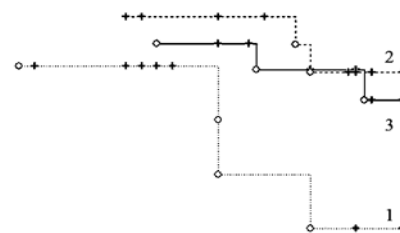
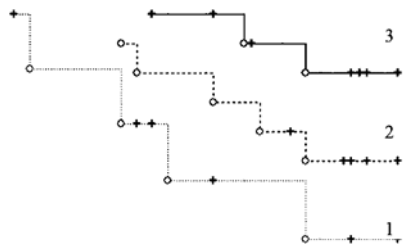




**II Международный Молодёжный Форум
«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ»**

Ялта

29 мая – 1 июня 2018 года



Роль анализа выживаемости в научных исследованиях

Шпагина Любовь Анатольевна

Профессор, д.м.н.

**Новосибирский государственный медицинский
университет**

Статистические методы оценки вероятности / риска

Вероятность – степень возможности проявления какого – либо определённого события в тех или иных условиях

Частота – оценка вероятности (риска)

(Число случаев с признаком / численность группы) x 100%

Применимо для всех типов исследований:

- **Наблюдательное, интервенционное**
- **Эпидемиологическое, клиническое**
- **Поперечное, проспективное, случай-контроль, регистр, мета-анализ**

Варианты расчета частот в эпидемиологических исследованиях

- **Преваленс (распространенность)** – относительная частота (вероятность) признака в популяции (группе)

- *Выражается в долях от единицы, % или в виде относительной частоты (число случаев, например, на 1000 человек населения)*

- **Инциденс (встречаемость)** - число новых событий в популяции за определенный отрезок времени

- *Выражается в долях от единицы, % или в виде относительной частоты (число случаев, например, на 1000 человек населения) за единицу времени (год, месяц и т.д.)*

Варианты расчета частот в эпидемиологических исследованиях

- **Инциденс – риск (вероятность) события в группе / популяции**

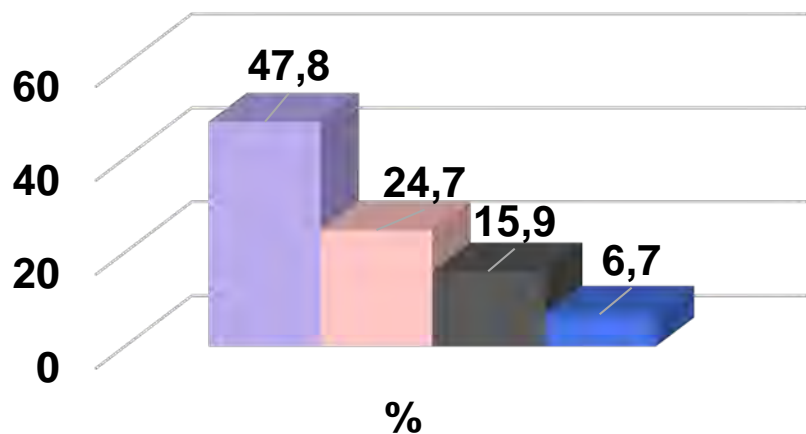


Примеры инциденса в медицине:

- **Заболеваемость – частота новых случаев болезни в популяции**
- **Первичный выход на инвалидность**
- **Смертность – частота смертельных исходов в популяции**
- **Летальность – частота смертельных исходов в группе больных определенной болезнью (вычисляют обычно для острых состояний или для больных на стационарном лечении)**

Варианты расчета частот в эпидемиологических исследованиях – заболеваемость и структура заболеваемости

Структура профессиональной заболеваемости в 2016г



- физические факторы
- физические нагрузки и перенапряжение
- промышленные аэрозоли
- химический фактор

Профзаболеваемость в 2016г

**1,45 на 10000
работников**

Заболеваемость профессиональными заболеваниями органов дыхания в 2016г

**3,3 на 10000
работников**

[Роспотребнадзор, 2016]

Статистические методы оценки вероятности / риска

Экспозиция (признак)	Исход (болезнь, событие...)		Всего
	Есть	Нет	
Есть	A	B	A+B
Нет	C	D	C+D

Риск при наличии ФР = $A/A+B$

Риск при отсутствии ФР = $C/C+D$

Относительный риск = $[A/(A+B)] / [C/(C+D)]$

ИЛИ

Риск в группе 1 / Риск в группе 2

ОР > 1 – фактор увеличивает риск

ОР < 1 – фактор уменьшает риск

При достоверном различии рисков 95% ДИ не включает единицу

Статистические методы оценки вероятности / риска

Экспозиция (признак)	Исход (болезнь, событие...)		Всего
	Есть	Нет	
Есть	A	B	A+B
Нет	C	D	C+D

Риск при наличии ФР = $A/A+B$

Риск при отсутствии ФР = $C/C+D$

Абсолютная разность рисков = $[A/(A+B)] - [C/(C+D)]$

ИЛИ

Риск в группе 1 – Риск в группе 2

Синонимы – атрибутивный риск,
абсолютный дополнительный риск

Относительная разность рисков = $(OR - 1) / OR$

**Доля относительного риска, обусловленная
экспозицией**

Статистические методы оценки вероятности / риска

Экспозиция (признак)	Исход (болезнь, событие...)		Всего
	Есть	Нет	
Есть	A	B	A+B
Нет	C	D	C+D

Шанс развития болезни при наличии ФР = A/B

Шанс развития болезни при отсутствии ФР = C/D

Отношение шансов = $(A/B) / (C/D)$

или

Шанс группы 1 / Шанс группы 2

ОШ > 1 – фактор увеличивает вероятность

ОШ < 1 – фактор уменьшает вероятность

При достоверном различии шансов 95% ДИ не включает единицу

Пример 1

- **Заболеваемость 10 на 10 000 работающих**
- **Медиана стажа на момент диагноза 20 лет**



Пример 2

- **Заболеваемость 5 на 10 000 работающих**
- **Медиана стажа на момент диагноза 10 лет**

Частоты не оценивают время до наступления события

Частоты не учитывают выбывших из под наблюдения

- **Проспективное исследование обычно завершается до наступления исхода у всех больных**
- **Часть больных завершает наблюдение досрочно**

Анализ выживаемости - статистические методы оценки частоты (вероятности) события в группе

- **С учетом времени до наступления события**
 - **С учетом пациентов, выбывших из под наблюдения**

Примеры событий:

- **Развитие профзаболевания**
- **Появление признаков инвалидности**
- **Развитие осложнения профзаболевания**
- **Случай временной нетрудоспособности**
- **Летальный исход**

Анализ выживаемости применим, если:

- **Для всех наблюдаемых известно время начала наблюдения**
- **Для всех наблюдаемых известно время окончания наблюдения**
- **Выбор наблюдаемых произведен случайно**

- **Проспективное исследование**
 - **Регистр**

Входит в основные пакеты статистических программ: Statistica, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), BioStat, STADIA

