

**ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА ОПЕРАТИВНОГО
КОНТРОЛЯ СТАТУСА ОБЪЕКТОВ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
(случай-контроль онкологических исследований в черно-
быльском регионе)**

Лукьянова Е.А., Куликов С.М., Маслова Е.Р., Таггарт Т.

(Москва, Сиэтл)

Надежность результатов эпидемиологического исследования частично зависит от качества процедур и инструментов сбора данных. Важной частью управления данными, особенно в международных многоцентровых исследованиях, является оперативный контроль за проведением проекта.

Для этого в DCO ICRHER разработана административная информационная система (АИС). Главной функцией АИС является слежение за изменением статуса всех потенциальных объектов исследования. Система имеет две основные задачи: 1. оперативный контроль за прохождением проекта; 2. сбор и хранение информации о конечном статусе объектов как включенных в исследование, так и не попавших в него после отбора.

**AN INFORMATION SYSTEM FOR TRACKING STUDY
SUBJECT'S STATUS IN CASE-CONTROL
INVESTIGATIONS IN THE CHERNOBYL REGION**

L. Lukyanova, S. Kulikov, E. Maslova¹, T. Taggart

(Moscow, Seattle)

The reliability of an epidemiological study's results depends in part upon the quality of data collection procedures and instruments. Online control of project process is an important part of data management, especially in international multicenter studies.

An administrative information system (AIS) has been developed for the control of epidemiological projects. The main function of the AIS is to track the status of each potential study subject. The AIS has

two main purposes: first is the online tracking of project process, second is the storage of final disposition data for all potential study subjects, which is part of the common data collected in the study.

В течение последних десяти лет Международный Консорциум по Исследованию Влияния Радиации на Здоровье Человека (International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation (ICRHER)) проводит эпидемиологические и дозиметрические многоцентровые исследования на территориях, пострадавших (загрязненных) в результате аварии на ЧАЭС. В проектах участвуют крупные научные центры США (Fred Hutchinson Cancer Research Center, Roswell Park Cancer Institute, Bridgeport Hospital, Yale University School of Medicine), Белоруссии (Детский онкологический центр, Белорусский исследовательский институт экопатологии и профессиональных заболеваний, Минская городская больница №9), России (Брянский диагностический центр, Медицинский радиологический научный центр, Гематологический научный центр) и Украины (Центр радиационной медицины).

Для разработки средств сбора данных и информационной поддержки проводимых проектов консорциумом создан Центр Координации Данных (DCO – Data Coordination Office <http://www.icrher.org>).

Основные проекты, осуществленные и проводимые в настоящее время консорциумом:

- Исследования взаимосвязи радиационного воздействия и риска рака щитовидной железы (1995-2002),
- Исследования взаимосвязи радиационного воздействия и риска лейкозов, (1997-2002),
- Пилотное исследование социо-психологических последствий аварии на ЧАЭС. (2002-по настоящее время)
- Исследования взаимосвязи радиационного воздействия и риска рака молочной железы (2002 - по настоящее время)

Для осуществления целей проектов специалистами консорциума разработан и используется целый ряд инструментов для сбора, хранения, управления и анализа данных. Для сбора данных разработаны специальные опросники и соответствующие электронные базы для ввода и хранения информации. Для иден-

тификации объектов, биологических и физических образцов разработана система, использующая технологию штрих-кодирования. Созданы специальные программы учета и хранения образцов. Разработаны программы контроля ошибок, аудиторские процедуры оценки качества данных, анализа и кодирования текстовой информации, программного интерфейса со статистическими пакетами. Отлажена технология передачи и контроля информации, поступающей из локальных информационных центров в центральную базу данных. [1,2]

В настоящее время Консорциумом спланирован и запущен в пилотной фазе проект оценки влияния радиационного излучения на риск возникновения рака молочной железы. В этом проекте объектами исследования являются женщины, которым на момент аварии исполнилось от 10 до 49 лет.

