

Добровольное согласие родителей на участие в научном исследовании: смещение выборки относительно популяции?

М.С. Тренева, Д.Б. Мунблит, А.Н. Пампура

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва; Имперский колледж Лондона, Великобритания

Parents' voluntary consent to participate in research: biased sampling in relation to the population?

M.S. Treneva, D.B. Munblit, A.N. Pampura

Research Clinical Institute of Pediatric, Moscow; Imperial College London, United Kingdom

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии участвует в международном исследовании "MecMilk Study". Необходимо выявить и оценить возможные различия между согласившимися на участие в "MecMilk Study" и отказавшимися от участия в нём. В 2011 г. в Москве была набрана когорта из 393 детей, матери 200 из них согласились на участие в «MecMilk Study». Собранные сведения о проявлении аллергии у родственников этих новорожденных. Через 1 год по критериям «The UK Atopic Dermatitis Diagnostic Criteria Working Party» опрошены 363 (92,4%) матери. Частота проявлений аллергии среди родственников была в 2 раза выше в группе согласившихся на участие в "MecMilk Study". В годовалом возрасте проявления атопического дерматита зафиксированы у 8 из 200 детей в группе согласившихся, в то время как у 193 детей из группы отказавшихся не установлено ни одного случая заболевания ($p=0,0074$). Таким образом, согласившиеся на участие в «MecMilk Study» отличались от отказавшихся по частоте проявлений аллергии среди детей и их родственников. При планировании исследования и интерпретации результатов необходимо учитывать вероятность смещения выборки по отношению к популяции. В противном случае сопоставлять полученные результаты будет не только сложно, но и некорректно.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, проспективное клиническое исследование, добровольное согласие, популяция.

The Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery is taking part in the international MecMilk study. Its purpose is to reveal and estimate possible differences between those who have consented to participate in the MecMilk study and those who have refused. A Moscow cohort of 393 infants, the mothers of 200 babies of them agreed to take part in the MecMilk study, was recruited in 2011. Familial allergy history data in these neonatal infants were collected. A year later, 363 (92,4%) mothers were interviewed using the United Kingdom Working Party criteria for atopic dermatitis. The incidence of allergic manifestations was two-fold higher in the families who had agreed to participate in the MecMilk study. The manifestations of atopic dermatitis were recorded in 8 of the 200 babies aged one year whose mothers had consented to participate in the study while 193 infants whose mothers had refused presented with no symptoms of atopic dermatitis ($p=0,0074$). Thus, those who had agreed to participate in the MecMilk study differed from those who had refused in the incidence of allergic manifestations among the babies and their relatives. The probability of biased sampling in relation to the population should be taken in consideration when planning a study and interpreting its results. Otherwise it will be not difficult, but also incorrect to compare obtained results.

Key words: babies, atopic dermatitis, prospective clinical study, voluntary consent, population.

На протяжении последних 30 лет количество людей, желающих принимать участие в медицинских исследованиях, неуклонно снижается [1]. Основные причины — ощущение вторжения в личную жизнь, уменьшение в общей популяции количества лиц, склонных к добровольческой деятельности, нежелание участвовать в исследовании, которое не имеет прямого отношения к жизни участника, а также

нежелание тратить время на визиты в лечебные учреждения и сдавать биологические образцы тканей [2].

Понимание причин, по которым люди отказываются от участия в медицинском исследовании, способно помочь исследователям избежать ряда систематических ошибок в оценке данных и уберечь от последующей неправильной их интерпретации. К сожалению, на сегодняшний день количество исследований по этой тематике очень ограничено [3]. Известно, что такие факторы, как пол, возраст, образование и анамнез конкретного человека, могут повлиять на его выбор [4, 5]. Собрано достаточно данных для того, чтобы говорить о более охотном согласии женщин на участие в исследовании по сравнению с мужчинами [6–8]. То же касается людей с более высоким социально-экономическим положением [6, 8, 9]. Люди, склонные к курению, алкоголизму и наркомании, реже принимают участие

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:82–87

Адрес для корреспонденции: Тренева Марина Сергеевна — к.м.н., в.н.с. отделения аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. указанным отделением того же учреждения

127412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Мунблит Даниил Борисович — MD, MSc, асп. (research postgraduate) отделения педиатрии Имперского колледжа Лондона

Department of Paediatrics, Imperial College London, Norfolk Place, St Mary's Campus, London W2 1PG, United Kingdom

в исследованиях, и их доля среди респондентов незначительна [2]. Единого мнения по поводу влияния возраста или, например, этнической принадлежности на желание участвовать в исследованиях на сегодняшний день нет [2].

