

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по УВР и МП

д.м.н., доцент

И. А. Соловьева

29" июня 2022

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

по дисциплине

Доказательная медицина и научные исследования

для подготовки обучающихся по программе магистратуры по направлению
подготовки 34.04.01 Управление сестринской деятельностью

Красноярск
2022

Практическое занятие №1

Тема: Понятие медицины, основанной на доказательствах. Источники медицинской информации.

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Доказательная медицина учит искусству критического анализа информации и умению соотнести результаты исследования с конкретной клинической ситуацией. Для современного специалиста навыки критической оценки информации очень важны и необходимы.

Формируемые компетенции: ПК-1.1, УК-4.2.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №6 (4-60/1) – видеопроектор, доска магнитно-маркерная, комплект учебной мебели, локальный сетевой сервер, персональные компьютеры, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	2.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	3.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	20.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	30.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	90	

Аннотация (краткое содержание темы):

Согласно наиболее популярному определению, **доказательная медицина** (медицина, основанная на доказательствах) – это сознательное,

четкое и беспристрастное использование лучших из имеющихся доказанных сведений для принятия решений о помощи конкретным больным (Дэвид Сакет). Или согласно другому определению: **доказательная медицина** – это последовательное и сознательное применение в ведении конкретных пациентов только тех вмешательств, эффективность которых доказана в доброкачественных исследованиях (группа канадских ученых, Университет Мак-Мастер, 1990).

Понятие доказательной медицины включает в себя умение врача оптимально выбрать наилучший способ лечения и диагностики для конкретного пациента, используя как накопленный опыт коллег, так и современные научные достижения в области медицины.

Доказательная медицина разрабатывает научные основы врачебной практики – свод правил для принятия клинических решений. Главный постулат доказательной медицины: каждое клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах.

Изучение принципов доказательной медицины позволяет:

- быстро ориентироваться в большом количестве публикуемых статей и выбирать из них те немногие, которые действительно заслуживают времени и внимания;
- определять достоверность и качество любого исследования и не идти на поводу у фармацевтических компаний;
- применять у постели больного только научно-доказанные эффективные методы лечения;
- организовывать научные исследования высокого методологического качества;
- избегать затрат на сомнительные вмешательства и чувствовать уверенность в своих знаниях.

Профессор Дэвид Сакет (David Sackett) во введении в первый выпуск журнала «Доказательная медицина» («Evidence-based medicine») сформулировал **основные аспекты новой науки — доказательной медицины**:

- Перевести потребности в информации в вопросы, на которые можно найти ответ (т.е. сформулировать задачу).
- Выявить лучшие обоснованные (доказательные) сведения для ответа на эти вопросы (из клинического обследования, диагностических лабораторных исследований, опубликованной литературы и других источников).
- Критически оценить доказательные сведения (т.е. взвесить их) на предмет достоверности (близости к истине) и полезности (клинической применимости).
- Внедрить результаты этой оценки в клиническую практику.
- Оценить результаты проделанной работы.

Почему же только в последние 10-15 лет заговорили о медицинской практике, основанной на доказательствах, как о наиболее перспективном направлении в медицине? Ведь и 20, и 30 лет назад врачи, стремящиеся

