

УДК 616-036.61:001.8

<http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2022-8-3-105-117>

## ГИБРИДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИИ

<sup>1</sup>К. К. Холматова<sup>ORCID</sup>, <sup>1</sup>О. А. Харьковская<sup>ORCID</sup>, <sup>1</sup>М. А. Горбатова<sup>ORCID</sup>, <sup>1,2</sup>А. М. Гржибовский<sup>ORCID</sup>\*

<sup>1</sup>Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия

<sup>2</sup>Северо-Восточный федеральный университет, г. Якутск, Россия

В данной статье представлены два наиболее часто встречающихся варианта гибридных, или комбинированных, исследований — метод «случай-когорты» и метод «вложенной выборки». Описаны основные научные вопросы, на которые позволяют ответить данные исследования. Обобщены достоинства и недостатки обоих дизайнов, а также особенности интерпретации результатов. Представлены и разобраны примеры вышеописанных гибридных исследований в медицинской рецензируемой литературе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** морская медицина, гибридное исследование, комбинированное исследование, гнездовое исследование, «случай-когорты», когортное исследование, дизайн исследований

\*Для корреспонденции: Гржибовский Андрей Мечиславович, e-mail: [A.Grjibovski@yandex.ru](mailto:A.Grjibovski@yandex.ru)

\*For correspondence: [Andrej M. Grjibovski](mailto:Andrej M. Grjibovski), e-mail: [A.Grjibovski@yandex.ru](mailto:A.Grjibovski@yandex.ru)

**Для цитирования:** Холматова К.К., Харьковская О.А., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Гибридные исследования в медицине и здравоохранении // *Морская медицина*. 2022. Т. 8, № 3. С. 105–117, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2022-8-3-105-117>.

**For citation:** Kholmatova K.K., Kharkova O.A., Gorbatova M.A., Grjibovski A.M. Hybrid studies in medicine and public health // *Marine medicine*. 2022. Vol. 8, No. 3. P. 105–117, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2022-8-3-105-117>.

## HYBRID STUDIES IN MEDICINE AND PUBLIC HEALTH

<sup>1</sup>Kamila K. Kholmatova<sup>ORCID</sup>, <sup>1</sup>Olga A. Kharkova<sup>ORCID</sup>, <sup>1</sup>Maria A. Gorbatova<sup>ORCID</sup>, <sup>1,2</sup>Andrej M. Grjibovski<sup>ORCID</sup>\*

<sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup>North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

In this paper we present an overview of the two main types of hybrid (combined) studies — nested case-control studies and case-cohort studies. Main research questions that can be addressed using these study designs are presented. The methodological features of nested case-control and case-cohort studies as well as their strengths and limitations are described in detail. Moreover, we present how to interpret the results of these studies and give examples from the international peer-reviewed literature.

**KEYWORDS:** marine medicine, hybrid study, combined study, nested case-control study, case-cohort study, cohort study, study design

К середине XX века в эпидемиологии как инфекционных, так и неинфекционных болезней сформировались и прочно закрепились основные типы исследований на индивидуальном уровне (обсервационные — одномоментные, «случай-контроль», когортные) и экспериментальные.

© Авторы, 2022. Издательство ООО «Балтийский медицинский образовательный центр». Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией ССВУ-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

Были сформулированы их основные преимущества и недостатки, которые мы детально и с примерами постарались обобщить в наших предыдущих работах, адресованных начинающим исследователям в области медицины [1, с. 49–56; 2, с. 53–60; 3, с. 56–64; 4, с. 50–58]. Поскольку каждый из вышеперечисленных типов обсервационных исследований имел существенные ограничения, эпидемиологи и специалисты в области научной методологии начали поиск новых дизайнов исследований, которые помогли бы объединить главные положительные моменты, а именно — быстроту исполнения и возможность более обоснованно предполагать наличие причинно-следственных связей на основании обсервационных исследований. В конце 1970-х годов появились так называемые комбинированные, или гибридные, исследования. В эту группу чаще всего объединяют исследования, проводимые методом вложенной выборки (nested case-control studies), исследования типа «случай-когорты» (case-cohort studies) и исследования «случай-перекрест» (case-crossover studies). В данной статье рассмотрены первые два вида исследований, так как они встречаются значительно чаще последних.

Исследование, проведенное методом вложенной выборки (nested case-control study, «гнездовое исследование», вложенное исследование «случай-контроль»), — гибридный вид исследования, был впервые применен в 1973 г. американским эпидемиологом N. Mantel [5, с. 479–486]. Характерной его чертой является то, что исследование «случай-контроль» выполняется в рамках уже организованного (текущего или завершенного) когортного исследования, то есть оно «вложено» (nested) в когортное исследование [6, с. 587–590; 7, с. 213].

При проведении классического когортного исследования риск развития исхода у участников, подвергавшихся воздействию изучаемого фактора, сравнивается с риском исхода у членов когорты, которые не подвергались воздействию данного фактора в конце периода наблюдения [3, с. 56–64]. В случае гнездового исследования существует несколько этапов. В начале когортного исследования ( $t_0$ ) для всех участников когорты регистрируется наличие или отсутствие изучаемых факторов риска. Случаи (cases) и контроли (controls) выявляются после в какой-то момент времени  $t_1$ .

В группу случаев включают представителей когорты, у которых развился изучаемый исход к моменту времени  $t_1$ . Обычно в эту группу включаются все лица с наличием изучаемого исхода. Однако если количество случаев очень большое, а затраты на обследование всех случаев превышают возможности, то для включения в гнездовое исследование отбираются не все случаи, а выборочная совокупность, полученная случайным образом. Контрольная группа (контроли) выбирается из когорты риска. Когорта риска — это участники когорты, у которых не был зафиксирован изучаемый исход на момент времени  $t_1$ . Как правило, во вложенное исследование «случай-контроль» включается менее 20% от исходной когорты<sup>1</sup> (parent cohort) [8, с. 197–207].

В каких случаях исследование методом вложенной выборки будет предпочтительнее, чем классическое когортное? Перечень ситуаций, когда возможности когортного исследования лимитированы, а для достижения цели исследования можно использовать преимущества исследования «случай-контроль», представлены ниже.

1. Редкий изучаемый исход.

2. Интересующий фактор риска первоначально не был учтен или измерен, но может быть оценен в процессе проведения исследования. Можно оценить данные амбулаторных карт или другой документации, а также получить данные лабораторных исследований, или в начале когортного исследования был собран биобанк (например, крови участников).

3. До окончания когортного исследования остается еще длительный период времени, а предварительную информацию необходимо получить уже сейчас.