С 2011 г. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии участвует в международном исследовании «MeсMilk Study» по изучению иммунных факторов в молозиве и грудном молоке, их зависимости от факторов окружающей среды, питания и этнической принадлежности и связи с подверженностью аллергическим и инфекционным заболеваниям. Исследование инициировано Имперским колледжем Лондона (Imperial College London, Great Britain) и объединяет исследовательские центры Великобритании, России, Италии и ряда других стран. Унифицированный протокол и информированное согласие для пациентов соответствуют требованиям этических комитетов соответствующих учреждений стран-участниц. Женщинам-роженицам сообщали о возможности принять участие в исследовании, предоставляли информацию о нём в письменном виде, отвечали на возникшие вопросы и при положительном добровольном решении роженицы получали подписанное ею соответствующее информированное согласие.

В соответствии с рассчитанным заранее объёмом выборки в России решено было включить в исследование 200 рожениц. Добровольное согласие на исследование предполагало некоторую репрезентативность выборки по отношению к популяции. Однако в течение первого из трех месяцев работы с роженицами стало ясно, что соглашаются на участие в исследовании и на обозначенные в протоколе дальнейшие контакты женщины, в семьях которых есть родственники с проявлениями аллергии. Именно этот контингент рожениц был в большей степени заинтересован в предусмотренном протоколом аллергологическом обследовании ребенка в возрасте 1 года. В связи с этим в оставшиеся два месяца мы стали отслеживать информацию об отказавшихся от участия в исследовании матерях и их семьях для оценки возможного смещения набираемой выборки по отношению к популяции в целом.

Цель исследования — выявить и оценить возможные различия между семьями, согласившимися на участие в «MeсMilk Study» и отказавшимися от участия в нем, на входе в исследование (проявления аллергии у родственников новорожденных) и в его конечной точке (количество детей в возрасте 1 года с симптомами атопического дерматита).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено этическим комитетом МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России (протокол № 1-MS/11 от 18.01.2011) и эти-

ческим комитетом West London Rec 3 (Ref.number 10/H0706/32) и Joint Research Office (JROSM0072) в Великобритании.

В октябре — декабре 2011 г. в родильном доме № 1 Москвы набрана когорта из 393 детей, матери которых проживали преимущественно в Северо-западном административном округе Москвы и на прилегающих территориях. Визиты в родильный дом охватывали всех рожениц одного и того же отделения за предшествовавшие визиту 2 сут. Набранная когорта характеризует соответствующую популяцию.

Роженица сообщала о наличии известных ей родственников новорожденного. Собранная информация касалась бабушек и дедов, тетей и дядей, сестер родных и двоюродных, братьев родных и двоюродных по линии матери и отца новорожденного. Сводных братьев или сестер учитывали, поскольку один из родителей являлся родным для новорожденного. С этих же позиций наличие сводных дядей и тетей не учитывали в процессе последующего анализа. Если у новорожденного было несколько братьев или дядей и пр., то наличие аллергических проявлений хотя бы у одного из них оценивали «1», не изменяя веса наблюдения. Если мать не имела сведений о заболеваниях родственников, их не включали в статистическую обработку.

Мать новорожденного сообщала о наличии у нее самой, у отца ребенка, а также у каждого из имеющих перечисленных выше родственников пищевой аллергии, атопического дерматита, экземы, эпизодов крапивницы, ангионевротических отеков, аллергического риноконъюнктивита, эпизодов лекарственной аллергии, бронхиальной астмы. Учитывали сведения как о множественных, так и об единичных эпизодах крапивницы, ангионевротических отеков (например, связанных с употреблением цитрусовых после перенесенного ОРВИ), лекарственной аллергии, удушья. Таким образом, перечень клинических проявлений был достаточно широким и охватывал большинство состояний, которые до визита к врачу-аллергологу пациент мог расценивать как аллергические.