В ходе исследования собираются следующие материалы и информация:

- предварительные из районных и областных онкологических регистров и других медицинских учреждений о случаях рака молочной железы на исследуемой территории (Брянская обл.);
- в ходе самого исследования объект подвергается интервьюированию, во время которого, собираются анамнестическая, генетическая, диетическая информация, подробные данные о местах проживания, а также об аспектах поведения, которые могут повлиять на аккумулярованную дозу радиации;
- специальной международной группой экспертов проводится верификация установленного диагноза, на основе гистологических материалов и клинической информации;
- группа дозиметристов исследует место проживания, проводит физические измерения и осуществляет сбор физических образцов (почва, керамика, и т.д.);
- группой специалистов по биологической дозиметрии проводится ретроспективная реконструкция (оценка) аккумулярованной дозы, полученной объектом за период от момента аварии до момента постановки диагноза.

Исследование по раку молочной железы проводится по типу случай-контроль¹. Из онкологических регистров выбирают потенциальные случаи с данной патологией, соответствующие плану исследования (из определенного возрастного диапазона, из соответствующего региона проживания, и т.д.). Затем проводится предварительное исследование этих случаев, в ходе которого осуществляется поиск гистологических материалов и архивных записей, проверяются адреса проживания, проводят первые контакты с объектом исследования. Для случаев, прошедших предварительный этап подбирают потенциальные контроли в соответствии с правилом связи случай-контроль (пол, возраст, место проживания, тип населенного пункта). После предварительных исследований и первичных контактов из списка потенциальных объектов выбираются те, которые будут включены в основную фазу исследования. В основной фазе исследования все объекты как случаи, так и контроли подвергаются интервьюированию и место их проживания исследуется группой дозиметристов.



рис. 1 Схема исследования по типу случай-контроль (предварительная и основная фазы)

Таким образом, в ходе исследования по отношению к объекту производится целый ряд операций и процедур. Для получения достоверных качественных результатов исследования, контроля за ходом проведения проекта, эти события необходимо отслеживать. В список процедур, проводимых для объекта, входит:

для случаев – формирование списка потенциальных случаев;

¹ **Исследование случай-контроль (case control study)** – это ретроспективное исследование, в котором по архивным данным, воспоминаниям или суждениям пациентов производится сравнение двух групп, в одну из которых отобраны пациенты с определенной патологией, а в другую – лица без нее. При этом сначала производится отбор группы пациентов с изучаемым заболеванием и сходной по остальным признакам группы лиц без этого заболевания. Затем ретроспективно оценивается частота воздействия возможного фактора риска в обеих группах. Полученные данные позволяют рассчитать относительный риск развития заболевания в связи с изучаемым фактором. [3]

сбор гистологического материала; верификация диагностической группой

для контролей – формирование списка потенциальных контролей, подобранных для каждого случая

для обоих типов объектов – присвоение идентификационного номера; предварительное изучение информации об объекте; первый контакт и получение информированного согласия; интервьюирование, сбор данных на месте проживания; ввод данных в электронную базу; вычисление накопленной дозы; проверка данных

Состояние объекта по отношению к проводимым в ходе исследования процедурам определяет статус объекта. Таким образом, статус объекта – это набор параметров, дающих информацию о том, какие процедуры проведены с этим объектом, когда и каков их результат.

Как правило, не попавшие в проект, объекты остаются "за кадром", а данные о них частично или полностью утрачиваются. Информация о всех объектах, как потенциальных, так и включенных, может и должна аккумулироваться и входить в конечный научный результат исследования.

В исследовании с несложным дизайном (планом эксперимента), как правило, не собирается детальная информация о потенциальных объектах, входящих в первую фазу исследования и не включенных в основную фазу, а только некоторые суммарные данные (например, количество «не найденных» случаев)

Опыт предыдущих исследований Консорциума показал, что необходимо собирать детальную (индивидуализированную) информацию и на предварительных этапах. Эта информация нужна как для улучшения администрирования самого исследования, так и для аналитических целей.

Появилась необходимость разработки системы, позволяющей осуществлять оперативный (online) контроль процесса сбора информации на всех этапах. Для этого создана административно-информационная система (АИС). Основными задачами (целями) АИС являются предоставление оперативной информации о состоянии документов, материалов, процедур, относящихся к объекту, а также формирование оперативных отчетов о состоянии проекта в целом. К концу предварительной (I) фазы

АИС позволяет сохранить данные не только о финальном статусе объектов, попавших в основную фазу исследования, но и тех, кто по различным причинам не прошел соответствующего отбора.