4. Информацию об изучаемом факторе риска получить у всех представителей когорты невозможно по причине высоких финансовых и/или временных затрат.

Наиболее сложным при данном типе исследования является этап подбора контролей. Чаще всего необходимо подобрать контроли для случаев таким образом, чтобы максимально учесть влияние не только изучаемого, но и других факторов, которые связаны как с исходом, так и с изучаемым фактором. Такие факторы называют конфаундеры (confounders), или смешивающие (путаяющие) фак-

<sup>1</sup> Advanced Case-Control Designs. Available online: <https://online.stat.psu.edu/stat507/lesson/7/7.2> (Accessed 16 July 2022).

торы. В связи с тем, что конфаундеры могут исказить результаты влияния изучаемого фактора на исход, методы контроля конфаундеров разрабатываются еще на этапе планирования исследования. Одним из методов является *matching* (подбор пар, уравнивание). Выравнивание случаев с контролями в соответствии с исходными показателями одного или нескольких конфаундеров выполняется для контроля эффекта последних. Таким образом, случаи и контроли в исследовании, проведенном методом вложенной выборки, могут быть уравнены (*matched*), не уравнены (*not-matched*) или противопоставлены (контр-сопоставлены, *counter-matched*) [9, с. 517–541].

**Сопоставление (выравнивание, подбор) случаев и контролей (*matching*).** Практически в каждом исследовании предпринимаются попытки учесть влияние основных конфаундеров, таких как пол и возраст участников. При этом контролей выбирают из участников когорты по принципу подбора пар. Для каждого случая формируют группу контролей (чаще всего от 1 до 20), которые сопоставимы по ряду факторов риска. Например, если случай — это женщина в возрасте 60 лет, то «контроль» для такого случая следует подбирать из женской части когорты соответствующего возраста (допускается диапазон в пределах нескольких лет) и периода наблюдения (стратификация по полу и возрасту), при этом к моменту времени возникновения исхода у «случая»  $t_1$  у «контроля» не должен быть зафиксирован изучаемый исход. Однако в реальных исследованиях количество таких потенциальных конфаундеров может быть весьма значительным, поэтому вручную подобрать группу контролей бывает достаточно сложно.

Еще одним ограничением этого метода является то, что эффекты переменных, по которым сопоставляют случаи и контроли, не всегда могут быть оценены, хотя их роль в качестве модификаторов эффекта может быть изучена. При этом следует избегать сопоставления переменных, которые не следует рассматривать как конфаундеры, потому что, во-первых, их влияние на исход будет невозможно оценить, а во-вторых, исследование теряет силу по отношению к переменным, связанным со стратифицирующими, что называется проблемой чрезмерного сопоставления (*overmatching*) [10, с. 47–51].

С учетом вышеуказанных сложностей для наблюдательных исследований одним из мето-

дов обеспечения сопоставимости групп «случаев» и «контролей» является метод псевдорандомизации (*propensity score matching*), предложенный Р. R. Rosenbaum и D. B. Rubin в 1983 г. [11, с. 41–55]. В настоящее время этот метод включен в ряд пакетов для статистической обработки данных и был подробно рассмотрен нами ранее [12, с. 51–60].

**Контр-сопоставление «случаев» и «контролей» (*counter-matching, противопоставление, встречное сопоставление*).** Исследование методом вложенной выборки с контр-сопоставлением — это совершенно другой вариант подбора «контролей», при котором, напротив, проводится сопоставление «случаев» с контрольной группой, у представителей которой исходный уровень воздействия фактора риска отличался от «случаев» [10, с. 47–51].

Дизайн исследования с *counter-matching* использует распределение «контролей» на страты не по конфаундерам, а по изучаемой переменной (или прокси-переменным для фактора воздействия). Основной целью данного метода подбора «контролей» является повышение эффективности дизайна, но для ее достижения необходимо добиться максимальной вариативности контролей по степени воздействия исследуемого фактора.

Если обозначить общее количество субъектов, подверженных риску (или *risk set*), как число  $n$ , то представители, попадающие в различные категории/страты по фактору воздействия (0, 1, ... и т.д.) будут определяться как  $n_0, n_1, \dots$  и т.д., соответственно. Нам потребуется несколько другое обозначение участников гнездового исследования (например,  $m_0, m_1, \dots$  и т.д.). Согласно данному методу требуется, чтобы, если страта  $i$  содержит случай, мы случайным образом отбираем выборку размером  $m_i - 1$  из  $n_i - 1$  подходящих субъектов. Если же страта  $i$  не содержит случая, мы отбираем  $m_i$  из  $n_i$ . Название противопоставление для приведенной выше схемы предложено для частного случая исследования 1:1, когда в выборку входят только две страты по фактору воздействия выборки и нам требуется  $m_0 = m_1 = 1$ . В этом случае дизайн требует, чтобы контроль был выбран из страты, противоположной страте случая [10, с. 47–51].

Этот вариант наиболее подходит для оценки потенциального взаимодействия (модификации эффекта) вторичного фактора риска и интересующего исследователей основного фактора риска. При этом вместо выборки контролей,

максимально похожих на случаи, исследователи наоборот делают их как можно более разными по изучаемому признаку. Противопоставленные контроли выбираются случайным образом из других групп по уровню воздействия основного фактора риска относительно случая, чтобы сделать максимальной вариацию (различия) в подверженности риску среди контролей. Например, в исследовании по изучению риска развития опухолей кишечника в результате употребления алкоголя можно изучить влияние курения, сопоставив случаи с контрольной группой, разбив ее на страты/подгруппы, имеющие различные степени воздействия табака (например, употребление разного количества сигарет в день). В дальнейшем можно оценить, при каком уровне воздействия проявляется его неблагоприятный эффект<sup>1</sup>.

Метод частичного правдоподобия (the partial likelihood method of analysis) может быть адаптирован к гнездовому исследованию с противопоставлением. Статистический анализ данных исследований возможен при использовании существующих программ для условной логистической регрессии (conditional logistic regression) или для регрессионного анализа выживаемости Кокса. Некоторые пакеты позволяют непосредственно определить весовые коэффициенты предшествующего риска, в то время как в других тот же эффект может быть достигнут путем использования смещения в логарифмически-линейной регрессионной модели [9, с. 517–541; 10, с. 47–51].

Оба метода подбора контролей могут использоваться одновременно для различных факторов. При этом группу контролей сравнивают с оставшимися представителями когорты по различным факторам для выявления систематических ошибок отбора. Контроли не должны систематически отличаться от общей субкогорты участников, у которых не произошло изучаемое событие.

Результаты анализа данных исследований, проведенных методом вложенной выборки, представляют по принципу исследования «случай-контроль» с расчетом отношения шансов (ОШ, Odds Ratio), хотя иногда встречается представление результатов в виде относительного риска (ОР, Relative Risk).