Анализ выживаемости: моментный метод Каплан-Майера

Выживаемость – доля больных с отсутствием события или вероятность отсутствия события за определенный период времени с начала наблюдения

$$\text{Выживаемость (t)} = \prod (1 - d_t/n_t)$$

где d_t – число случаев с событием на момент времени t

n_t – число наблюдавшихся к моменту t

\prod - произведение

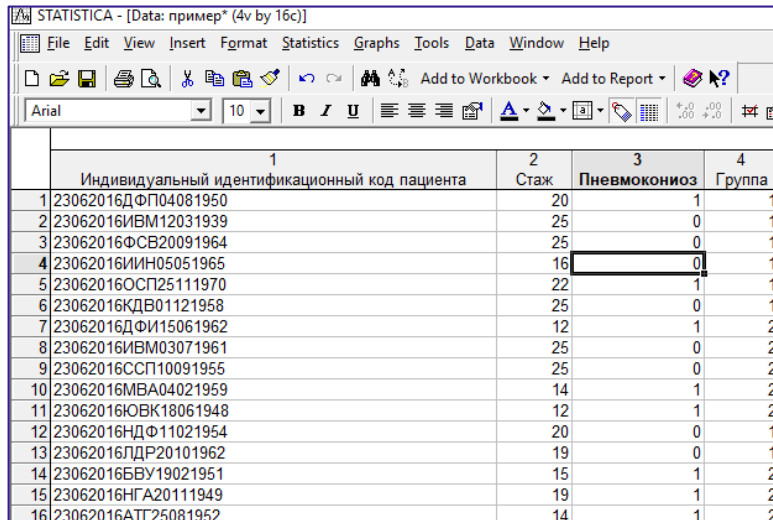
Анализ выживаемости – формирование первичных данных на примере Statistica

В массиве первичных данных две переменные

Время до наступления события
часы, месяцы, годы – зависит от исследуемого явления

Исход

- *События не было*
 - *Событие произошло*
 - *Наблюдение потеряно (цензурирован)*
- код 0 или 1*

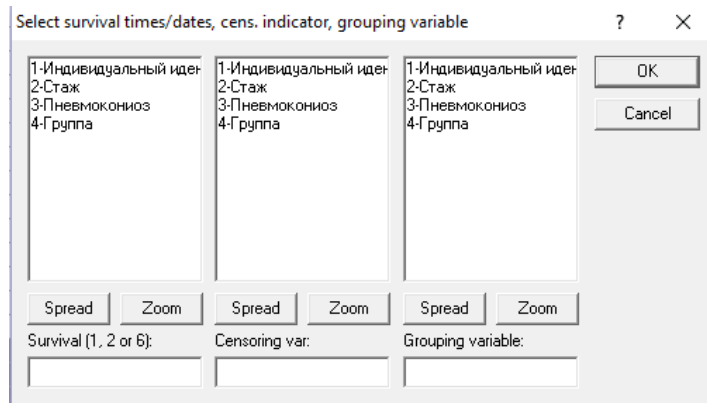


	1	2	3	4
	Индивидуальный идентификационный код пациента	Стаж	Пневмокопоз	Группа
1	23062016ДФ04081950	20	1	1
2	23062016ИВМ12031939	25	0	1
3	23062016ФСВ20091964	25	0	1
4	23062016ИИНО5051965	16	0	1
5	23062016ОСП25111970	22	1	1
6	23062016КДВ01121958	25	0	1
7	23062016ДФИ15061962	12	1	2
8	23062016ИВМ03071961	25	0	2
9	23062016ССП10091955	25	0	2
10	23062016МВА04021959	14	1	2
11	23062016ЮВК18061948	12	1	2
12	23062016НДФ11021954	20	0	1
13	23062016ЛДР20101962	19	0	1
14	23062016БВУ19021951	15	1	2
15	23062016НГА20111949	19	1	2
16	23062016АТТ25081952	14	1	2

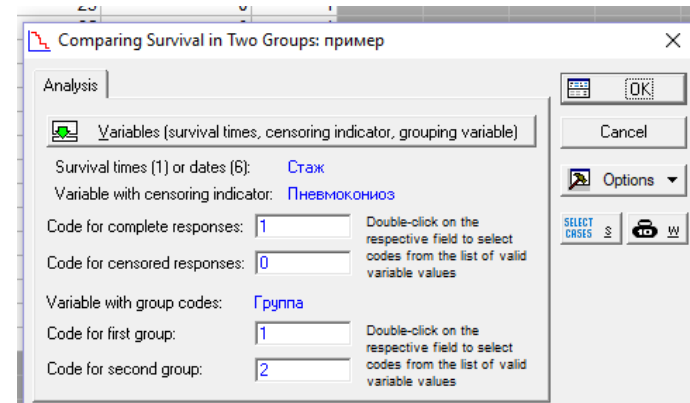
Если необходимо сравнение групп – переменная, кодирующая принадлежность случая к группе

Анализ выживаемости в Statistica

Нелинейные модели – анализ выживаемости – метод Каплан-Майер, сравнить две группы –



Выбрать переменные



Внести код случая с событием («завершен») и без события («цензурирован» - потерял из-под наблюдения или по завершении исследования)

Обычно 1 и 0



Анализ выживаемости в Statistica - результаты

Two-Sample Tests Results: пример

Variable: **Стаж**
 Variable with censoring indicator: **Пневмокопиров**
 Grouping variable: **Группа**
 Total number of valid observations: 12
 uncensored: 5 (41,67%) censored: 7 (58,33%)
 Valid observations: Group 1: 7 Group 2: 5
 Uncensored: 2 (28,57%) 3 (60,00%)
 Censored: 5 (71,43%) 2 (40,00%)

Quick Two-sample tests Function plots

Gehan test

Cancel

Options

Gehan's Wilcoxon test Peto & Peto's Wilcoxon test
 Cox's F-test Log-rank test
 Cox-Mantel test Proportion surviving by group

Общее число больных в момент события

Число больных, прекративших наблюдение

Число больных с событием

Момент времени, когда произошло событие

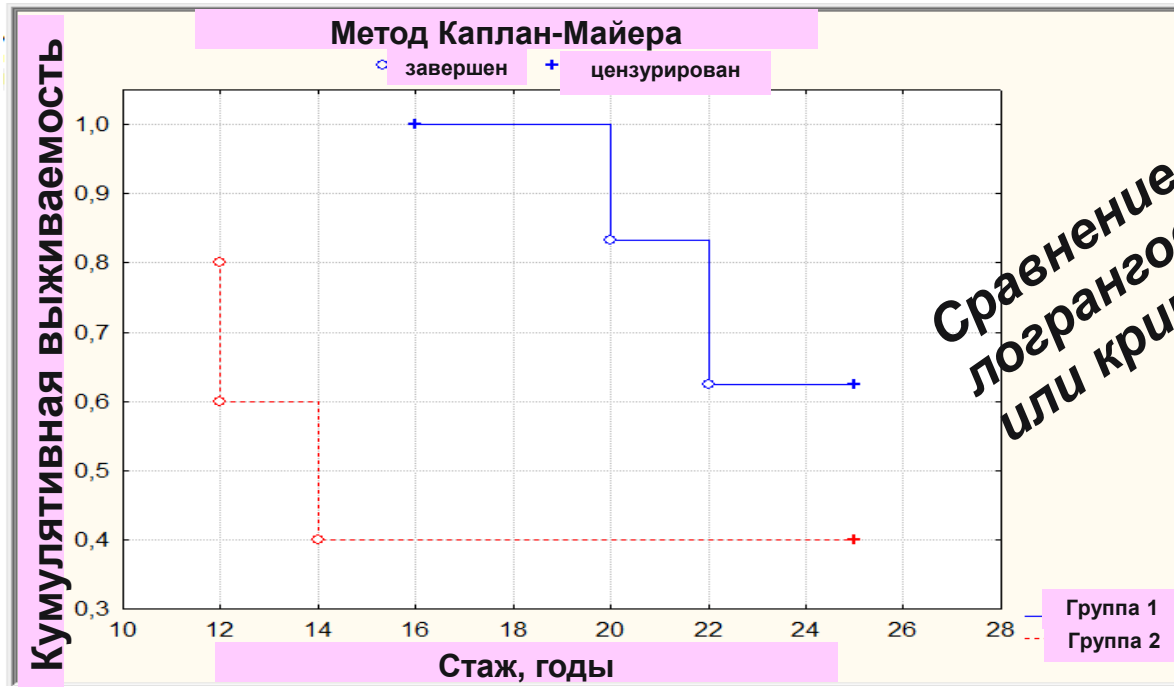
Life Table for Group 1 and Group 2 (пример)
 Group 1: Code 1,0000 Group 2: Code 2,0000

