

Классификация научных исследований и пирамида доказательности

Обласова Антонина
Санкт-Петербург 2018

На повестке



- Что такое научное исследование и статья?
- Какие они бывают?
- Все ли научные статьи научные?
- Как определить качество статьи?
- Стоит ли вообще читать статью?

Что такое научное исследование?

Исследование – это процесс

- **систематический** (т.е. проводимый согласно четко определенному протоколу)
- **беспристрастный** (т.е. стремящийся исключить или явно обозначить собственные пристрастия исследователя) и...
- **релевантный** (т.е. позволяющий получить результаты, актуальные для пациентов и практикующих медицинских работников, занятых в данной области)

(CASP, Unit 2, p.20).

Статья - это, по сути, публичный **отчет** о проведенном исследовании.

ЧАСТЬ 1.
КЛАССИФИКАЦИЯ НАУЧНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

Основные виды научных публикаций

1. Отчет о клиническом случае/серии случаев
2. Эксперимент
3. Клиническое исследование
4. Обзор
 - Систематический обзор
 - Мета-анализ

1.CASE REPORT

ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКОМ СЛУЧАЕ

Описание клинических случаев один из древнейших типов научного труда.

Сегодня к публикации принимают сообщения о клинических случаях, которые соответствуют одному из ниже перечисленных критериев:

1. Неизвестное или необычное побочное явление, или неблагоприятное взаимодействие лекарственных средств;
2. Неизвестное ранее или необычное проявление заболевания;
3. Неизвестная ранее взаимосвязь или вариант течения заболевания;
4. Проявление, диагностика или лечение нового заболевания (пример – грипп вируса птиц);
5. Неожиданная взаимосвязь между заболеваниями или симптомами;
6. Неожиданное клиническое событие, произошедшее во время наблюдения или лечения пациента;
7. Клиническое открытие, которое проливает свет на возможный патогенез болезни или побочного явления*.

* Правила для статей: <http://www.medmir.com/content/view/2227/105/>

1. CASE REPORT

ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКОМ СЛУЧАЕ

Роль Case reports:

- Фиксация события
- Обучение*
- Источник вдохновения для исследователей, кирпичик информации для построения гипотез, которые будут проверять в исследованиях с бОльшей выборкой

Эксперимент

Эксперимент – искусственно смоделированная ситуация, метод исследования некоторого явления в управляемых, контролируемых наблюдателем условиях.

Статья – это опубликованный отчет о результатах проведенного эксперимента.

Это могут быть:

- Research Articles, Experimental Articles (Экспериментальные статьи)
- Interventional study design, experimental study designs (Интервенционные экспериментальные исследования)

Эксперимент

Экспериментатор сам моделирует условия эксперимента, меняет факторы или их значения и оценивает, как эти изменения влияют на те или иные процессы.

Интервенционное исследование, как частный случай, подразумевает подвергание участников некоторому вмешательству (например, приему медицинского препарата) для его оценки.

Экспериментальные исследования проводят на клеточных линиях, *in vitro* опыты на фракциях клеток или тканях, на животных, некоторые исследования на людях.

Эксперимент

ПРИМЕР

Имеется три группы мышей по 30 особей

- Первой вводят исследуемый препарат
- Второй вводят плацебо
- Третьей не вводят ничего

Далее проводят регулярные наблюдения, анализы крови, томографию и тд, в зависимости от того, что проверяют.

Наличие **контрольной группы** очень важно, чтобы не спутать то, что произошло бы само собой и то, что произошло бы только после воздействия эксперимента.

Очень важно, что исследователь сам контролирует ход эксперимента.

В отличие от, например, ретроспективных исследований когорт, когда массу факторов невозможно учесть, тк события, которые изучаются, уже произошли и контролировать их невозможно.

Клинические испытания

Clinical trials

Клиническое исследование — научное исследование, направленное на изучение:.

-  реакции человеческого организма на лекарственный препарат
-  схемы лечения, методики операции и тд, в том числе
-  определение эффективности данного вмешательства
-  выявление побочных эффектов
-  необходимых дозировок

Клинические испытания

Clinical trials

Клинические исследования классифицируют по времени, когда происходят события

- Ретроспективное
- Проспективное

Ретроспективное исследование, естественно, всегда является наблюдательным

Особенно важны для редких заболеваний¹²

Клинические испытания

Clinical trials

Клинические исследования классифицируют по принципу вмешательства в обычную тактику ведения пациента*:

 Обсервационное (наблюдательное)

Может быть ретро- и проспективным

никогда не можем гарантировать, что группы различаются только тем признаком, по которому они были сформированы

 Интервенционное (экспериментальное)

Всегда проспективное

Важно исключить предвзятость экспериментатора и участников

Золотой стандарт КИ

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

 **Двойное слепое:** исследование, в котором исследователь НЕ ЗНАЕТ, кто относится к тестовой группе, а кто — к контрольной, и этого не знают сами участники групп. Знает who is who только внешний контролёр.