В основе работы АИС лежит (понятие) статус объекта. Статус объекта – это наличие или отсутствие данных об объекте (материалов, информации о прохождении исследовательских процедур) на текущий момент времени. Например, в исследовании по раку молочной железы статус определяется следующим набором параметров: случай-контроль индекс, фаза исследования, доступность гистологического материала, подтверждение диагноза, наличие оценки радиационной дозы, дата (факт) внесения в электронную базу и т.д. В некоторых случаях компонента (параметр) имеет несколько подуровней. Изменение одной из компонент или ее подуровня изменяет статус объекта.



рис. 2 Схема простого эпидемиологического исследования (объект проходит через ряд последовательных процедур.

На рисунке 2 представлена схема простого эпидемиологического исследования, в котором работает некая объединенная группа исследователей, а объект проходит через ряд последовательных процедур. В этом случае статус объекта исследования описывается той степенью исследования, на которой находится данный объект и временем вступления в эту стадию. Таким образом, процесс обследования может быть описан двумя векторами: ω - вектор времени изменения статуса и d – вектор состояния объекта в текущий момент времени.

$$\omega = \{t_1, t_2, \dots, t_n\} \text{ и } d = (s, r)$$

где t_j ($j=1, \dots, n$) – момент времени, когда объект переходит из ($j-1$) в j состояние (этап), n – число возможных состояний (этапов), s – номер текущего этапа, r – результат исследования объекта на данном этапе. Например, t_1 – появление потенциального объекта исследования в реестре, t_2 – предварительное исследование объекта (изучение документов и прочее), t_3 – интервью с объек-

том, t4 – занесения данных об объекте в электронную базу, d=(2; “объект не найден”).

В реальной ситуации исследования, которые проводит Консорциум, не могут быть сведены к такой простой последовательной

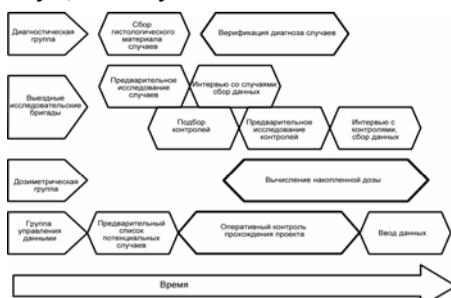


рис. 3 Схема эпидемиологического исследования, в котором несколько независимых групп параллельно проводят исследовательские работы.

процедуре. В текущих проектах несколько независимых групп параллельно проводят исследовательские работы. Перед каждой группой поставлены индивидуальные задачи. Несмотря на то, что руководство проекта осуществляет координацию

деятельности отдельных групп, этапы исследования, проходящие объектом, не удастся представить в виде цепочки расположенных последовательно во времени событий. Таким образом, статус объекта является набором частных статусов, характеризующих состояние объекта по отношению к процедурам исследования и рабочим группам (см. Рис 3).

Таким образом, исследовательский процесс имеет последовательно-параллельный характер, и может быть описан двумя матрицами: Ω - матрица времен изменения статуса состояний;

размерность этой матрицы равна $k \cdot \left(\max_{j=1, \dots, k} (n_j) \right)$, D – матрица размерности $2 \times k$ состояния объекта в текущий момент времени.

$$\Omega = \begin{Bmatrix} t_{11}, t_{22}, \dots, t_{1n_1} \\ t_{21}, t_{22}, \dots, t_{1n_2} \\ \dots \\ t_{k1}, t_{k2}, \dots, t_{kn_k} \end{Bmatrix},$$

где t_{ij} – момент времени перехода i -й компоненты из $(j-1)$ в j состояние ($j = 1, \dots, n_i$), n_i – количество возможных состояний i -й компоненты, k – количество компонент, определяющих статус. Например, t_{11} – появление потенциального объекта исследова-

ния в реестре, t_{12} – предварительное исследование объекта (изучение документов и прочее), t_{13} – интервью с объектом, t_{14} – занесения данных об объекте в электронную базу, t_{21} – найден гистологический материал для случая, t_{22} – случай рассмотрен диагностической группой, t_{31} – получение дозиметрической группой данных для расчета индивидуальных доз, t_{31} – вычисление индивидуальной дозы.