Time	Group 1: No. Enter	Group 2: No. Enter	Group 1: No. Cnsrd	Group 2: No. Cnsrd	Group 1: No. Dying	Group 2: No. Dying	Group 1: % Survng	Group 2: % Survng	Group 1: Cum. % Sr	Group 2: Cum. % Sr
12,00000	7	5	0	0	0	2	100,0000	60,0000	100,0000	100,0000
13,44444	7	3	0	0	0	1	100,0000	66,6667	100,0000	60,0000
14,88889	7	2	1	0	0	0	100,0000	100,0000	100,0000	40,0000
16,33333	6	2	0	0	0	0	100,0000	100,0000	100,0000	40,0000
17,77778	6	2	0	0	0	0	100,0000	100,0000	100,0000	40,0000
19,22222	6	2	1	0	1	0	81,8182	100,0000	100,0000	40,0000
20,66667	4	2	0	0	1	0	75,0000	100,0000	81,8182	40,0000
22,11111	3	2	0	0	0	0	100,0000	100,0000	61,3636	40,0000
23,55556	3	2	0	0	0	0	100,0000	100,0000	61,3636	40,0000
25,00000	3	2	3	2	0	0	100,0000	100,0000	61,3636	40,0000

% больных с событием

% больных с событием нарастающим итогом

Кривая выживаемости



Сравнение групп:
логранговый критерий
или критерий Гехана

В момент времени 0 выживаемость составляет 1, затем постепенно снижается

Медиана выживаемости – наименьшее время, для которого выживаемость меньше 0,5

Если число случаев с событием меньше половины наблюдаемых, медиану определить невозможно

Одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных профессиональной ХОБЛ, экспонированных к токсичным газам или неорганической пыли и ХОБЛ табакокурения

Информированное согласие на участие в исследовании

Оценка условий труда

ХОБЛ от действия токсичного газа
n = 55

ХОБЛ табакокурения
n = 103

ХОБЛ от действия неорганич. пыли
n = 101

Условно здоровые без проф ФР
n = 99

Условно здоровые рабочие
n = 105

Критерии включения

Диагноз ХОБЛ – критерии GOLD2011
Мужчины и женщины в возрасте от 45 до 74 лет включительно
Документированный контакт с токсичными газами или неорганической пылью с превышением ПДК в 3 раза и более на рабочем месте, стаж работы не менее 10 лет или табакокурение не менее 10 лет и отсутствие риска профзаболеваний

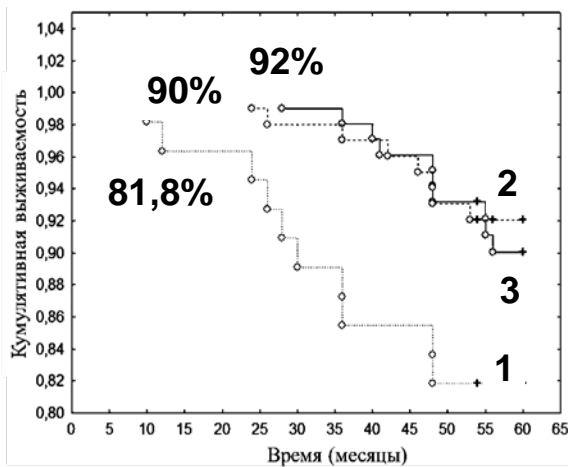
Критерии исключения

Отсутствие информированного согласия больного
Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы
Состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся развитием эозинофилии
Воспалительные заболевания и новообразования
Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам исследования

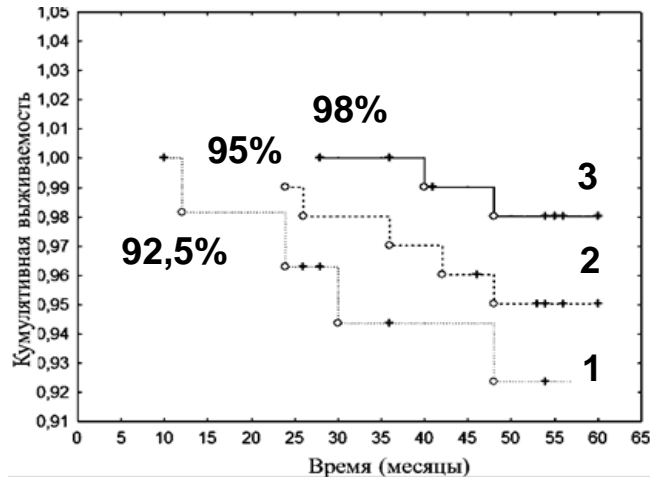
Проспективное наблюдение $4,9 \pm 0,08$ лет

Выживаемость в зависимости от производственного фактора

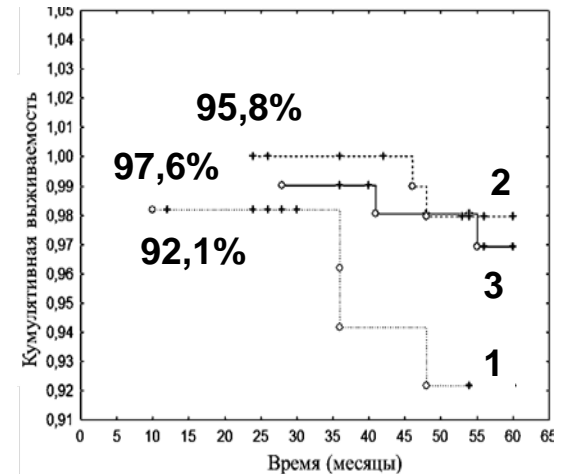
- Достоверно меньше 5-летняя выживаемость (=выше вероятность смерти) больных ХОБЛ от действия токсичных газов
- Достоверно выше вероятность смерти в течение 5 лет от пневмонии у больных профессиональной ХОБЛ в сравнении с ХОБЛ табакокурения
- Достоверно выше вероятность смерти в течение 5 лет от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ от действия токсичных газов



Общая 5-летняя выживаемость
 $p=0,013$ по отношению к ХОБЛ от действия токсичных газов



5-летняя выживаемость причина смерти – пневмония
 $p=0,048$ по отношению к ХОБЛ табакокурения



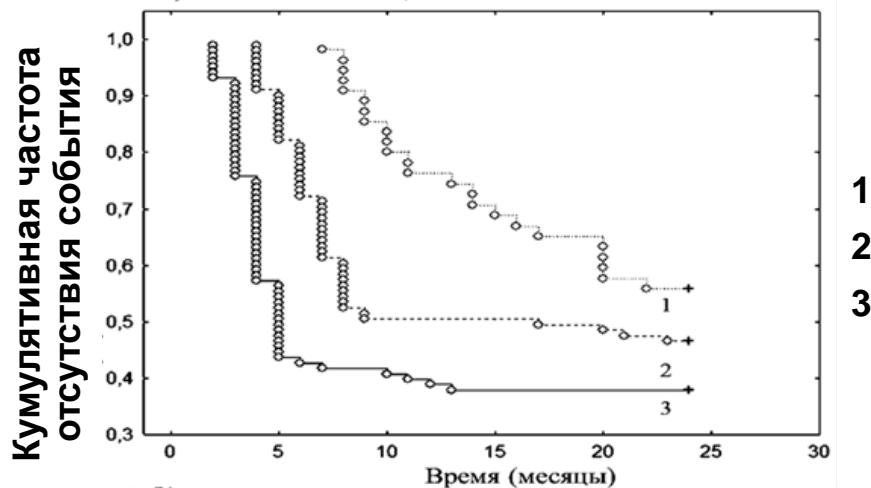
5-летняя сердечно-сосудистая выживаемость
 $p=0,048$ по отношению к ХОБЛ от действия токсичных газов