 **Рандомизированное:** процедура рандомизации означает, что пациенты распределяются по группам лечения случайным образом и имеют одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат.

 **Контролируемое** - сегодня применяются две основные технологии контроля — плацебо-контроль и активный контроль.

Золотой стандарт КИ

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

- **ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬ** означает, что пациентам в контрольной группе дают плацебо — продукт, не содержащий активного начала, который по форме, цвету, вкусу, запаху **полностью имитирует** исследуемый препарат.
- **АКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ** применяют если новый изучаемый препарат сравнивается с уже известной и широко применяемой на сегодняшний день терапией (так называемым «золотым стандартом»). Тогда это не плацебо, а «**препарат сравнения**».

Обзоры \ Review

ОБЗОРЫ - это статьи, которые содержат **обобщенный** материал по какой-либо тематике – результат анализа данных, полученных разными авторами в разных исследованиях.

Частным случаем являются **СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ**.

В них включают **не все** работы по данной тематике, а лишь те, что соответствуют определенным требованиям, сформулированным автором и, в идеале, соответствующим методологии.

Частным случаем систематических обзоров являются **МЕТА-АНАЛИЗЫ**.

Все обзоры являются **обсервационными** исследованиями.

Мета-анализ

Мета-анализ - это особый дизайн количественного, формального эпидемиологического исследования, которое используется для систематической оценки более ранних экспериментальных исследований с целью получения выводов о содержании исследования.

Цели мета-анализа:

- 1) определить существует ли вообще эффект от изучаемого фактора
- 2) определить, отрицательный он или положительный
- 3) в идеале, получить единую суммарную оценку эффекта.

Мета-анализы стали регулярно появляться с конца 1970х гг и их количество экспоненциально растет до настоящего времени.

Существенный недостаток мета-анализов состоит в том, что это **обсервационные** исследования, которые высоковероятно содержат еще не идентифицированные источники путаницы.

Мы не можем на 100% исключить наличие ошибок в объединяемых данных. Объединение таких исследований не всегда ведет к повышению определенности. Однако, соблюдение определенных правил помогает повысить качество получаемых в мета-анализе выводов.

Мета-анализ: правила

! В исследование объединяют только **оригинальные работы**, и никогда - другие обзоры, объединенные кем-то другим данные и т.п., чтобы не накапливать ошибки.

! Начинают работу с четкого определения проверяемой гипотезы, после чего формулируют требования (критерии) к содержанию трудов (требования к выборке, к лечению, наличие сравнений, дизайн исследований и т.п.).

! Далее производится поиск индивидуальных работ для анализа по одной из баз (PubMed, ScienceDirect, Scirus и т.д.).

! Отобранные работы проверяются: цитируются ли в обзорах, достоверный ли список литературы, вплоть до опроса экспертов. Неправильный подбор работ может стать источником смещений полученных данных. В мета-анализы можно и нужно включать не опубликованные данные, поскольку, как правило, публикуют позитивные результаты и использование только их в мета-анализе приведет к смещению оценки.

! К мета-анализам применяют свои статистические методы оценки. Наиболее часто «относительный риск» (the risk ratio или the odds ratio).

! Интерпретацию данных затрудняет **гетерогенность** исследований. Стоит задать вопрос можно ли и нужно ли вообще объединять данные. Понимание **источников** гетерогенности, с другой стороны, ведет к пониманию более эффективных стратегий лечения, предотвращения заболеваний, к новым темам исследований.

**ВСЕ ЛИ
ИССЛЕДОВАНИЯ
ОДИНАКОВО ПОЛЕЗНЫ?**

Все ли исследования одинаково полезны?

Исследования обладают **разным** уровнем значимости.

Существует так называемая «**пирамида доказательности**», в которой наименее значимые в клиническом отношении материалы располагаются у основания, а наиболее значимые – на самом верху.

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011

Levels of Evidence

Уровень док-ти	ВИДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ
I	<ul style="list-style-type: none">• Высококачественное, многоцентровое или одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование с достаточной мощностью;• систематический обзор этих исследований
II	<ul style="list-style-type: none">• Рандомизированное контролируемое исследование;• проспективное когортное исследование;• Или систематический обзор этих исследований
III	<ul style="list-style-type: none">• Ретроспективное сравнительное исследование;• исследование случай-контроль;• систематический обзор этих исследований
IV	<ul style="list-style-type: none">• Серия случаев
V	<ul style="list-style-type: none">• Мнение экспертов;• отчет о болезни или клинический пример;• наблюдения, основанные на физиологии;• до-клинические исследования и базовые закономерности

Пирамида доказательности



Правила хорошего исследования

Для каждого типа исследований существуют **стандарты и правила**, начиная с формулировки гипотезы, методов их выполнения (дизайна эксперимента), заканчивая оформлением отчётности*.