Когорта из 393 детей естественным образом (согласие/несогласие их матерей на участие в исследовании) оказалась разделена на две группы. 1-я составила выборку из 200 новорожденных, матери которых согласились на участие в исследовании. 2-я — 193 новорожденных, матери которых отказались принимать участие в исследовании. Общее количество родственников у новорожденных 1-й группы составило 1798; у новорожденных 2-й группы — 1736.

Спустя 1 год из исследования выбыли 30 семей, и опрос по критериям «The UK Atopic Dermatitis Diagnostic Criteria Working Party», созданным на основе критериев J. Hanifin и G. Rajka [10], был проведен в 363 (92,4%) семьях из 393 включенных в исследование. Более подробная информация о диагностике

атопического дерматита по указанным критериям представлена в статье [11]. Учитывая, что в группе отказавшихся был использован телефонный способ опроса, а в группе согласившихся подавляющее большинство детей в возрасте 1 года осмотрены в отделении аллергологии МНИИ педиатрии и детской хирургии, критерии принятия решения о наличии atopического дерматита были уравнены для обеих групп. В группе согласившихся (исключительно для анализа материала в соответствии с целью статьи) анализ провели по набору критериев, применяемых для опроса по телефону. Следует отметить, что указанные ограничения не изменили количества детей с диагностированными проявлениями atopического дерматита.

Частоты признаков и границы их доверительных интервалов рассчитывали в «GraphPad» по модифицированному методу Вальда, рекомендованному A. Agresti и B. Coull [12] в качестве основного по сравнению с методом точных (exact) доверительных интервалов. Последний был предложен С. Clopper и E. Pearson для биномиального распределения [13] и целесообразен в использовании при малом количестве наблюдений. Учитывая достаточно большой объем выборки при биномиальном характере распределения в проведенном нами исследовании, метод точных доверительных интервалов был нами использован во вторую очередь, параллельно основному. Количественные результаты, полученные этим методом, не приведены из-за полного соответствия достоверности различий, выявленных обоими методами. В ряде сравнений различия были настолько выражены, что вместо 95% доверительных интервалов использованы 99%.

Количество детей с atopическим дерматитом в возрасте 1 года в группах согласившихся и отказавшихся сопоставляли двусторонним точным критерием Фишера. Различия считали значимыми при уровне альфа-ошибки менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты статистического анализа подтвердили наличие достоверных различий между группами добровольно согласившихся на участие в исследовании и отказавшихся по довольно обширному ряду признаков (см. таблицу). Частота проявлений аллергии среди всех родственников была в 2 раза выше в группе согласившихся. Распределение родственников в зависимости от пола (мужской/женский) свидетельствовало о двукратном преобладании частоты в группе согласившихся как среди родственников-мужчин, так и среди родственников-женщин. Примечательно, что степень различий нарастала по мере углубления в предшествующие поколения родственников. Так, в поколении новорожденных (т.е. среди их род-

ных/двоюродных братьев/сестер) соответствующие частоты различались менее чем в 2 раза, в поколении родителей (т.е. среди отцов, матерей, дядей и тетей) — более чем в 2 раза, а среди бабушек и дедов — более чем в 3 раза. Более выраженные различия в поколении бабушек и дедов, по нашему мнению, связаны с тем, что проблема аллергических проявлений в семьях существует на протяжении десятков лет, и достоверные различия подтверждают генетическую предрасположенность.