о — завершен, + — цензурирован;

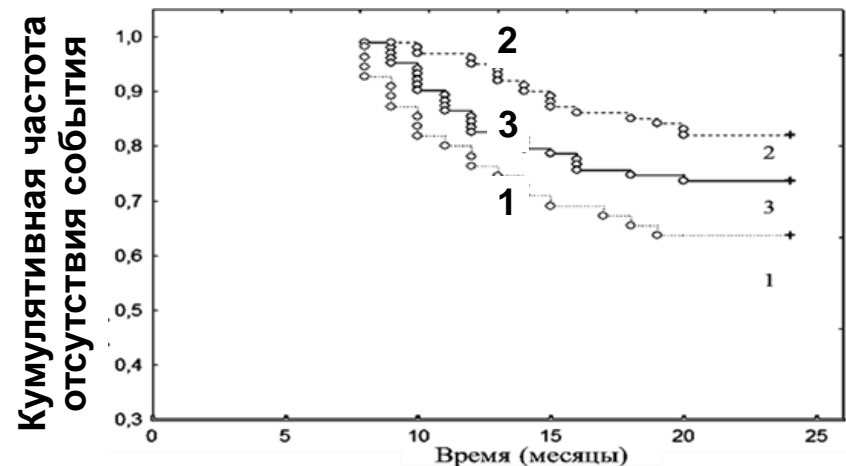
1 — ХОБЛ от действия токсичных газов; 2 — ХОБЛ от действия пыли; 3 — ХОБЛ табакокурения.

Обострения ХОБЛ в зависимости от производственного фактора

- Вероятность отсутствия любых обострений в течение 2 лет выше у больных ХОБЛ от действия токсичных газов (= вероятность обострений наименьшая)
- Вероятность отсутствия тяжелых обострений в течение 2 лет выше у больных ХОБЛ от действия пыли (= вероятность тяжелых обострений наименьшая)



Вероятность отсутствия обострений в течение 2 лет
 $p < 0,001$, различия достоверны между всеми группами



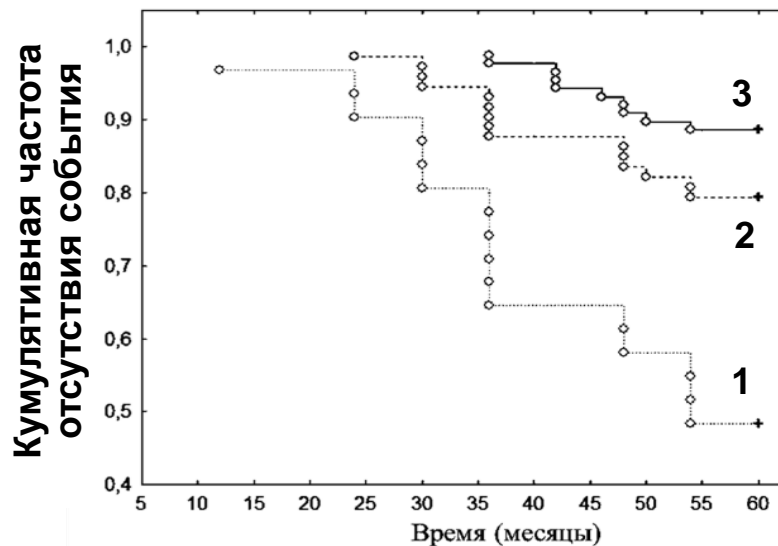
Вероятность отсутствия тяжелых обострений в течение 2 лет
 $p = 0,013$, различия достоверны между всеми группами

о — завершен, + — цензурирован;

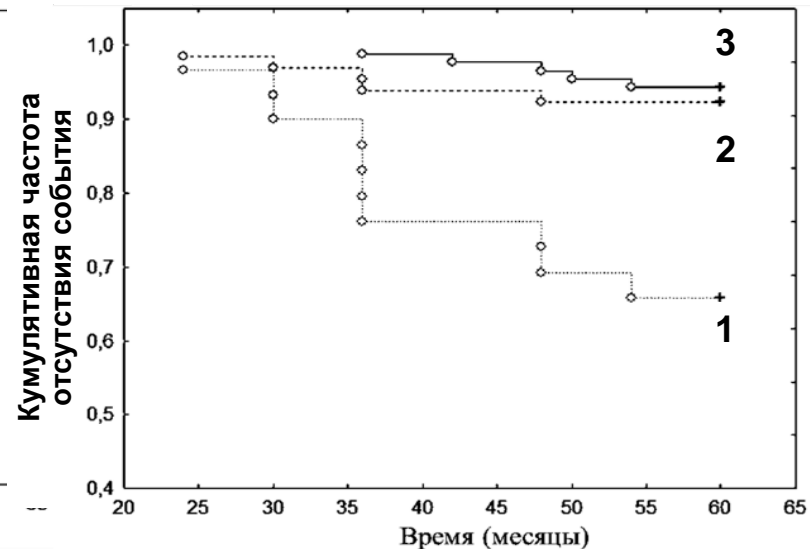
1 — ХОБЛ от действия токсичных газов; 2 — ХОБЛ от действия пыли; 3 — ХОБЛ табакокурения.

Легочная гипертензия

- Вероятность отсутствия ЛГ и тяжелой ЛГ в течение 5 лет меньше у больных ХОБЛ от действия токсичных газов (= вероятность ЛГ наибольшая)



Вероятность отсутствия ЛГ в течение 5 лет



Вероятность отсутствия тяжелой ЛГ (СДЛА >35 мм рт ст) в течение 5 лет

о — завершен, + — цензурирован;

1 — ХОБЛ от действия токсичных газов; 2 — ХОБЛ от действия пыли; 3 — ХОБЛ табакокурения.

Одноцентровое проспективное когортное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование схем терапии, разработанных на основании выявленных фенотипических особенностей профессиональной ХОБЛ

ХОБЛ от действия токсичных газов
n = 55

ХОБЛ табакокурения
n = 103

ХОБЛ от действия неорганической пыли
n = 101

ОФВ1 < 70 и > 30 %
частые обострения
тяжелые симптомы
n = 40

ОФВ1 < 70 % и > 30 %
частые обострения
тяжелые симптомы
n = 76

ОФВ1 < 70 % и > 30 %
частые обострения
тяжелые симптомы
n = 67

Буд/форм, тиотропий (хандихалер) 52 недели

Рандомизация

Бекломет/
форм (УМД),
тиотропий
(респимат)
n=20

Буд/форм,
тио
(хандихалер)
n=20

Бекломет/
форм (УМД),
тиотропий
(респимат)
n=25

Буд/форм,
тио
(хандихалер)
n=25

Инда, гли,
рофлу
n=26

Инда, гли,
рофлу
n=34

Буд/форм,
тио
(хандихалер)
n=33

Терапия 104 недели

Первичные конечные точки: выживаемость без обострений, PaO₂.