Правила хорошего исследования

Соблюдение этих стандартов, выведенных многолетним опытом прошлых поколений, обеспечивают качество исследования, что открывает ему дорогу в хороший журнал.

Каждый дизайн имеет свои **сильные** и **слабые** стороны, и эти **ограничения** нужно понимать, чтобы прийти к **правильным** результатам.

Также надо учитывать, что для различных вопросов могут быть **различные иерархии доказательств**.

Так, например, для хирургических вмешательств достаточно **редким** методом исследования будет РКИ, тогда как для исследования эффективности лекарственного средства этот метод будет **оптимальным**.

Как сделать хорошее исследование и статью?

Собственно сами правила и где их можно почитать:

TABLE 3. Published standard for study design and reporting.

Standard name	Acronym	Website
Consolidated Standards Of Reporting Trials	CONSORT	www.consort-statement.org
Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology	STROBE	www.strobe-statement.org
Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy	STARD	www.stard-statement.org
Quality assessment of diagnostic accuracy studies	QUADAS	www.bris.ac.uk/quadas
Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	PRISMA	www.prisma-statement.org
Consolidated criteria for reporting qualitative research	COREQ	
Statistical Analyses and Methods in the Published Literature	SAMPL	
Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development	CARE	www.care-statement.org/
Standards for Quality Improvement Reporting Excellence	SQUIRE	www.squire-statement.org
Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards	CHEERS	www.ispor.org/taskforces/ EconomicPubGuidelines.asp
Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research	ENTREQ	

**КАКАЯ
ПРАКТИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА
ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ?**

Рейтинговая система оценки клинических исследований

В начале 1990-х годов была предложена рейтинговая система оценки клинических исследований, где с возрастанием порядкового номера доказательности качество клинических исследований снижается.

Уровни принято обозначать римскими цифрами (I, II, III, IV) или буквами латинского алфавита (A, B, C, D).

Цифры обозначают уровень доказательности результатов научных исследований.

Буквы обозначают уровень доказательности принятых рекомендаций.

- *Класс (уровень) I (A):* большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.
- *Класс (уровень) II (B):* небольшие рандомизированные контролируемые исследования, в которых статистические расчёты проводятся на ограниченном числе пациентов.
- *Класс (уровень) III (C):* нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов.
- *Класс (уровень) IV (D):* выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме.

Классы рекомендаций

- Класс I. Доказательства и/или общее согласие, что данные методы диагностики/лечения – благоприятные, полезные и эффективные.
- Класс II. Доказательства противоречивы и/или противоположные мнения относительно полезности/эффективности лечения.
 - Класс II-а. Большинство доказательств/мнений в пользу полезности/ эффективности.
 - Класс II-б. Полезность/эффективность не имеют достаточных доказательств/ определенного мнения.
- Класс III. Доказательства и/или общее согласие свидетельствует о том, что лечение не является полезным/эффективным и, в некоторых случаях, может быть вредным.

Классы рекомендаций

Самый высокий уровень рекомендаций – I, A.

- Класс I. Доказательства и/или общее согласие, что данные методы диагностики/лечения – благоприятные, полезные и эффективные.
- *Уровень A*: Доказательства основаны на данных многих рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.

ПРИМЕР: Клинические рекомендации Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей

МКБ 10: J00 / J02.9/ J04.0/ J04.1/J04.2/J06.0/J06.9

2.3 Лабораторная диагностика (выдержка)

Обследование больного с ОРВИ имеет целью выявление бактериальных очагов, не определяемых клиническими методами. Не рекомендуется рутинное вирусологическое и/или бактериологическое обследование всех пациентов, т.к. это не влияет на выбор лечения, исключение составляют экспресс-тест на грипп у высоко лихорадящих детей и экспресс-тест на стрептококк при подозрении на острый стрептококковый тонзиллит.

(СИЛА РЕКОМЕНДАЦИИ 1; УРОВЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ – с).

Клинический анализ мочи (в т.ч. с использованием тест-полосок в амбулаторных условиях) рекомендуется проводить у всех лихорадящих детей без катаральных явлений.

(СИЛА РЕКОМЕНДАЦИИ 1; УРОВЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ – с).

Надлежащая клиническая

практика

ГОСТ Р
52379-2005

Соответствие исследования этому стандарту говорит о публичном соблюдении:

- прав участников исследования
- правил по обеспечению их безопасности
- стремления к ненанесению вреда
- требований к достоверности исследований

ЧТО ПОЧИТАТЬ?