В семьях, согласившихся на участие в исследовании, следует отметить более высокую частоту проявлений аллергии у матерей, отцов и родных братьев. Причем как для отцов, так и для родных братьев различия выражены в большей степени по сравнению с матерями. Так, частота проявлений аллергии у матерей была в 2 раза большей, в то время как у отцов и родных братьев — в 2,5 раза. Следует обратить внимание на более широкий промежуток между доверительными интервалами, характеризующими отцов и двоюродных братьев, по сравнению с таковым для матерей, что свидетельствует о закономерном характере различий между группами согласившихся и отказавшихся, очевидном даже при большой протяженности доверительных интервалов. Эти данные позволяют предполагать более выраженную значимость проявлений аллергии по мужской линии, о чем свидетельствуют полученные нами ранее результаты высокой специфичности указанных сведений [14]. Мы не можем дать генетического обоснования подобным результатам в зависимости от пола, учитывая популяционный характер исследования и отсутствие высокоспецифичных генов-маркеров для такого широкого спектра проявлений аллергии, который был нами охвачен в процессе сбора информации. Можно предполагать, что если матери новорожденных знают об аллергических проявлениях у мужчин в семье, то эти проявления действительно фенотипически значимы, в противовес полному отсутствию каких бы то ни было различий в частоте проявлений аллергии у других родственников в группах согласившихся и отказавшихся.

Следует отметить, что различия между материнской и отцовской линиями в частоте проявлений аллергии среди соответствующих родственников отсутствуют как в группе согласившихся на участие в исследовании, так и в группе отказавшихся. Так, сопоставление границ доверительных интервалов в группе согласившихся не выявило различий между бабушками по линии отца и по линии матери. То же можно сказать о бабушках в группе отказавшихся от участия в исследовании. Аналогичные результаты получены в отношении дедов, дядей и тетей.

Несмотря на выявленные достоверные различия между группами, ни согласившиеся на участие в ис-

Таблица. Распространенность аллергических проявлений среди родственников новорожденных

Родственники	Группа согласившихся		Группа отказавшихся		Популяция	
	абсолютная частота/всего (относительная частота, %)	доверительный интервал (adjusted Waldmethod), %	абсолютная частота/всего (относительная частота, %)	доверительный интервал (adjusted Waldmethod), %	абсолютная частота/всего (относительная частота, %)	доверительный интервал (adjusted Waldmethod), %
Все родственники* #	299/1798 (16,63)	99% CI 14,49—19,02	143/1736 (8,24)	99% CI 6,69—10,11	442/3534 (12,51)	99% CI 11,14—14,01#
Все родственники — мужчины* #	131/940 (13,94)	99% CI 11,27—17,11	62/884 (7,01)	99% CI 5,08—9,58	194/1908 (10,17)	99% CI 8,52—12,10
Все родственники — женщины* #	167/1116 (14,96)	99% CI 12,41—17,93	81/1004 (8,07)	99% CI 6,10—10,58	248/1953 (12,70)	99% CI 10,88—14,77
Бабушки и деды* #	124/825 (15,03)	99% CI 12,09—18,53	35/747 (4,69)	99% CI 3,02—7,15	107/1520 (7,04)	99% CI 5,52—8,93
Родители* #	148/740 (20,00)	99% CI 16,48—24,06	72/731 (9,85)	99% CI 7,34—13,08	220/1471 (14,96)	99% CI 12,71—17,51
Братья/сестры родные и/или двоюродные* #	79/285 (27,72)	99% CI 21,44—35,02	36/258 (13,95)	99% CI 9,23—20,49	115/543 (7,45)	99% CI 5,90—9,37
Мать* #	67/200 (33,50)	99% CI 25,54—42,52	31/193 (16,06)	99% CI 10,31—24,07	98/393 (24,94)	99% CI 19,75—30,96
Отцы* #	45/200 (22,50)	95% CI 17,24—28,80	18/193 (9,33)	95% CI 5,91—14,33	63/393 (16,03)	95% CI 12,72—20,00
Бабушка по материнской линии	31/199 (15,58)	95% CI 11,16—21,30	15/192 (7,81)	95% CI 4,71—12,57	46/391 (11,76)	95% CI 8,92—15,36
Бабушка по отцовской линии	18/187 (9,63)	95% CI 6,10—14,78	9/183 (4,92)	95% CI 2,48—9,21	27/370 (7,30)	95% CI 5,03—10,44
Дед по материнской линии	10/199 (5,03)	95% CI 2,64—9,11	7/192 (3,65)	95% CI 1,63—7,48	17/391 (4,35)	95% CI 2,69—6,90
Дед по отцовской линии	13/188 (6,91)	95% CI 3,99—11,57	4/180 (2,22)	95% CI 0,67—5,77	17/368 (4,62)	95% CI 2,85—7,32
Тетя по материнской линии	10/81 (12,35)	95% CI 6,66—21,45	7/74 (9,46)	95% CI 4,38—18,54	17/155 (10,97)	95% CI 6,87—16,95
Тетя по отцовской линии	7/95 (7,37)	95% CI 3,38—14,67	4/94 (4,26)	95% CI 1,33—10,78	11/189 (5,82)	95% CI 3,17—10,23
Дядя по материнской линии	13/88 (14,77)	95% CI 8,70—23,79	6/97 (6,19)	95% CI 2,60—13,11	19/185 (10,27)	95% CI 6,60—15,55
Дядя по отцовской линии	6/76 (7,89)	95% CI 3,36—16,48	6/80 (7,50)	95% CI 3,19—15,71	12/156 (7,69)	95% CI 4,34—13,08
Сестры родные	23/61 (37,70)	95% CI 26,59—50,27	7/39 (17,95)	95% CI 8,66—32,98	30/100 (30,00)	95% CI 21,87—39,61
Сестры двоюродные	11/79 (13,92)	95% CI 7,78—23,41	8/77 (10,39)	95% CI 5,12—19,42	19/156 (12,18)	95% CI 7,86—18,32
Братья родные* #	27/60 (45,00)	95% CI 33,09—57,51	11/60 (18,33)	95% CI 10,38—30,09	38/120 (31,67)	95% CI 24,00—40,47
Братья двоюродные	18/85 (21,18)	95% CI 13,75—31,10	10/82 (12,20)	95% CI 6,57—21,20	28/167 (16,77)	95% CI 11,81—23,21