Далее следует описание информации, собираемой в АИС проекта по РМЖ. В таблице 1 приведен список статусных параметров и их значения.

Таблица 1 список статусных параметров и их значения.

Фаза	Параметр	Значения
Фаза 1	Случай-контроль индекс	07- случай, 08-контроль.
	Результат первичной обработки документации	1-нет, 2-да, 3-не будет сделано
	Информация о гистологическом материале	1-найжены (1.1-пригоден, 1.2 не пригоден), 2-в процессе поиска, 3-не найжены, 4-не искали
	Результат первичного исследования потенциального объекта	1. Не исследована, 2. Исследована и исключена, 3. Исследована и не исключена, но не согласна участвовать в исследовании, 4. Согласилась участвовать в исследовании но не включена в во вторую фазу исследования, 5. Включена во вторую фазу исследования
	Результат интервью	1-нет, 2-да, 3-не будет сделано
Фаза 2	Занесение интервью в базу	1-нет, 2-да, 3-не будет сделано
	Сбор материалов для подсчета доз	1-не полностью, 2-полностью, внесено в базу, 4-не будет сделано
	Занесение доз в базу	1-нет, 2-да, 3-не будет сделано
	Полнота информации в формах (в базе)	1. Не было экспедиции, 2. Заполнено в экспедиции, 3. Корректируется, 4. Заполнена, 5. Частично заполнена, 6. Требуется дополнительные данные, 7. Не будет использована
	BDWG статус (для случаев)	1-рассмотрено, 2-еще не рассмотрено, 3-не будет рассмотрено
	BDWG результат (для случаев)	1. Нет заключения диагностической группы, 2. Заключение диагностической группы

Полнота сета (случай + 2 контроля)	1-нет, 2-да, 3-не будет сделано
------------------------------------	---------------------------------

В таблицах 2 и 3 содержится детализация значений некоторых параметров.

Таблица 2. детализация значений параметра " Результат первичного исследования потенциального объекта"

Значения параметра	Детализация
1. Не исследована,	1.1 Нет необходимости 1.2 Другая причина (укажите)
2. Исследована и исключена	(Общее) 2.1 Не найдена, 2.2 Умерла, 2.7 В настоящее время живет вне Брянской области, 2.9 Другая причина. (Случай) 2.3 Доказано, что нет рака молочной железы, 2.4 Проживала вне Брянской области 26.06.86, 2.5 Родилась до 27.06.36, 2.6 Родилась после 26.04.76, 2.8 Исключена на основе заключения диагностической рабочей группы (контроли) 2.10 Обнаружен рак молочной железы, 2.11 Не соответствует случаю по м.ж. на 26.04.86, 2.12 Не соответствует случаю по типу н.п. на 26.04.86, 2.13 Не соответствует случаю по году рождения, 2.9 Другая причина (укажите)
3. Исследована и не исключена, но не согласна участвовать в исследовании	3.1 Отказалась, 3.2 Не способна согласиться участвовать 3.3 Другая причина
4. Согласилась участвовать в исследовании, но не включена во вторую фазу	4.1 Не интервьюирована, 4.2 Интервью не завершено, 4.3 Результаты интервью признаны не надежными, 4.4 Другая причина
5. Включена во вторую фазу исследования	5. Включена во вторую фазу исследования

Таблица 3. Детализация значений параметра " BDWG результат (для случаев)"

Значения параметра	Детализация
1. Нет заключения диагностической группы,	1.1 Морфологический материал не искали, 1.2 Морфологический материал искали, но не нашли, 1.3 Морфологический материал найден, но не рассмотрен диагностической группой 1.4 Морфологический материал найден, рассмотрен диагностической группой, но нет заключения, 1.9 Другая причина, 2.1 Рак МЖ подтвержден – консенсус экспертов
2. Заключение диагностической группы	2.2 Нет рака МЖ – консенсус экспертов, 2.3 Нет консенсуса (указать рекомендации диагностической группы), 2.9 Другое заключение диагностической группы

Далее следует описание интерфейса системы. АИС выполнена в СУБД MS Access97

На рисунке 4 изображена стартовая форма системы. Система имеет следующие опции: 1) ввод нового объекта, 2) просмотр всех записей касающиеся выбранного объекта, 3) изменение статуса объекта, 4) редактирование существующего.