улучшить свою практику, обращались к медицинской литературе. Учитывая, что количество медицинской информации, публикуемой ежегодно в мире, постоянно увеличивается и составляет на сегодняшний день около 2 млн. статей, это приводит к стремительному накоплению огромного количества научного материала. Например, в настоящее время в мире существует более 40 млн. опубликованных работ, посвященных медицинской тематике. Возможностью знакомиться с таким объемом информации не может обладать ни один практикующий врач. К тому же зачастую публикуется значительное количество малодоказательных статей, и результаты клинических исследований противоречат друг другу, что требует от врача определенных знаний и умений по критической оценке и анализу материала. Методы доказательной медицины позволяют врачу, стремящемуся быть в курсе последних достижений медицины, **оперативно найти нужную информацию, касающуюся поставленного вопроса, осуществить поиск по доступным источникам данных и дать им критическую оценку.** Распространение новых информационных технологий в мире приводит к тому, что поиск медицинской информации не может быть ограничен только печатными источниками (монографии, статьи, справочники и т.д.). С появлением электронных медицинских баз данных, электронных версий журналов, мультимедийных обучающих программ и библиотек на лазерных дисках и в Интернете, возможности врачей общей практики в настоящее время значительно расширились. Зарубежом концепция доказательной медицины получила распространение не только среди исследователей в области клинической медицины, но и среди практикующих врачей. По опросу 1996 г. врачи общей практики в Великобритании до 80% клинических решений принимают в соответствии с принципами доказательной медицины. Профессиональными врачебными ассоциациями и группами экспертов разрабатываются научно-обоснованные клинические рекомендации по определенным проблемам.

Основные предпосылки (причины) возникновения доказательной медицины:

- 1) растущая потребность в критической оценке огромного количества медицинской информации (с целью установления ее надежности и достоверности), рост числа альтернативных методов лечения и диагностики, необходимость их грамотного выбора на основе надежных научных сведений;
- 2) ограниченный объем финансирования на оказание медицинской помощи (учитывая данный фактор из всего многообразия предлагаемых методов должны быть выбраны только те, доказательство эффективности которых не вызывает сомнений);
- 3) большое количество конкурирующих фармацевтических компаний, лоббирующих свои интересы.

Научно-обоснованная медицинская практика (доказательная медицина) учит врача искусству критического анализа информации и

умению соотнести результаты исследования с конкретной клинической ситуацией.

Отрицательными моментами недоказательной медицины являются:

а) принятие решений, основанное на коротком рассказе (Триша Гринхальх «Основы доказательной медицины»)

«Когда я была студенткой-медиком, я иногда сопровождала во время ежедневного обхода известного профессора. Увидав больного, он интересовался его симптомами, затем поворачивался к сопровождавшей его группе врачей и рассказывал историю о подобном больном, которого он лечил 20 или 30 лет назад. «Да, я помню, мы назначили ей то и то, и после этого она поправилась». К новым препаратам и технологиям он относился скептически (часто это было справедливо), а его клиническая проницательность равнялась нулю. Ему потребовалось 40 лет для накопления знаний, а самая большая медицинская книга — собрание случаев за пределами его личного опыта — была для него навсегда закрыта».

Короткие рассказы играют важную роль в профессиональном обучении. Однако опасности принятия решений на их основе хорошо видны при рассмотрении соотношения риск—польза лекарственных препаратов. Во время первой беременности у меня возникла тяжелая рвота и мне назначили противорвотный препарат прохлорперазин. В течение нескольких минут после приема препарата у меня возникли неконтролируемые и очень тяжелые судороги. Через 2 дня я полностью избавилась от этих симптомов, но с тех пор это лекарство я никому не назначаю, хотя частота неврологических реакций на прохлорперазин составляет всего один случай на несколько тысяч. Наоборот, у врача может возникнуть соблазн игнорировать возможность редкого, но потенциально серьезного побочного эффекта от применения знакомого препарата, например тромбоза при применении контрацептивных препаратов, если врач никогда не встречался с такими эффектами у себя или своих больных.

Конечно, практикующие врачи не могут отвергать собственный клинический опыт. Но их решения **должны основываться на коллективном опыте тысяч врачей, лечивших миллионы больных, а не только на том, что они увидели и почувствовали сами.**

б) принятие решений только путем вырезания статей (Триша Гринхальх «Основы доказательной медицины»)

"На протяжении первых 10 лет после получения медицинского диплома я собирала в папку статьи, которые вырезала из медицинских периодических изданий. Если статья говорила о чем-то новом, я сознательно изменяла свою клиническую практику в соответствии с этими сведениями. «Все дети с подозрением на инфекцию мочевых путей должны направляться на визуализирующее исследование почек для исключения врожденных аномалий», — писалось в одной статье. Я начала направлять всех лиц моложе 16 лет с симптомами заболевания мочевых путей на специальные исследования. Эта рекомендация была новой, поэтому она должна была

заменить традиционный подход, когда на исследования направляли только детей младше 10 лет с двумя установленными эпизодами инфекции".

