и достоверной взаимосвязи между систематическим воздействием пилотажных перегрузок и наличием объективных признаков дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника.

Другими словами, с помощью мета-анализа доказано, что эффект негативного влияния систематического воздействия пилотажных перегрузок на состояние шейного отдела позвоночника должен рассматриваться как один из аспектов профессиональной вредности для летчиков высокоманевренных самолетов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. – М., 1998.
2. Кукушкин Ю.А., Бухтияров И.В., Богомолов А.В. Обобщение материалов независимых экспериментальных исследований методом мета-анализа // Информационные технологии – 2001. – №6. – С. 48–53.
3. Шторм Р. Теория вероятностей, математическая статистика, статистический контроль качества. – М.: Мир, 1970.
4. Кокрен У. Методы выборочного исследования. – М.: Статистика, 1976.
5. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики. – М.: Финансы и статистика, 1982.
6. Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций. – М.: Финансы и статистика, 1989.
7. Аптон Г. Анализ таблиц сопряженности. – М.: Финансы и статистика, 1982.
8. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике: Современный подход. – М.: Финансы и статистика, 1982.
9. Кукушкин Ю.А., Ушаков И.Б., Богомолов А.В. Математическое обеспечение оценивания состояния материальных систем – М.: Новые технологии, 2004.
10. Бухтияров И.В., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В., Васильев А.Ю., Ядов В.В. Оценка кумулятивных эффектов влияния пилотажных перегрузок на шейный отдел позвоночника методом мета-анализа // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2001. – №3. – С. 18–24.

Статья представлена к публикации членом редколлегии А.Д. Плутенко.

E-mail:

Богомолов Алексей Валерьевич a.v.bogomolov@gmail.com;

Кукушкин Юрий Александрович kukushkinya@gmail.com