Примечание. * — Различия достоверны и по методу «точных» доверительных интервалов; # — различия достоверны между группами согласившихся и отказавшихся; # — интервал рассчитан не в «GraphPadSoftware».

следования, ни отказавшиеся от него не отличаются от популяции в целом по частоте проявлений аллергии у соответствующих родственников. Популяцион-

ные частоты и их доверительные интервалы приведены нами в таблице.

Результаты анализа семейного анамнеза свидетель-

ствуют о том, что наличие проявлений аллергии в семьях новорожденных способствовало согласию роженицы на участие в аллергологическом исследовании. Подобная тенденция обозначена и в более широких границах: люди, у которых в анамнезе отмечена симптоматика, релевантная тематике исследования, более охотно соглашались принять в нем участие [15].

После одного года проспективного наблюдения опрос матерей выявил достоверные различия между группами согласившихся и отказавшихся еще по одному признаку. Клинические проявления атопического дерматита зафиксированы у 8 из 200 детей из группы согласившихся, в то время как у 193 детей из группы отказавшихся не установлено ни одного случая заболевания ($p=0,0074$). Тем самым формирование групп по критерию добровольного участия в исследовании выявило различия не только в его начале на этапе набора детей, когда можно было оценить лишь сведения о проявлениях аллергии у родственников, но и в конце проспективного наблюдения, когда количество детей годовалого возраста с атопическим дерматитом стало достоверно различаться в зависимости от принадлежности к той или иной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Российская когорта детей, участвующих в международном исследовании «MeсMilk Study» по изучению иммунных факторов в молозиве и грудном молоке, их зависимости от факторов окружающей среды, питания и этнической принадлежности и свя-

зи с подверженностью аллергическим и инфекционным заболеваниям, представляет собой выборку, которая характеризуется определенным смещением по отношению к популяции. Смещение прослежено по количеству родственников с проявлениями аллергии в семьях новорожденных, особенно выраженному в поколении бабушек/дедов, а также у отцов, родных братьев и матерей. Вместе с тем, несмотря на указанное смещение, выборка не является искусственной или «оторванной» от популяции.