Вторичные конечные точки: пре- и постбронходилататорный ОФВ1, инспираторная емкость легких, mMRC, тяжесть кашля по ВАШ, гиперреактивность бронхов, SGRQ, ТШХ, СДЛА, потребность в препаратах неотложной помощи

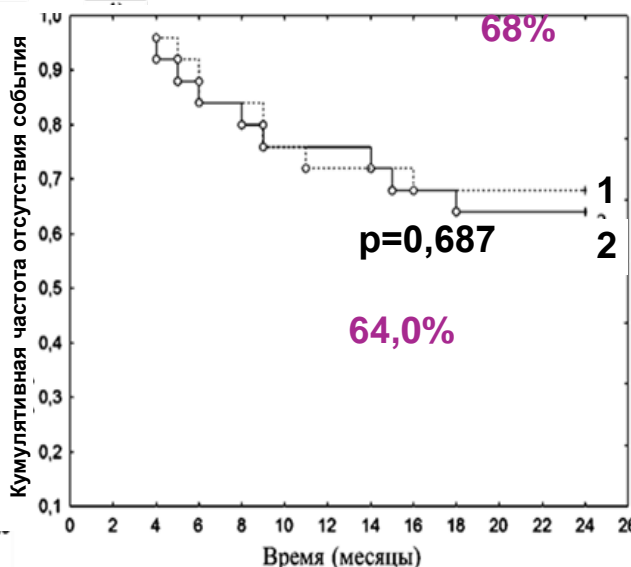
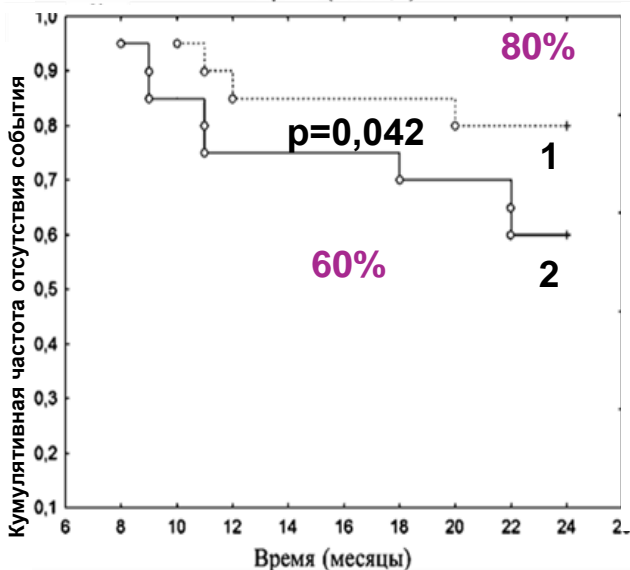
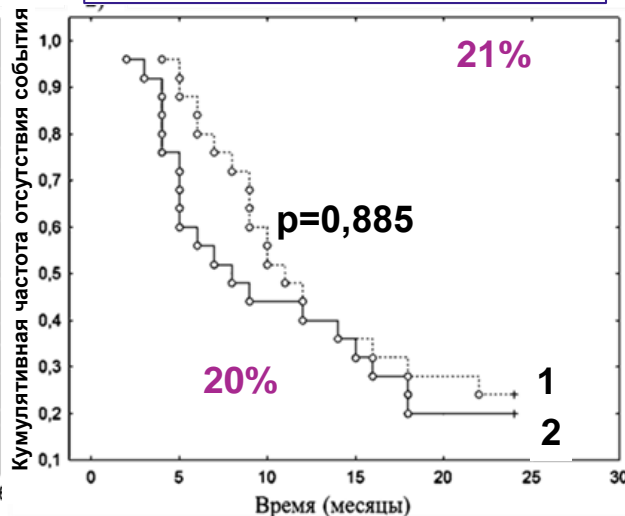
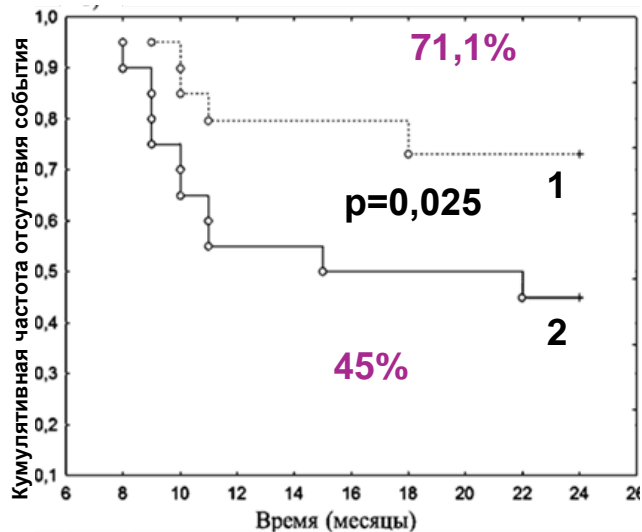
Эффективность терапии. Профессиональная ХОБЛ от действия токсичных газов

ХОБЛ от действия токсичных газов

ХОБЛ табакокурения

Вероятность отсутствия обострений в течение 2 лет

1 — беклометазон/формотерол 100/6 мкг 2 р/д, тиотропий (респимат) 5мкг 1 р/д;
 2 — будесонид/формотерол 320/9мкг 2 р/д, тиотропий (хандихалер) 18 мкг 1 р/д
 o — завершен, + — цензурирован



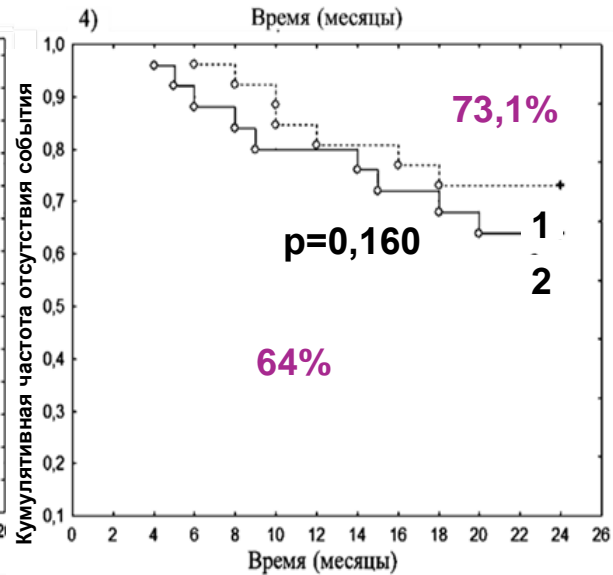
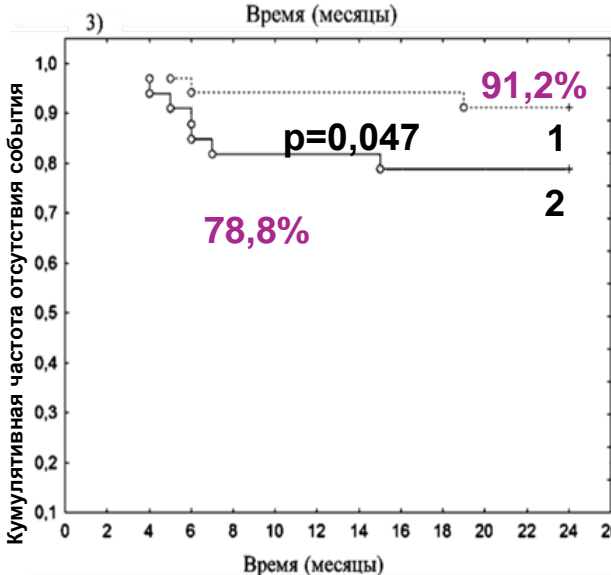
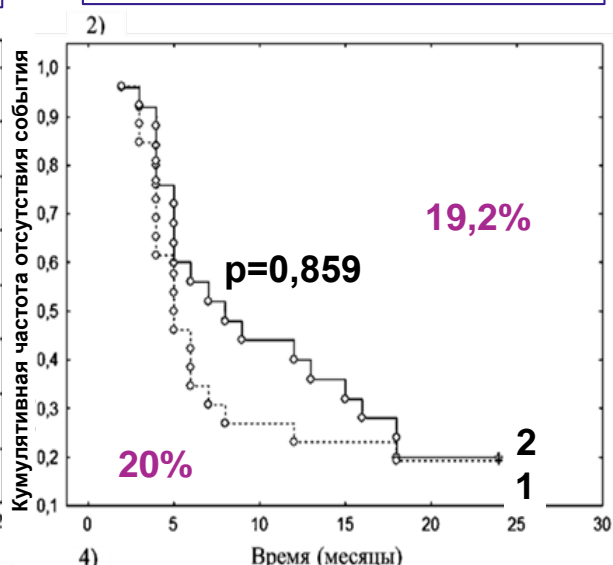
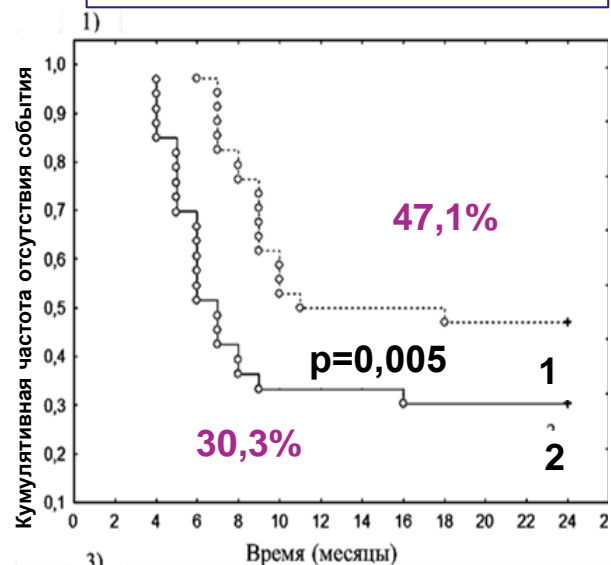
Вероятность отсутствия тяжелых обострений в течение 2 лет