Как определить качество статьи?

- Важно **ГДЕ** опубликована статья
- Важно **КАК** выполнено исследование
- Важно **КАК** обработаны результаты
- Важно **КАКИЕ** выводы сделали исследователи

**ВАЖНЫ ВСЕ
ПУНКТЫ!
Оцениваем
комплексно!**

Где опубликована статья

Что важно?

- Импакт-Фактор журнала
- Рейтинг «хищных издательств» (список Белла)
- Спонсоры журнала/публикации

Импакт-фактор

ИМПАКТ-ФАКТОР (ИФ, или IF) — численный показатель важности научного журнала.

С 1960-х годов он ежегодно рассчитывается Институтом научной информации*, и публикуется в журнале «Journal Citation Report».

В соответствии с ИФ оценивают уровень журналов, качество статей, опубликованных в них, дают финансовую поддержку исследователям и принимают сотрудников на работу.

Импакт-фактор имеет хотя и **большое**, но **неоднозначно оцениваемое влияние** на оценку результатов научных исследований.

Высокий импакт-фактор - показатель доверия к журналу. У самых уважаемых он равен примерно 40 баллам. У журнала, который мы обсуждаем сейчас - ниже 4.

*англ. Institute for Scientific Information, ISI

Импакт-фактор

Расчёт ИФ основан на трехлетнем периоде.

*Например, ИФ журнала в 2017 году вычислен по формуле **ИФ=A/B**, где:*

***A** - это число цитирований статей этого журнала (опубликованных в 2014-2016 годах) в других журналах (отслеживаемых Институтом научной информации) за 2017 год.
B — общее число статей, опубликованных в данном журнале в 2014-2016 годах.*

*В расчёте есть несколько нюансов: Институт научной информации **исключает** из расчетов некоторые типы статей (сообщения, письма, списки опечаток и т. д.).*

Для новых журналов ИФ иногда рассчитывается только за двухлетний период.

Список Белла

При публикации результатов своего научного исследования очень важно правильно выбрать журнал.

Особенно осторожными следует быть, выбирая журналы открытого доступа (Open Access).

Существует множество **высокорейтинговых** и уважаемых журналов Open Access, однако немало среди них и таких, которые нарушают издательскую этику научных публикаций, преследуя прежде всего коммерческую выгоду и пренебрегая качеством публикаций.

В них отсутствует или сведено к формальному принципу рецензирования статей, наблюдается ускоренный цикл их публикации без должного редактирования.

Публикация в таких журналах может весьма негативно сказаться на репутации ученого и организации, а также не оправдать ожиданий по индексированию и цитированию статьи.

Что и как исследовали?

- Выборка
- Методы
- Контроли
- Статистика
- Выводы

Выборка

ВЫБОРКА - это число исследуемых образцов/людей/животных.

- ◆ Главное, что выборка должна быть **РЕПРЕЗЕНТАТИВНОЙ**, т.е. отражать все характеристики исследуемой группы.
- ◆ А еще она должна быть **ДОСТАТОЧНОЙ** для реализации цели исследования, чтобы сократить влияние случайных событий.
- ◆ В зависимости от того, что и как мы изучаем, достаточная и репрезентативная выборка может быть разной.
Если мы ищем редкие явления, то выборка должна быть больше.
Если что-то частое - меньше.

Методы

Метод должен быть **АДЕКВАТНЫМ**

- **Соответствовать цели исследования**

Количественный (есть/нет?) или качественный (сколько?)

- **Достаточно чувствительный**

Как хорошо метод определяет то, что должен?

- **Достаточно специфичный**

Способность метода определять то и только то, для чего он предназначен

- **Воспроизводимый**

Любой должен иметь возможность метод повторить и получить тот же результат

КОНТРОЛИ

КОНТРОЛИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ

**Если вы видите, что в исследовании нет контролей,
то можно его не читать.**

**Мы НЕ ЗНАЕМ что получили исследователи – ложно+
ложно- или верный результат.**

**Контроли исключают/проявляют ошибки,
артефакты.**

Адекватность выводов

Важно различать такие термины как

КОРРЕЛЯЦИЯ и

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ СВЯЗЬ

После не значит вследствие!

Как читать статью?

ЦЕЛИКОМ!

Когда наберете достаточно опыта, то сможете быстро проводить оценку по схеме

1. Абстракт
2. Графики/картинки с подписями
3. Обсуждения
4. Выводы

НО! Часто о качестве исследования можно судить по материалам и методам, а о мотивах авторов – по вступлению, так что читать все равно лучше всё!

Никто не читает статьи целиком, а следовало бы.

Спасибо за внимание!

ВОПРОС

Ы