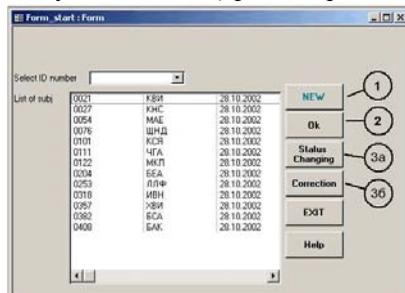


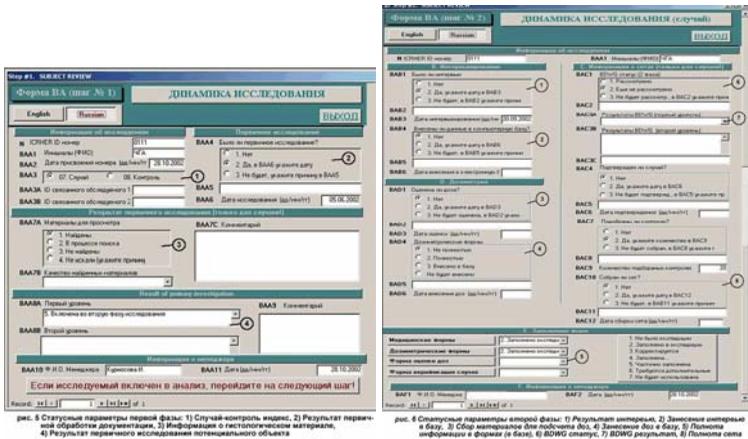
Рис. 4 Опции АИС: 1) ввод нового объекта, 2) просмотр всех записей, касающихся выбранного объекта, 3a) изменение статуса объекта, 3b) редактирование существующего объекта

Новый объект – позволяет регистрировать новый потенциальный объект исследования

Просмотр записей – при выборе этой опции разрешен только просмотр всех записей выбранного объекта, любые исправления запрещены.

Коррекция (два типа)

- **Коррекция без изменения статуса** - это означает, что статусные параметры сохраняют свои значения, а корректируются лишь орфографические неточности, все исправления вносятся в текущую запись
- **Коррекция с изменением статуса** – это означает, что статусные параметры изменяют свои значения, а в базу вносится еще одна запись, соответствующая новому статусу объекта. Это позволяет хранить историю прохождения объектом этапов исследования.



На рисунке 5 изображена форма АИС для предварительной фазы исследования. На рисунке 6 изображена форма АИС для основной фазы исследования.

Закключение

В настоящее время данная система инсталлирована и проходит тестирование в пилотной фазе проекта. Параллельно разрабатывается система удаленного доступа к административной базе данных проекта, расширенного на научные исследовательские центры СНГ.

Изложенные принципы построения автоматизированной системы научно-исследовательского проекта могут быть использованы при планировании и разработке систем информационного сопровождения крупных многоцентровых эпидемиологических исследований. Такого рода системы особенно полезны в международных и междисциплинарных проектах, где особенно актуальна административно-информационная синхронизация работы отдельных групп исследователей.

This work was supported by Grant # N00014-00-1-0898, issued to Georgetown University, Washington DC, from the U.S. Office of Naval Research in support of the International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation. The contents are solely the responsibility of the author(s) and do not represent the views of the Office of Naval Research, Georgetown University or the International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation, or the Fred Hutchinson Cancer Research Center.

Литература.

1. Управление данными «случай-контроль» исследования лейкозов на территории, загрязненной в результате аварии на Чернобыльской АЭС Куликов С.М., Лукьянова Е. А., Маслова Е.Р., Чабаяева Ю.А. /1-ый съезд гематологов России, Москва, 2002г.
2. Data and specimen management systems for large scale international epidemiologic studies in region affected by Chernobyl Kulikov S., Kopecky K., Maslova E., Petracova O., Lukyanova L. Bulekova Ju / Proceeding of ISEE 2000. Environmental Epidemiology in Pan America and the World: XII Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, August 2000, Buffalo, New York.
3. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с., илл.