Эффективность терапии. Профессиональная ХОБЛ от действия пыли

ХОБЛ от действия пыли

ХОБЛ табакокурения

Вероятность отсутствия обострений в течение 2 лет

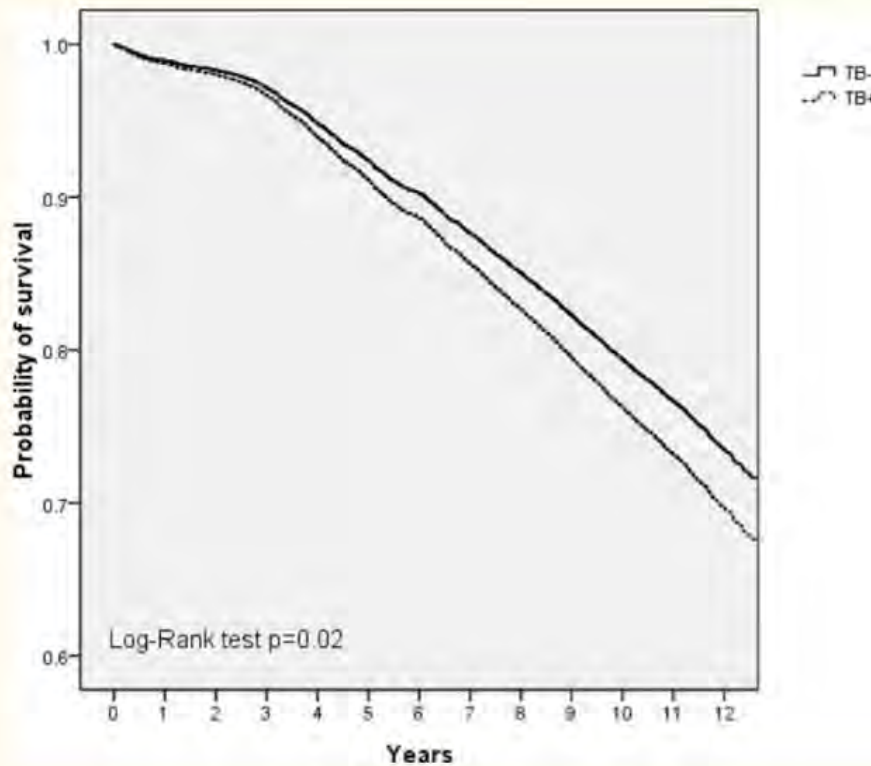


1 — индакатерол 150 мкг
1 р/д инг, гликопирроний
50 мкг 1 р/д инг,
рофлумиласт внутрь
500 мг 1 р/д;
2 — будесонид/
формотерол 320/9мкг
2 р/д инг, тиотропий
(хандихалер) 18 мкг 1 р/д
инг

о — завершен, + —
цензурирован

Вероятность отсутствия тяжелых обострений в течение 2 лет

Выживаемость больных с профессиональными заболеваниями легких – роль коморбидной туберкулезной инфекции



Проспективное наблюдение 12787 больных профзаболеваниями легких (Тайвань, национальный регистр). Среднее время наблюдения 9,69 лет, максимум 13 лет

В случае осложнения профзаболевания легких туберкулезом выживаемость в течение 12 лет достоверно меньше, 67% в сравнении с 72%, $p = 0,02$

Какие факторы влияют на выживаемость? Метод пропорциональных рисков Кокса

Переменная, оцениваемая в качестве фактора, влияющего на выживание, должна быть непрерывной или дихотомической (0 и 1)

Модель предполагает, что **отношение рисков в двух группах остается постоянным во времени (пропорциональным)**

$$h[(t), (z_1, z_2, \dots, z_m)] = h_0(t) * \exp(b_1 * z_1 + \dots + b_m * z_m)$$

где

$h[(t), (z_1, z_2, \dots, z_m)]$ – риск события

$h_0(t)$ - выживаемость при равенстве нулю всех независимых переменных или ковариат

b – коэффициенты регрессии

Z - факторы

Метод пропорциональных рисков Кокса в Statistica

Первичные данные: время до наступления события, исход, факторы

STATISTICA - [Data: Пример 2* (11v by 31c)]

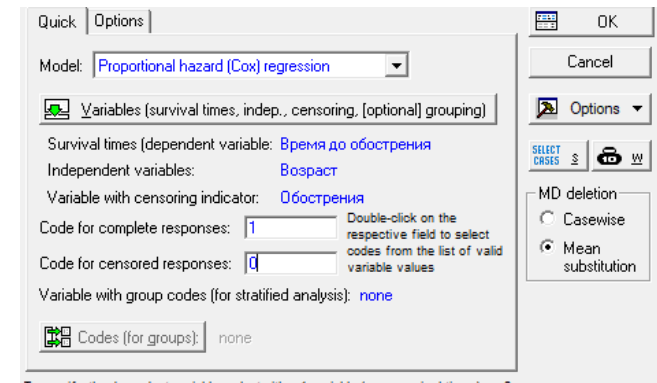
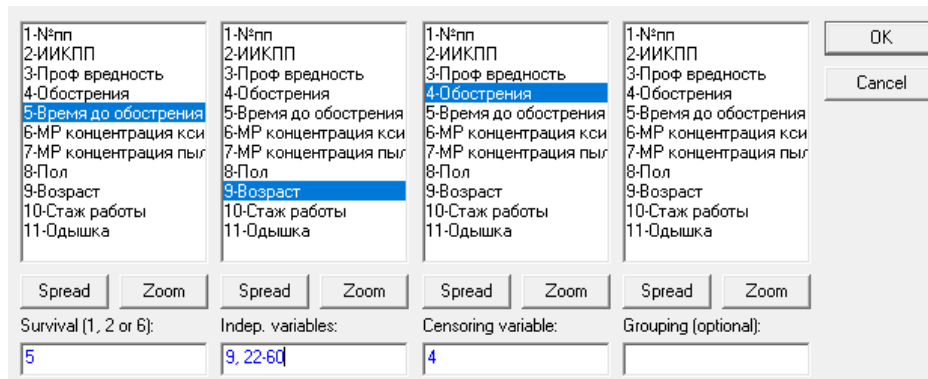
File Edit View Insert Format Statistics Graphs Tools Data Window Help