Таким образом, исследование, проведенное методом вложенной выборки, является вариан-

том исследования «случай-контроль», но без общеизвестных недостатков последнего [2, с. 53–60]. Снижается вероятность ошибок при формировании группы контролей, так как существующая когорта при надлежащем ее формировании исходно представляет собой репрезентативную выборку из изучаемой популяции, а использование стратификации позволяет исключить влияние ряда конфаундеров. Также можно исключить вероятность систематической ошибки воспроизведения (recall bias) по изучаемому фактору и его экспозиции, если можно объективно оценить его воздействие ретроспективно. Тем не менее, статистический анализ гибридных типов исследования является сложным, требует знания комплексных методов статистического анализа, может зависеть цели и задач исследования, а также типа данных.

Преимущества исследований, проведенных методом вложенной выборки можно обобщить следующим образом [8, с. 197–207]:

1. Возможность исследования редких исходов (заболеваний)
  2. Возможность исследования исходов (заболеваний) с длительным латентным периодом
  3. Малые затраты по сравнению с классическим когортным исследованием
  4. Более быстрое получение результатов
  5. Возможность установления последовательности событий во времени
  6. Возможность исследования факторов, в том числе редких, которые не были измерены на момент образования когорты (при соблюдении ряда условий).
  7. Возможность включения широкого спектра факторов риска.
  8. Выбор группы контролей из той же генеральной совокупности, что и случаев.
  9. Возможность формирования групп, несмотря на выбывание наблюдаемых в ходе исследования участников.
  10. В случае адекватного подбора контрольной группы данный вид исследования мало отличается по своей ценности или уровню доказательности от когортного исследования при значительной экономии средств и времени.
- Недостатки исследований, проведенных методом вложенной выборки:
- 1) возможны только в случае уже организованного когортного исследования, что в российских условиях не всегда возможно ввиду ма-

<sup>1</sup> Advanced Case-Control Designs. Available online: <https://online.stat.psu.edu/stat507/lesson/7/7.2> [Accessed 16 July 2022].

лого числа сформированных и отслеживаемых когорт, например [13, с. 67; 14, с. 513–526];

2) могут быть осуществимы, только если воздействие фактора можно оценить ретроспективно;

3) вероятность систематических ошибок исследования, если информация об интересующем факторе не фиксировалась на начальном этапе когортного исследования и дальнейшем периоде наблюдения (ошибки «памяти» или воспроизведения);

4) нет возможности оценить распространенность и инцидентность изучаемого исхода;

5) возможность «смещения» результатов исследования в связи с влиянием неучтенных конфаундеров.

**Исследование «случай-когорты»** (case-cohort study, case-base study, inclusive case-control design) было впервые предложено L. L. Kupper и соавт. в 1975 г. и методически доработано и опубликовано А. М. Prentice и соавт. в 1986 г. [15]. Исследование «случай-когорты» имеет сходные черты с исследованием, проведенным методом вложенной выборки, так как оно также проводится в рамках уже организованного когортного исследования и представляет собой усложненный вариант исследования «случай-контроль» без сопоставления случаев, проведенного внутри когорты. По мнению некоторых авторов, вариант исследования методом вложенной выборки представляет собой исследование, в ходе которого два «гнездовых исследования» вложили отдельно в субкогорты лиц, подверженных и не подверженных влиянию изучаемого фактора, а затем сравнили результаты этих исследований друг с другом [6, с. 587–590; 16, с. 762–767].

В исследовании «случай-когорты» также формируют группы случаев и контролей из совокупности участников исходного когортного исследования (первоначальной когорты — base cohort). В группу случаев включают всех членов когорты, у которых зафиксирован интересующий исход в течение периода наблюдения от начала формирования когорты (момент времени  $t_0$ ) до определенного момента времени  $t_1$ . При этом в качестве исхода могут выступать заболевание, летальный исход или другие состояния, такие как осложнение лечения, отсутствие реакции на лечение, рецидив заболевания и пр. В связи с тем, что методологически исследование начинается с определения группы случаев, что является ключевой характеристикой

исследования «случай-контроль» [2, с. 53–60], то данный тип гибридного исследования и был назван «случай-когорты» [16, с. 762–767].

Определяющей чертой дизайна «случай-когорты», отличающей его от «гнездового исследования», является метод формирования группы контролей. Если в гнездовом исследовании группа контролей формируются на момент возникновения случаев из оставшихся представителей когорты, у которых не был зарегистрирован исхода к моменту времени  $t_1$ , то в исследовании «случай-когорты» группа контроля (субкогорты) формируется случайным образом из исходной когорты всех участников (base cohort) на момент начала когортного исследования  $t_0$  без использования метода сопоставления (matching). По этой причине такие исследования еще называют case-base study [6, с. 587–590; 15; 16, с. 762–767]. Так как субкогорты контролей формируется на момент начала когортного исследования, к моменту времени формирования случаев  $t_1$  часть из них произойдет у представителей субкогорты, то есть превратится в случаи [16, с. 762–767].

Исходную когорту при соблюдении условий ее формирования из общей популяции можно считать отображением популяции риска. Следовательно, субкогорты сравнения будет репрезентативной относительно степени воздействия изучаемого фактора во всей генеральной совокупности, из которой и набираются случаи. Это свойство является наиболее важной характеристикой классической контрольной группы когортном исследовании [3, с. 56–64]. В связи с наличием этого свойства исследование «случай-когорты» становится похожим на когортное исследование, и в нем можно определять эквивалент показателя относительного риска возникновения изучаемого исхода у группы, подвергавшейся воздействию фактора риска, по сравнению с группой, не подвергавшейся этому воздействию. Данное утверждение будет справедливо, если изучаемый исход достаточно часто возникает в исследуемой популяции. При соблюдении этого условия и использовании правильной методологии в исследовании «случай-когорты» можно получить практически «зеркальное» отражение ситуации, которая происходит с исходной когортой.

Далее мы оцениваем, какая часть подвергалась воздействию изучаемого фактора среди «случаев». Однако впоследствии не оцениваем воздействие фактора риска у всех представителей исходной когорты как в когортном

исследовании, а формируем из них случайную выборку с целью оценки доли подвергавшихся воздействию изучаемого фактора на момент формирования основной когорты. Этот прием приводит к уменьшению финансовых и временных затрат по сравнению с когортным исследованием. Тем не менее, таким образом мы выявляем распространенность изучаемого фактора риска во всей изучаемой популяции, так как субкогорта репрезентативна относительно исходной когорты, что является очень важной характеристикой исследования «случай-когорта» [6, с. 587–590; 16, с. 762–767].