Выявленное смещение, на наш взгляд, повлияло на распространенность атопического дерматита у детей по достижении ими годовалого возраста. Количество детей с положительными критериями заболевания в выборке свидетельствовало о том, что добровольное согласие на исследование не является случайным. При планировании исследования необходимо учитывать вероятность смещения выборки по отношению к популяции. В противном случае сопоставлять полученные результаты с таковыми в других исследованиях будет не только сложно, но и некорректно.

Искренняя благодарность главному врачу Родильного дома №1 Москвы Николаю Юрьевичу Иванникову, заведующей послеродовым отделением Татьяне Андреевне Шкерстень, врачу отделения Ларисе Александровне Лихановой за предоставленную возможность общения с роженицами и моральную поддержку в работе. Благодарим всех мам за терпение в процессе интервьюирования, проявленное в трудный для них послеродовой период и через год после рождения ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nohr E.A., Frydenberg M., Henriksen T.B., Olsen J. Does low participation in cohort studies induce bias? *Epidemiology* 2006; 17: 4: 413—418.
2. Galea S., Tracy M. Participation rates in epidemiologic studies. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 9: 643—653.
3. Boyle T., Landrigan J., Bulsara C. et al. Increasing study participation. *Epidemiology* 2013; 22: 2: 279.
4. de Souto Barreto P., Ferrandez A.M., Saliba-Serre B. Are older adults who volunteer to participate in an exercise study fitter and healthier than nonvolunteers? The participation bias of the study population. *J Phys Act Health* 2013; 10: 3: 359—367.
5. Markanday S., Brennan S.L., Gould H., Pasco J.A. Sex-differences in reasons for non-participation at recruitment: Geelong Osteoporosis Study. *BMC Res Notes* 2013; 6: 104.
6. Burg J.A., Allred S.L., Sapp J.H. 2nd. The potential for bias due to attrition in the National Exposure Registry: an examination of reasons for nonresponse, nonrespondent characteristics, and the response rate. *Toxicol Ind Health* 1997; 13: 1: 1—13.
7. Eagan T.M., Eide G.E., Gulsvik A., Bakke P.S. Nonresponse in a community cohort study: predictors and consequences for exposure-disease associations. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 8: 775—781.
8. Hille E.T., Elbertse L., Gravenhorst J.B. et al. Nonresponse bias in a follow-up study of 19-year-old adolescents born as preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116: 5: e662—666.
9. Partin M.R., Malone M., Winnett M. et al. The impact of survey nonresponse bias on conclusions drawn from a mammography intervention trial. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 9: 867—873.

10. Williams H. So how do I define atopic eczema? A practical manual for researchers wishing to define atopic eczema. 1996. Available at: <http://www.nottingham.ac.uk/dermatology/eczema/contents/html>.
11. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Ермолаева Е.И., Пампура А.Н. Распространенность atopического дерматита в популяции детей годовалого возраста Москвы. Рос аллергол журн 2013; 4; 39—43. (Treneva M.S., Munblit D.B., Ermolaeva E.I., Pampura A.N. Atopic dermatitis prevalence in population of Moscow 1-year old children. Ros allergol zhurn 2013; 4; 39—43).
12. Agresti A., Coull B.A. Approximate is Better than "exact" for interval estimation of binomial proportions. The American Statistician 1998; 52: 119—126.
13. Clopper C.J., Pearson E.S. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. Biometrika 1934; 26: 404—413.
14. Тренева М.С. Отбор детей для первичной профилактики аллергических заболеваний: прогностическая значимость и высокая специфичность сведений об аллергических заболеваниях родственников-мужчин. Рос аллергол журн 2010; 6: 34—37. (Treneva M.S. Allergic diseases primary prevention children setting: positive predictive value and high specificity of information on allergic diseases in male relatives. Ros allergol zhurn 2010; 6: 34—37.)
15. Dunn K.M., Jordan K., Lacey R.J. et al. Patterns of consent in epidemiologic research: evidence from over 25,000 responders. Am J Epidemiol 2004; 159: 11: 1087—1094.

Поступила 03.06.13