Arial 10 B I U Add to Workbook Add to Report

	1 №пп	2 ИИКПП	3 Проф вредность	4 Обострения	5 Время до обострения	6 МР концентрация ксилола	7 МР концентрация пыли	8 Пол	9 Возраст	10 Стаж работы	11 Оды
1	1	23062016ДФ04081950	0	1				0	52		28
2	2	23062016ИВМ12031939	0	1				1	58		30
3	3	23062016ФСВ20091964	0	1				0	59		32
4	4	23062016ИИН05051965	0	1				0	60		28
5	5	23062016ОСП25111970	0	1				1	54		28
6	6	23062016КДВ01121958	0	1				1	69		32
7	7	23062016ДФИ15061962	0	1				0	74		30
8	8	23062016ИВМ03071961	0	1				1	67		28
9	9	23062016ССП10091955	0	1				0	73		28
10	10	23062016МВА04021959	0	1				1	54		30
11	104	23062016ИПК01052048	1	0				29	1	51	27
12	105	23062016ДГР12111942	1	1				39	1	53	22
13	106	23062016ННУ07121965	1	1				30	1	68	22
14	107	23062016ЛВШ21081956	1	1				63	1	65	40
15	108	23062016РНА01011939	1	1				34	1	73	34
16	109	23062016ВИЛ17031972	1	1				38	1	66	51
17	110	23062016КВВ15061962	1	1				28	1	57	28
18	111	23062016ЕДЕ28121966	1	1				40	1	61	41
19	112	23062016ПРД02041961	1	1				29	1	63	23
20	113	23062016ЛЛМ17091964	1	1				41	1	70	40
21	114	23062016ЮВК18061948	1	1				26	1	46	13
22	205	23062016АДР15121940	2	1		910		1	64		35
23	206	23062016АЛГ20051963	2	1		902		1	64		32
24	207	23062016НИД05061949	2	1		893		1	72		30
25	208	23062016ИЗП25101958	2	1		899		1	71		30
26	209	23062016ГАТ10111070	2	0		893		0	57		21

Метод пропорциональных рисков Кокса в Statistica

Нелинейные модели – анализ выживаемости – регрессионные модели – метод пропорциональных рисков Кокса



Выбрать переменные

**Внести код случая с событием («завершен») и без события («цензурирован» - потерян из-под наблюдения или по завершении исследования)
Обычно 1 и 0**



Метод пропорциональных рисков Кокса в Statistica – результаты анализа



Regression Results: Первичка_ПрХОБЛ_выживаемость

Model: Proportional hazard (Cox) regression
 Variables
 dependent: Время до о
 independent: Экспозиция
 Variable with censoring indicator: Обострения

Total number of valid observations: 259
 uncensored: 142 (54,83%) censored: 117 (45,17%)

Log-Likelihood of final solution: -739,344
 Log-Likelihood of Null model (all ?'s=0): -745,460
 Chi-Square (Null model - final solution): 14,29162 df= 1 p= ,00016

Quick: Advanced | Function plots | Summary

Summary: Parameter estimates | Means & standard deviations | Cancel

Parameter covariances & correlations | Options

Stratified analysis

Вероятность события за бесконечно малый промежуток времени

Вероятность отличия коэффициента регрессии от нуля

Dependent Variable: Время до 1-го обострения (Первичка)
 Censoring var.: Обострения
 Chi? = 14,2196 df = 6 p = ,00000

	Beta	Standard Error	t-value	exponent beta	Wald Statist.	p
Экспозиция токсичных газов	-1,10813	0,194118	-5,70856	0,470175	32,58765	0,000000
Пачка-лет1	0,02328	0,135110	0,17229	1,023551	0,02968	0,863214
Пол	-0,19206	0,147331	-1,02580	0,825256	1,05227	0,304993
Возраст1	0,00212	0,06788	0,03119	1,002119	0,00097	0,975121
ОФВ1%	-0,01228	0,004277	-2,87119	0,987793	8,24791	0,004083
обострения в предыдущий год	0,39044	0,135890	2,79924	1,477924	7,83778	0,005120

Наличие обострений в предыдущий год увеличивает вероятность на 38%

При формировании ХОБЛ в результате воздействия токсичных газов риск обострений меньше в 1,11 раз

Метод пропорциональных рисков Кокса в Statistica – результаты анализа

При формировании ХОБЛ в результате воздействия токсичных газов риск обострений в течение 2 лет меньше в 2 раза по сравнению с ХОБЛ табакокурения

Отношение рисков – вероятность события за единичный промежуток времени (задан интервалом времени в первичных данных)

File: Время до 1-го обострения первичка_ПрХ
 bringing variable: обострения
 Chi-Square = 74,2196 df = 1 p = ,000000

	Beta	Standard Error	Wald	exponent beta	Wald Statist.	p
N=259						
Экспозиция токсичных газов	-1,10813	0,194118	-5,70856	0,470175	32,58765	0,000000
Пачка-лет1	0,02328	0,135110	0,17229	1,023551	0,02968	0,863214
Пол	-0,19206	0,187231	-1,02580	0,825256	1,05227	0,304993
Возраст1	0,00212	0,067861	0,03119	1,002119	0,00097	0,975121
ОФВ1%	-0,01228	0,004277	-2,87192	0,987793	8,24791	0,004083
обострения в предыдущий год	0,38044	0,135890	2,79960	1,462924	7,83778	0,005120

Интерпретация результатов – сравнение отношения рисков с единицей

Метод пропорциональных рисков Кокса в Statistica – результаты анализа

Увеличение ОФВ1 на 1% уменьшает вероятность обострений в течение 2 лет на 2%

Отношение рисков – вероятность события за единичный промежуток времени (задан интервалом времени в первичных данных)

Dependent Variable: Время до 1-го обострения
Censoring var.: Обострения
N = 74,2196 df = 6 p = ,00000

	Beta	Standard Error	t-value	exponent beta	Wald Statist.	p
Экспозиция токсичных газов	-1,10813	0,182148	-5,70856	0,470175	32,58765	0,000000
Пачка-лет1	0,02328	0,135116	0,17229	1,023551	0,02968	0,863214
Пол	-0,19206	0,187231	-1,02580	0,825256	1,05227	0,304993
Возраст1	0,00212	0,067861	0,03119	1,002119	0,00097	0,975121
ОФВ1%	-0,01228	0,004277	-2,87192	0,987793	8,24791	0,004083
обострения в предыдущий год	0,38044	0,135890	2,79960	1,462924	7,83778	0,005120

Интерпретация результатов – сравнение отношения рисков с единицей

Метод пропорциональных рисков Кокса в Statistica – результаты анализа

Статистика Вальда – критерий значимости коэффициента регрессии

$$W = b * 1/\text{Var}(b) * b$$

Где W - значение статистики Вальда

b – оценка параметра

Var(b) – асимптотическое (для больших выборок) значение дисперсии оценки параметра

t =
коэффициент
регрессии/
стандартная
ошибка
коэффициента
регрессии

Dependent Variable: Время до 1-го обострения
Censoring Variable: Обострения
Chi² = 74,218 df = 6 p = ,00000

	Beta	Standard Error	t-value	exponent beta	Wald Statist.	p
N=259						
Экспозиция токсичных газов	-1,10813	0,194118	-5,70856	0,470175	32,58765	0,000000
Пачка-лет1	0,02328	0,135110	0,17229	1,023551	0,02968	0,863214
Пол	-0,19206	0,187231	-1,02580	0,825256	1,05227	0,304993
Возраст1	0,00212	0,067861	0,03119	1,002119	0,00097	0,975121
ОФВ1%	-0,01228	0,004277	-2,87192	0,987793	8,24791	0,004083
обострения в предыдущий год	0,38044	0,135890	2,79960	1,462924	7,83778	0,005120