При анализе данных исследования «случай-когорта» мы получаем эквивалент показателя относительного риска (как и в классическом когортном исследовании).

В традиционном когортном исследовании рассчитываются следующие показатели:

Фактор воздействия	Исход	Популяция риска	Риск развития исхода	Относительный риск
Да	a	N <sub>exp</sub>	a/N <sub>exp</sub>	a/N <sub>exp</sub> / b/N <sub>un</sub>
Нет	b	N <sub>un</sub>	b/N <sub>un</sub>	

Если вместо всей популяции риска (N<sub>exp</sub> и N<sub>un</sub>) мы проведем расчеты на выборке из нее (предположим, будем учитывать только 20%), то получим следующие показатели:

Фактор воздействия	Исход	Популяция риска	Риск развития исхода	Относительный риск
Да	a	N <sub>exp</sub> /20	—	a/N <sub>exp</sub> /20 / b/N <sub>un</sub> /20 = a/N <sub>exp</sub> / b/N <sub>un</sub>
Нет	b	N <sub>un</sub> /20	—	

Очевидно, что мы не сможем рассчитать риск развития исхода, так как имеем данные только о 20% выборке из групп случаев и субкогорты, а не о популяции риска в целом (всей когорте). Однако при расчете относительного риска формула будет преобразована и схожа с расчетами, проводимыми при анализе данных когортного исследования. В связи с тем, что часть популяции риска выбирается случайным образом из общей когорты на момент начала когортного исследования, можно считать обоснованным заключение об относительном риске, а не отношении шансов. Необходимо обратить внимание на то, что популяция риска (группа контролей или субкогорты) отбирается случайным образом

из первоначальной когорты (base cohort), соответственно, часть будущих «случаев» может попасть в субкогорту. Группа сравнения в исследовании «случай-когорта» отражает наличие фактора риска в основной когорте, из которой потом у части представителей возникнет изучаемый исход. При исключении «случаев» из субкогорты это приведет к систематической ошибке (увеличению значения относительного риска), что исказит полученные результаты.

В отличие от модели гнездового исследования модель «случай-когорта» является более гибкой, поскольку она позволяет изучать множество исходов при сохранении данных проспективного когортного исследования. В литературе в исследованиях «случай-когорта» (case-cohort) оценивают отношение плотностей инцидентности или отношение рисков (Hazard ratio), а в исследовании типа case-base — относительный риск. Хотя это названия одного и того же типа исследования, они отличаются методами статистической обработки, которая достаточно сложна и заслуживает отдельной публикации. Читатели могут самостоятельно познакомиться с различными способами обработки, предложенными зарубежными авторами [17, с. 1042–1052; 18, с. 481–495; 19, с. 1081–1092; 20; 21, с. 42–52].

Исследование «случай-когорта» позволяет преодолеть ряд недостатков как когортного исследования, так и исследования типа «случай-контроль» и позволяет изучать одновременно несколько факторов воздействия и несколько исходов при меньших затратах с получением эквивалента показателя относительного риска.

Исследования типа «случай-когорта» имеет следующие преимущества [16, с. 762–767]:

- 1) меньшие затраты по сравнению с когортным исследованием;
- 2) более быстрые сроки получения результатов;
- 3) возможность установления временной последовательности событий;
- 4) возможность исследования факторов (в том числе редких), которые не были изучены на момент образования когорты (при соблюдении ряда условий);
- 5) возможность включения широкого спектра факторов риска;
- 6) выбор группы контролей из той же популяции, что и случаев; при адекватном подборе контрольной группы обладают схожей доказательной ценностью с когортными исследованиями;

7) возможность изучения множества исходов;  
8) возможность оценки относительного риска возникновения изучаемого исхода;

9) возможность оценки риска в любой момент времени до момента возникновения исхода ( $t_1$ );

10) возможность определения персонального времени риска (person-time at risk) в любой момент времени до возникновения исхода.

Преимущества №№ 7–10 имеются только у исследования «случай-когорты» по сравнению с исследованием методом вложенной выборки.

Исследования типа «случай-когорты» имеют следующие недостатки:

1) могут проводиться только при наличии организованного когортного исследования и ограничены его участниками;

2) могут быть осуществимы, только если воздействие изучаемого фактора можно оценить ретроспективно;

3) их проведение возможно, если воздействие изучаемого фактора не изменяется в течение времени (оценка его влияния производится на начало организации когорты);

4) их проведение возможно, если изучаемый исход достаточно распространенный;

5) вероятно появление систематических ошибок (в том числе из-за «ошибок воспроизведения информации по памяти»), если факт воздействия не фиксировался при организации когортного исследования и/или воздействие менялось в течение периода наблюдения;

6) истощение выборки — неизбежное уменьшение размера изучаемой когорты с течением времени, которое может снижать статистическую мощность исследования;

7) сложность отбора независимых переменных при их большом количестве;

8) потенциальное влияние неучтенных конфаундеров на результаты исследования.

**Примеры комбинированных типов исследований.** Примером исследования, проведенного методом вложенной выборки с сопоставлением (matching), может служить исследование М. Уе и соавт., целью которого было изучение влияния систематического приема антибактериальных препаратов на риск развития сахарного диабета во взрослом состоянии [22, с. 849–857]. Данные связи выявлялись и ранее, но у исследователей не было возможности учесть широкий спектр других факторов риска. В исследовании использовались данные проспективного проекта АТР (Alberta's Tomor-

row project, 2000–2008) и административных записей в системе здравоохранения о взрослом населении Канады (2000–2015). В качестве исхода учитывали впервые зарегистрированный случай сахарного диабета, к которому подбирали 8 сопоставимых по полу и возрасту контролей (всего 1676 случаев и 13 401 контролей). Более пяти курсов антибиотиков за анализируемый период получили 17,9% случаев и 13,8% контролей ( $p < 0,001$ ). Однако при проведении условной логистической регрессии (conditional logistic regression) связь между приемом антибиотиков и развитием сахарного диабета была нивелирована после учета других возможных факторов риска, таких как этническая принадлежность, семейный анамнез диабета, индекс коморбидности Чарльсона, низкий социальный уровень, ишемическая болезнь сердца, индекс массы тела и прием других лекарственных препаратов [ОШ 0,98 (95% доверительный интервал — ДИ 0,82–1,18) при  $\geq 5$  курсах и ОШ 0,97 (95% ДИ 0,83–1,13) при 2–4 курсах антибиотиков по сравнению с 0–1 курсом антибиотиков в течение периода наблюдения с 2000 г. вплоть до 6 месяцев перед возникновением сахарного диабета].