Обострения ХОБЛ в зависимости от производственного фактора

- При развитии ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов в сравнении с ХОБЛ табакокурения
 - риск обострений в течение 2 лет в 2 раза меньше
 - риск тяжелых обострений в течение 2 лет на 60% больше
- При развитии ХОБЛ в условиях воздействия пыли в сравнении с ХОБЛ табакокурения
 - риск обострений в течение 2 лет меньше
 - риск тяжелых обострений в течение 2 лет меньше

Группы	ОР обострений	95% ДИ	ОР тяжелых обострений	95% ДИ
Токсичный газ / табакокурение	0,47	0,02–0,73	1,60	1,39–8,10
Пыль/ табакокурение	0,62	0,48–0,98	0,57	0,30–0,98
Токсичный газ / пыль	0,64	0,14–0,90	2,63	1,55–13,48

Легочная гипертензия

- При развитии ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов в сравнении с ХОБЛ табакокурения
 - риск ЛГ в течение 5 лет в 3,9 раза больше
 - риск тяжелой ЛГ в течение 5 лет в 3,2 раза больше
- При развитии ХОБЛ в условиях воздействия пыли в сравнении с ХОБЛ табакокурения
 - риск ЛГ в течение 5 лет на 76% больше
 - риски тяжелой ЛГ в течение 5 лет не различаются

Группы	ОР ЛГ	95% ДИ	ОР Тяжелой ЛГ	95% ДИ
Токсичный газ / табакокурение	3,90	2,58–40,00	3,2	1,36–14,87
Пыль/ табакокурение	1,76	1,02–17,87	1,4	0,25–4,20
Токсичный газ / пыль	2,58	2,25–22,31	2,9	1,31–14,37

Выживаемость при профессиональной ХОБЛ – многофакторный анализ

Dependent Variable: время наблюдений						
Censoring var.: летальный						
Chi? = 47,2119 df = 3 p = ,00000						
N=259	Beta	Standard Error	t-value	exponent beta	Wald Statist.	p
Стаж работы	0,173704	0,027049	6,29608	1,185055	3,76403	0,048773
PaO2	-0,038177	0,021429	-1,80958	0,955801	4,00919	0,048265
VEGF A	-0,311387	0,170990	-1,81874	1,364388	0,73096	0,049142

Риск смерти в течение 5 лет (ХОБЛ от действия токсичного газа) =
 $0,17 \cdot \text{стаж} - 0,04 \cdot \text{PaO}_2 - 0,31 \cdot \text{VEGF A}$

Dependent Variable: время наблюдения						
Censoring var.: летальный						
Chi? = 31,9147 df = 3 p = ,00000						
N=101	Beta	Standard Error	t-value	exponent beta	Wald Statist.	p
Стаж	0,238203	0,130876	2,18102	1,271210	4,613853	0,032189
DLCO	-0,055368	0,027631	-2,00380	0,938137	5,801215	0,016100
FGF	0,100488	0,064029	1,67125	1,104410	3,917659	0,047819

Риск смерти в течение 5 лет (ХОБЛ от действия неорганической пыли) =
 $0,24 \cdot \text{стаж} - 0,06 \cdot \text{DL}_{\text{CO}} + 0,10 \cdot \text{FGF 2}$

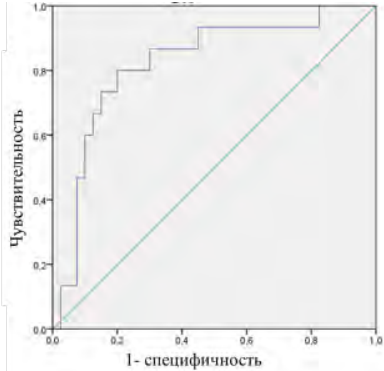
Прогнозируется ожидаемое время до смерти

Выживаемость при профессиональной ХОБЛ – многофакторный анализ.

Практическая ценность прогноза

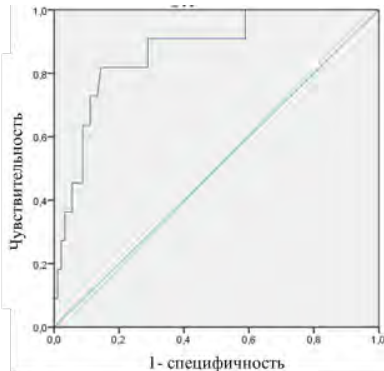


Выживаемость при профессиональной ХОБЛ – многофакторный анализ. Практическая ценность прогноза



**Площадь под
ROC кривой
0,82**

**ХОБЛ от действия токсичных газов значение прогноза
> 0,75 – вероятность смерти в течение пяти лет
73,3%**



**Площадь под
ROC кривой
0,87**

**ХОБЛ от действия неорганической пыли значение прогноза
> 0,64 – вероятность смерти в течение пяти лет
72,7%**

Метод пропорциональных рисков Кокса в определении профессиональных рисков здоровью

Исследование когорты рабочих, экспонированных к низким концентрациям кристаллического кремния (завод по производству керамических изделий и шахтеры, Китай)

$n = 44807$

Годы работы 1960 – 1974, наблюдение до 2003г

При концентрации кремния в воздухе рабочей зоны более 0.1 мг/м^3 , увеличение концентрации на $1 \text{ мг}^*\text{м}^3/\text{год}$ увеличивает риск смерти

- от всех причин на 5% (ОР 1,05, 95% ДИ 1,03-1,07)
- от онкологических заболеваний любой локализации на 6% (ОР 1,06, 95% ДИ 1,03 – 1,09)
- от рака легких на 8% (ОР 1,08, 95% ДИ 1,02 – 1,14)
 - от ИБС на 9% (ОР 1,09, 95% ДИ 1,02 – 1,16)
 - от правожелудочковой недостаточности на 8% (ОР 1,08, 95 % ДИ 1,0 – 1,16)

Метод пропорциональных рисков Кокса в определении профессиональных рисков здоровью

Исследование влияния профессионального контакта с бензолом родителей на риск онкологических заболеваний у детей 0-16 лет

Группа сравнения – дети родителей без профвредностей

n = 1,138,826

Продолжительность наблюдения 8,1 года

Профессиональный контакт с бензолом у матери повышает риск развития в течение 8 лет у ребенка:

- **Всех лейкозов на 73%, (ОР 1.73, 95% ДИ 1.12–2.67)**
 - **Острого лимфобластного лейкоза на 88% (ОР 1.88, 95% ДИ 1.16–3.04)**
- **Не было ассоциаций с другими формами опухолей (95% ДИ включал 1)**

Метод пропорциональных рисков Кокса в определении профессиональных рисков здоровью

Исследование факторов риска артериальной гипертензии у работников нефтяной промышленности

Проспективное когортное исследование

n = 1354

Продолжительность наблюдения 2 года

231 (17%) новых случаев АГ

Высокий уровень психоэмоционального стресса на работе в сравнении с низким увеличивал вероятность развития АГ в течение 2 лет на 55%

ОР 1.55 (95% ДИ 1.07–2.24)

Независимо от вида выполняемой работы, курения, употребления алкоголя и индекса массы тела

В области медицины труда анализ выживаемости применим для:

- **Оценки вероятности развития заболевания в течение определенного времени экспозиции**
- **Оценки вероятности осложнений заболевания**
- **Определения факторов риска профессионального заболевания**
- **Определения факторов риска тяжелого течения профессионального заболевания**
- **Оценки эффективности новых профилактических мероприятий / методов лечения**