В качестве второго примера гнездового исследования с сопоставлением можно взять исследование, описанное в статье А. Наги и соавт. Исследователи Национального центра глобального здоровья и медицины (Токио) ставили себе целью проспективно изучить взаимосвязь сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D с возникновением случаев гриппа [23, с. 1288–1293]. Исследование методом вложенной выборки было организовано в рамках когортного исследования служащих четырех японских компаний (3327 человек), которое проводилось в 2011–2012 гг. Осенью 2011 г. пациенты прошли первое обследование, заполняли анкеты и предоставляли образцы крови. Весной 2012 г. служащие повторно заполняли анкеты, на основании которых выявлялись случаи гриппа, перенесенного в период с ноября 2011 по апрель 2012 г. Всего было зарегистрировано 182 случая гриппа, к которым было подобрано по два контроля (364 человека), сопоставимых по полу, возрасту и компании. В анализ включили 179 случаев и 353 контроля, по которым имелась вся необходимая информация. Переменная уровня витамина D была представлена в виде трех градаций: максимальное ( $\geq 30$  нг/мл), среднее (20–30 нг/мл) и минимальное ( $< 20$  нг/мл)

содержанию 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. При проведении условной логистической регрессии шансы развития гриппа не зависели от уровня витамина D [ОШ составило 0,77 (95% ДИ 0,37–1,59)],  $p$  для тренда 0,8 для максимального ( $\geq 30$  нг/мл) по отношению к минимальному ( $< 20$  нг/мл) содержанию 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Коррекция проводилась на потенциальные факторы риска развития гриппа: индекс массы тела, курение, наличие в семье детей школьного возраста, использование общественного транспорта, прием зеленого чая. Однако у пациентов, не прошедших вакцинацию против гриппа, достаточное содержание витамина D ( $\geq 30$  нг/мл) было связано со значительным снижением шансов заболевания гриппом [ОШ=0,1 (95% ДИ 0,03–0,74)].

В качестве примера гнездового исследования с одновременным использованием сопоставления и контр-сопоставления (counter-matching) можно привести исследование WE-CARE, проведенное Bernstein и соавт., которые хотели изучить совместную роль факторов внешней среды и генетической предрасположенности в этиологии рака молочной железы [24, с. 199–214].

Авторы предположили, что женщина, несущая мутантный аллель в одном из изучаемых генов, более восприимчива к радиационно-индуцированному раку молочной железы, чем не имеющая мутаций. Случаи соответствовали следующим критериям: (1) заболевание было диагностировано между 1 января 1985 г. и 31 декабря 2000 г.: первый случай — первичный инвазивный рак молочной железы, не распространившийся за пределы регионарных лимфатических узлов при постановке диагноза и второй случай — первичный *in situ* или инвазивный рак противоположной молочной железы, диагностированный как минимум через один год после первого диагноза рака молочной железы; (2) пациентки проживали в одной и той же области исследования во время диагностики обоих случаев рака; (3) у пациенток не было предшествующего рака или инвазивных методов диагностики рака; (4) пациентки были моложе 55 лет на момент диагностики первого случая рака молочной железы; и (5) пациентки были живы на момент контакта, могли предоставить информированное согласие на проведение интервью и сдать кровь на генетическое исследование.

В исследование было включено 708 женщин с асинхронным двусторонним раком молочной

железы (случаев). К ним были индивидуально подобраны 1397 контролей. У контрольной группы был диагностирован односторонний рак молочной железы, и она была репрезентативной относительно населения, подверженного риску развития второго случая первичного рака молочной железы. Отобранные контроли были индивидуально сопоставимы со случаями по году рождения (5-летние страты), году постановки диагноза (4-летние страты), региону регистрации и расе. Они должны были оставаться живыми, проживать в том же регионе и не иметь второго случая диагностики рака молочной железы в течение интервала, прошедшего между первым и вторым диагнозами рака молочной железы у случая.

В этом исследовании, кроме сопоставления для контроля конфаундеров, также использовался метод контр-сопоставления для учета бинарного показателя того, получала ли женщина лучевую терапию в качестве лечения при первом случае рака молочной железы по данным канцер-регистра. Для метода противопоставления каждый случай и два контроля образовывали триаду, в которой два члена получали лучевую терапию и один ее не получал. Таким образом, помимо обычного процесса сопоставления, требовался дополнительный этап, а именно контр-сопоставление по статусу лучевой терапии: (1) если случай получал лучевую терапию, то набор потенциальных контролей случайным образом проводился из каждой страты лучевой терапии, и по одному контролю из каждой страты было выбрано (один контроль с лучевой терапией, другой — без нее); или (2) если случай не получал лучевую терапию, то набор потенциальных контролей проводился случайным образом только из страты с лечением, из которой набирали по два контроля. Этот метод привел к более высокой вариабельности дозы облучения, чем использование случайной выборки контролей и повысил эффективность исследования для оценки дозозависимого эффекта при облучении женщин, а также взаимодействие генов и окружающей среды, включающее воздействие радиации. Очевидно, что информация о лучевой терапии на основе регистра была не такой подробной и точной, как информация, доступная благодаря более глубокому сбору данных и дозиметрии. Однако для целей встречного сопоставления достаточно иметь только суррогатную информацию (вторичные



данные, proxy data) о воздействии, которая будет фактически включена в анализ [24, с. 199–214].

Среди женщин с редким миссенс-вариантом мутации гена *ATM* (его носительницами являлись менее 1% участниц исследования), который, по прогнозам, может иметь негативное воздействие, те, кто подвергался радиационному облучению (среднее радиационное облучение=1,2 Гр, стандартное отклонение ( $SD=0,7$ )), имели статистически значимо более высокий риск рака противоположной молочной железы по сравнению с не подвергавшимися облучению женщинами, носителями генотипа дикого типа [0,01–0,99 Гр: ОР=2,8 (95% ДИ 1,2–6,5); > или =1,0 Гр: ОР=3,3 (95% ДИ 1,4–8,0)] или по сравнению с не подвергавшимися облучению женщинами, которые носили такой же предполагаемый вредный миссенс-вариант [0,01–0,99 Гр: ОР=5,3 (95% ДИ 1,6–17,3); > или =1,0 Гр: ОР=5,8 (95% ДИ 1,8–19,0;  $p$  для тренда =0,044)] [25, с. 475–483].

Таким образом, мы видим, что при анализе данных исследований, проведенных методом вложенной выборки, используется как традиционное для исследований «случай-контроль» отношение шансов, так и применяемое в когортных исследованиях отношение рисков. Однако в таких исследованиях мы достаточно точно можем говорить о соотношении во времени воздействия изучаемых факторов риска и развития изучаемого исхода. Также мы хотели показать, что сопоставление и контр-сопоставление играют противоположные роли, но оба метода при правильном использовании могут привести к повышению эффективности исследований. Сопоставление следует использовать для стратификации выборки относительно конфаундера, тогда как контр-сопоставление следует использовать для стратификации выборки относительно изучаемого воздействия или его прокси-показателя.

Примером исследования «случай-когорты» является работа U. C. Vang и соавт., которая была посвящена изучению потенциальной взаимосвязи между применением статинов пациентами с алкогольным циррозом печени и уровнем смертности этих пациентов [26, с. 673–680]. Исследователи провели ретроспективный анализ данных датских регистров за период 1995–2014 гг. Проанализированы данные Датского национального регистра пациентов с учетом кода болезней по МКБ-10, Датского регистра учета

назначаемых лекарственных препаратов, Датского регистра причин смерти с учетом кода болезней по МКБ-10, Датского регистра учета записей актов гражданского состояния. В анализ включили пациентов с циррозом, которые хотя бы дважды указывали, что принимали статины. Конечной точкой (исходом) были случаи смерти в данной когорте. Из 24 748 пациентов подобрать контроль возможно было для 5417 человек, из которых статины принимали 15%. Таким образом, в когорту было включено 744 пациента, получавших статины, с персонально подобранными контролями (4623 человек). Смертность составила 88 (95% ДИ 73–105) на 1000 лет среди пациентов, принимающих статины, и 127 (95% ДИ 114–141) среди пациентов, не получавших лечение статинами. При использовании многофакторной регрессии Кокса отношение рисков (HR) при приеме статинов составило 0,57 (95% ДИ 0,45–0,71). Таким образом, было показано, что регулярный прием статинов был связан с меньшим риском развития смертельного исхода.

Вторым примером исследования «случай-когорты» может служить статья M. Wolkewitz и соавт., где авторы используют данный подход для анализа конкурирующих рисков [27, с. 187–193]. Анализ конкурирующих рисков применяется, когда у участника исследования могут наблюдаться исходы (конечные точки), отличные от исхода, интересующего исследователей. В этой ситуации, если пациент испытывает какое-либо событие, отличное от изучаемого исхода, обычно изменяется вероятность наступления последнего. Конкурирующими исходами в представленной статье являлись заражение внутрибольничной инфекцией (исход интереса), выписка из больницы и летальный исход в больнице. Были использованы данные 6568 пациентов (полная когорта) двух отделений неотложной помощи в Испании.

Из 6568 госпитализированных у 432 (6,6%) была зафиксирована инфекция, 762 (11,7%) умерло без зарегистрированной инфекции, 5363 (81,7%) пациента было выписано и 10 пациентов было цензурировано. Изучаемым фактором риска была шкала оценки состояния здоровья (APACHE). Значение ее было дихотомизировано относительно значения 15, при этом 4,463 пациента имели значение выше 15, а 2,105 больных — значение индекса APACHE 15 и менее. Инфицирование в стационаре было зафиксировано у 154 (3,45%) пациентов с индексом

АРАСНЕ менее 15 и у 278 (13,2%) больных с индексом АРАСНЕ более 15. В анализ включили информацию обо всех инфицированных пациентах (случаи) и случайной выборки больных из полной когорты. Авторы изучали следующие показатели: коэффициенты риска (hazard ratios) для конкретных событий (инфекция, смерть и выписка), а также распределения рисков для всех трех событий, совокупные риски (cumulative hazards), а также функции заболеваемости по факторам риска. При использовании полной когорты отношение рисков (HR) инфицирования в стационаре составило 1,56 (1,28–1,92), при использовании метода «случай-когорты» с включением в субкогорту 1000 человек — 1,57 (1,16–2,14), а с включением в субкогорту 500 человек — 1,57 (1,06–2,31). Было продемонстрировано, что по сравнению со значением относительного риска по данным полной когорты, все показатели относительного риска хорошо аппроксимируются с помощью метода «случай-когорты», при этом стандартные ошибки лишь незначительно увеличиваются, в то время как точность повышается в соответствии с размером подгруппы.

Читатели могут также самостоятельно ознакомиться с другими примерами исследований,

публикации о которых есть в свободном доступе, в частности примером гнездового исследования риска суицидов у молодежи (очень подробно описан процесс подбора контролей к случаям самоубийств) [28, с. 74], а также пример исследования «случай-когорты» N. C. Buetti и соавт, посвященного изучению влияния инфицирования COVID-19 на катетер-ассоциированные инфекции кровотока в отделениях интенсивной терапии [29, с. 180–187].

Таким образом, в статье представлены особенности двух видов гибридных исследований, сочетающих в себе элементы различных обсервационных типов дизайна («гнездовое исследование» и «случай-когорты»), которые являются экономически более эффективными, чем когортные, при сохранении основных достоинств когортных исследований в отношении информации о потенциальных причинно-следственных связях. Мы рассмотрели достоинства и недостатки обоих типов исследований, а также реальные примеры из рецензируемой литературы. Надеемся, что эти незнакомые большинству русскоязычных ученых дизайны исследований найдут свое место в отечественной науке.

#### Сведения об авторах:

*Холматова Камилла Кахрамонжоновна* — кандидат медицинских наук, доцент, магистр общественного здоровья, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, научный сотрудник международного центра научных компетенций федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 163069, г. Архангельск, Троицкий пр., д. 51; e-mail: kkholtmatova@mail.ru; ORCID 0000-0002-5240-6470; SPIN 8494-6495;

*Харькова Ольга Александровна* — кандидат психологических наук, PhD, доцент кафедры методологии научных исследований, декан факультета клинической психологии, социальной работы и АФК, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 163069, г. Архангельск, Троицкий пр., д. 51; e-mail: harkovaolga@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3130-2920; SPIN 2167-7550;

*Горбатова Мария Александровна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 163069, г. Архангельск, Троицкий пр., д. 51; e-mail: marigora@mail.ru; ORCID 0000-0002-6363-9595; SPIN 7732-0755;

*Гржибовский Андрей Мечиславович* — доктор медицины, начальник управления научно-инновационной работы, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 163069, г. Архангельск, Троицкий пр., д. 51; профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения, общей гигиены и биоэтики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова»; 677007, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Кулаковского, д. 42; e-mail: A.Grjibovski@yandex.ru; ORCID 0000-0002-5464-0498; SPIN 5118-0081.

**Information about the authors:**

*Kamila K. Kholmatova* — Cand. of Sci (Med.), MPH, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Researcher of the International Research Competence Center, Northern State Medical University, Troitsky Av., 51, 163069 Arkhangelsk, Russia; e-mail: kkhohmatova@mail.ru; ORCID 0000-0002-5240-6470; SPIN 8494-6495;

*Olga A. Kharkova* — PhD, associate professor, Department of Research Methodology, Dean of the Faculty of Clinical Psychology, Social Work and Adaptive Physical Education, Northern State Medical University; 51 Troitskiy Prospekt, Arkhangelsk, 163069, Russia; e-mail: harkovaolga@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3130-2920; SPIN 2167-7550;

*Maria A. Gorbatova* — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Master of Public Health, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Northern State Medical University; 51 Troitskiy Prospekt, Arkhangelsk, 163069, Russia; e-mail: marig-ora@mail.ru; ORCID 0000-0002-6363-9595; SPIN 7732-0755;

*Andrej M. Grjibovski* — Doctor of Medicine, Head of the Directorate for Research and Innovations, Director of the Central Scientific Research Laboratory, Northern State Medical University; 51 Troitskiy Prospekt, Arkhangelsk, 163069, Russian Federation; Professor at the Department of Public Health, Public Health, General Hygiene and Bioethics, North-Eastern Federal University, 42 Kulakovskogo St., Yakutsk; Sakha (Yakutia) Republic, 677007, Russia; e-mail: A.Grjibovski@yandex.ru; ORCID 0000-0002-5464-0498; SPIN 5118-0081.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE: все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Authors' contributions.** All authors meet the ICMJE authorship criteria.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

Поступила / Received: 02.09.2022

Принята к печати / Accepted: 20.09.2022

Опубликована / Published: 30.09.2022

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Холматова К.К., Харькова О.А., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Поперечные исследования: планирование, размер выборки, анализ данных // *Экология человека*. 2016. № 2. С. 49–56. Xolmatova K.K., Xar`kova O.A., Gorbatova M.A., Grzhibovskij A.M. Poperechny`e issledovaniya: planirovanie, razmer vy`borki, analiz danny`x // *Ekologiya cheloveka*. 2016. No. 2. S. 49–56. [Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Kharkova O.A., Grjibovski A.M. Cross-sectional studies: planning, sample size, data analysis // *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*, 2016, Vol. 23, No. 2, pp. 49–56 (In Russ.)] doi: 10.33396/1728-0869-2016-2-49-56.
2. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Применение исследований «случай-контроль» в медицине и общественном здравоохранении // *Экология человека*. 2016. Т. 23, № 8. С. 53–60. Xolmatova K.K., Grzhibovskij A.M. Primenenie issledovaniy «sluchaj-kontrol`» v medicine i obshhestvennom zdравooxranenii // *Ekologiya cheloveka*. 2016. Т. 23, No. 8. С. 53–60 [Kholmatova K.K., Grjibovski A.M. Case-control studies in medicine and public health // *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2016. Vol. 23, No. 8, pp. 53–60 (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2016-8-53-60.
3. Холматова К.К., Харькова О.А., Гржибовский А.М. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении // *Экология человека*. 2016 № 4. С. 56–64. Xolmatova K.K., Xar`kova O.A., Grzhibovskij A.M. Osobennosti primeneniya kogortny`x issledovaniy v medicine i obshhestvennom zdравooxranenii // *Ekologiya cheloveka*. 2016. No. 4. S. 56–64. [Kholmatova K.K., Kharkova O.A., Grjibovski A.M. Cohort studies in medicine and public health // *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2016, Vol. 23, No. 4, pp. 56–64 (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2016-4-56-64
4. Холматова К.К., Харькова О.А., Гржибовский А.М. Экспериментальные исследования в медицине и здравоохранении: планирование, обработка данных, интерпретация результатов // *Экология человека*. 2016. Т. 23, № 11. С. 50–58. Xolmatova K.K., Xar`kova O.A., Grzhibovskij A.M. Eksperimental`ny`e issledovaniya v medicine i zdравooxranenii: planirovanie, obrabotka danny`x, interpretaciya rezul`tatov // *Ekologiya cheloveka*. 2016. Т. 23, № 11. С. 50–58. [Kholmatova K.K., Kharkova O.A., Grjibovski A.M. Experimental studies in medicine and public health: planning, data analysis, interpretation of results // *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2016, Vol. 23, No. 11, pp. 50–58 (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2016-11-50-58.

5. Mantel N. Synthetic retrospective studies and related topics // *Biometrics*. 1973. Vol. 29, No. 3. P. 479–486.
6. Ernster V.L. Nested case-control studies // *Prev. Med.* 1994. Vol. 23, No. 5. P. 587–590. doi: 10.1006/pmed.1994.1093.
7. Beaglehole R., Bonita R. *Basic epidemiology*. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: World Health Organization, 2006. 213 p.
8. Kim R.S. A new comparison of nested case-control and case-cohort designs and methods // *Eur. J. Epidemiol.* 2015. Vol. 30, No. 3. P. 197–207. doi: 10.1007/s10654-014-9974-4.
9. Borgan Ø., Keogh R. Nested case-control studies: should one break the matching? // *Lifetime Data Anal.* 2015. Vol. 21, No. 4. P. 517–541. doi: 10.1007/s10985-015-9319-y.
10. Langholz B., Clayton D. Sampling strategies in nested case-control studies // *Environ. Health. Perspect.* 1994. Vol. 102, Suppl. 8. P. 47–51. doi: 10.1289/ehp.94102s847.
11. Rosenbaum P.R., Rubin D.B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects // *Biometrika*. 1983. Vol. 70, No. 1. P. 41–55.
12. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А., Дюсупов А.А. Псевдорандомизация (propensity score matching) как современный статистический метод устранения систематических различий сравниваемых групп при анализе количественных исходов в обсервационных исследованиях // *Экология человека*. 2016. № 7. С. 51–60. Grzhibovskij A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A., Dyusupov A.A. Pseudorandomizaciya (propensity score matching) kak sovremennyj statisticheskij metod ustraneniya sistematicheskix razlichij sravnivaemyx grupp pri analize kolichestvennyx isxodov v observacionnyx issledovaniyax // *Ekologiya cheloveka*. 2016. No. 7. S. 51–60. [Grzhibovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A., Dyussupov A.A. Propensity score matching as a modern statistical method for bias control in observarional studies with continuous outcome variable // *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2016, Vol. 23, No. 7, pp. 51–60 (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2016-7-51-60.
13. Cook S., Malyutina S., Kudryavtsev A.V., Averina M., Bobrova N., Boytsov S., Brage S., Clark T.G., Diez Benavente E., Eggen A.E., Hopstock L.A., Hughes A., Johansen H., Kholmatova K., Kichigina A., Kontsevaya A., Kornev M., Leong D., Magnus P., Mathiesen E., McKee M., Morgan K., Nilssen O., Plakhov I., Quint J.K., Rapala A., Ryabikov A., Saburova L., Schirmer H., Shapkina M., Shiekh S., Shkolnikov V.M., Styliadis M., Voevoda M., Westgate K., Leon D.A. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian cities, 2015–18 // *Wellcome Open Res.* 2018. Vol. 3, No. 3. P. 67. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14619.3.
14. Драчев С.Н., Попов В.А., Симакова А.А., Горбатова М.А., Кудрявцев А.В., Шагров Л.Л., Попова Д.А., Гржибовский А.М., Концевая А.В., Юшманова Т.Н., Горбатова Л.Н. Оценка стоматологического здоровья участников исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование» в Архангельской области: профиль исследования // *Экология человека*. 2022. Т. 29, № 7. С. 513–526. Drachev S.N., Popov V.A., Simakova A.A., Gorbatova M.A., Kudryavtsev A.V., Shagrov L.L., Popova D.A., Grzhibovskij A.M., Koncevaya A.V., Yushmanova T.N., Gorbatova L.N. Ocenka stomatologicheskogo zdorov'ya uchastnikov issledovaniya «Epidemiologiya serdechno-sosudistyx zabolevanij v regionax Rossijskoj Federacii. Tret'e obsledovanie» v Arxangel'skoj oblasti: profil' issledovaniya // *Ekologiya cheloveka*. 2022. T. 29, No. 7. S. 513–526. [Drachev S.N., Popov V.A., Simakova A.A., Gorbatova M.A., Kudryavtsev A.V., Shagrov L.L., Popova D.A., Grzhibovski A.M., Kontsevaya A.V., Yushmanova T.N., Gorbatova L.N. Study profile: oral health assessment among participants of «Epidemiology of cardiovascular diseases in Russian regions. Third study» in the Arkhangelsk region // *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022, Vol. 29, No. 7, pp. 513–526 (In Russ.)]. doi: 10.17816/humeco109191.
15. Prentice R. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials // *Biometrika*. 1986. Vol. 73, No. 1. e11.
16. Vojvodic M., Shafarenko M., McCabe S.J. Case-Cohort Studies: Design and Applicability to Hand Surgery // *J. Hand. Surg. Am.* 2018. Vol. 43, No. 8. P. 762–767. doi: 10.1016/j.jhsa.2018.03.013.
17. Yan Y., Zhou H., Cai J. Improving efficiency of parameter estimation in case-cohort studies with multivariate failure time data // *Biometrics*. 2017. Vol. 73, No. 3. P. 1042–1052. doi: 10.1111/biom.12657.
18. Von Cube M., Schumacher M., Palomar-Martinez M., Olaechea-Astigarraga P., Alvarez-Lerma F., Wolkewitz M. A case-cohort approach for multi-state models in hospital epidemiology // *Stat. Med.* 2017. Vol. 36, No. 3. P. 481–495. doi: 10.1002/sim.7146.
19. Nurminen M. Assessment of excess risks in case-base studies // *J. Clin. Epidemiol.* 1992. Vol. 45, No. 10. P. 1081–1092. doi: 10.1016/0895-4356(92)90148-g.
20. Chui T.T., Lee W.C. A regression-based method for estimating risks and relative risks in case-base studies // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No. 12. e83275. doi: 10.1371/journal.pone.0083275.
21. Saarela O., Hanley J.A. Case-base methods for studying vaccination safety // *Biometrics*. 2015. Vol. 71, No. 1. P. 42–52. doi: 10.1111/biom.12222.

22. Ye M., Robson P.J., Eurich D.T., Vena J.E., Xu J.Y., Johnson J.A. Systemic use of antibiotics and risk of diabetes in adults: A nested case-control study of Alberta's Tomorrow Project // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. P. 849–857.
23. Nanri A., Nakamoto K., Sakamoto N., Imai T., Akter S., Nonaka D., Mizoue T. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with influenza in case-control study nested in a cohort of Japanese employees // *Clin. Nutr.* 2017. Vol. 36, No 5. P. 1288–1293.
24. Bernstein J.L., Langholz B., Haile R.W., Bernstein L., Thomas D.C., Stovall M., Malone K.E., Lynch C.F., Olsen J.H., Anton-Culver H., Shore R.E., Boice J.D. Jr, Berkowitz G.S., Gatti R.A., Teitelbaum S.L., Smith S.A., Rosenstein B.S., Børresen-Dale A.L., Concannon P., Thompson W.D.; WECARE study. Study design: evaluating gene-environment interactions in the etiology of breast cancer — the WECARE study // *Breast Cancer Res.* 2004. Vol. 6, No. 3. P. 199–214. doi: 10.1186/bcr771.
25. Bernstein J.L., Haile R.W., Stovall M., Boice J.D. Jr, Shore R.E., Langholz B., Thomas D.C., Bernstein L., Lynch C.F., Olsen J.H., Malone K.E., Mellekjaer L., Borresen-Dale A.L., Rosenstein B.S., Teraoka S.N., Diep A.T., Smith S.A., Capanu M., Reiner A.S., Liang X., Gatti R.A., Concannon P.; WECARE Study Collaborative Group. Radiation exposure, the ATM Gene, and contralateral breast cancer in the women's environmental cancer and radiation epidemiology study // *J. Natl. Cancer Inst.* 2010. Vol. 102. No 7. P. 475–483. doi: 10.1093/jnci/djq055.
26. Bang U.C., Benfield T., Bendtsen F. Reduced risk of decompensation and death associated with use of statins in patients with alcoholic cirrhosis. A nationwide case-cohort study // *Aliment Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 46. P. 673–680. doi: 10.1111/apt.14243.
27. Wolkewitz M., Palomar-Martinez M., Olaechea-Astigarraga P., Alvarez-Lerma F., Schumacher M. A full competing risk analysis of hospital-acquired infections can easily be performed by a case-cohort approach // *J. Clin. Epidemiol.* 2016. Vol. 74. P. 187–193. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.011.
28. Agerbo E., Nordentoft M., Mortensen P.B. Familial, psychiatric, and socioeconomic risk factors for suicide in young people: nested case-control study // *B.M.J.* 2002. Vol. 325. No 7355. P. 74. doi: 10.1136/bmj.325.7355.74.
29. Buetti N., Ruckly S., de Montmollin E., Reignier J., Terzi N., Cohen Y., Siami S., Dupuis C., Timsit J.F. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network // *Intensive Care Med.* 2021. Vol. 47. No 2. P. 180–187. doi: 10.1007/s00134-021-06346-w.