Такой подход к принятию клинических решений по-прежнему очень распространен. Многие врачи обосновывают свой подход к той или иной клинической проблеме, цитируя раздел «Результаты» всего одного опубликованного исследования, **ничего не зная о методах получения этих результатов.**

Прежде чем воспользоваться рекомендациями важно изучить ответы на следующие вопросы:

- По всем ли правилам было проведено данное исследование (было ли оно рандомизированным и контролируемым)?
- Сколько пациентов было включено, какого возраста, пола и с какой тяжестью заболевания?
- Сколько пациентов было исключено из исследования и по каким причинам?
- По каким критериям участников исследования считали здоровыми?
- Если результаты исследования противоречили данным, полученным в других работах, какие попытки предпринимались для их проверки (т.е. подтверждения) и воспроизведения (т.е. повторения)?
- Были ли статистические тесты, якобы подтвердившие точку зрения авторов, выбраны и выполнены правильно?

в) принятие решений, основанное только на мнении эксперта (медицина, основанная на знаменитостях)

Принятие решений «путем вырезания статей» означает использование «готовых к употреблению» обзоров, передовиц и рекомендаций. Бесплатные медицинские журналы и другие «информационные материалы», прямо или косвенно спонсируемые фармацевтическими компаниями, изобилуют рекомендациями и наглядными схемами ведения больных. Однако, кто может поручиться, что совет, данный в наборе рекомендаций, эффективной передовой статье или в обильно аннотированном обзоре, является правильным?

Профессор Цинтия Малроу (Cynthia Mulrow), один из основателей науки систематических обзоров, показала, что эксперт в определенной клинической области на самом деле с меньшей вероятностью представит объективный обзор всех имеющихся сведений, чем не эксперт, непредубежденно относящийся к сведениям литературы. В крайней ситуации «обзор эксперта» может состоять просто из плохих привычек, накопленных им в течение жизни, и вырезанных статей в личной папке стареющего врача.

Опытный врач-консультант встречается с научной неопределенностью в среднем три раза на каждых двух пациентов (менее образованный врач, несомненно, еще чаще). Основанный на доказательствах алгоритм работы у постели больного может перевернуть традиционную медицинскую иерархию с ног на голову: начинающий врач может представить научно обоснованные сведения, ставящие под сомнение то, что говорит опытный профессор. Для

некоторых опытных врачей овладение навыками критической оценки — наименьшая трудность в адаптации к новому стилю преподавания, основанному на доказательной медицине.

2) принятие решений, основанное только на минимизации затрат

Общественность обычно ужасается, когда узнает, что пациенту было отказано в лечении по причинам его стоимости. Журналисты могут «пригвоздить к позорному столбу» управленцев, политиков и особенно врачей, если ребенок с опухолью мозга не направляется в специализированную больницу или если больной пожилой женщине отказывают в длительном пребывании в палате неотложной терапии.

В реальности, медицинская помощь оказывается в рамках ограниченного бюджета, и все чаще в принятии клинических решений приходится учитывать затраты. При этом, клинические решения, принимаемые *только* на основании затрат («минимизация затрат» — выбор наиболее дешевого варианта безотносительно его эффективности), обычно бессмысленны и жестоки. Мы в праве активно возражать против такого подхода.

В то же время, применение дорогостоящих вмешательств нельзя оправдывать только тем, что они новые, теоретически должны быть эффективными или что им нет альтернатив. Они должны обосновываться тем, что могут спасти жизнь или существенно повысить ее качество. Но как можно сравнивать пользу замещения бедренной кости у женщины 75 лет с пользой применения препаратов для профилактики инфаркта миокарда у мужчины средних лет или с пользой исследований по поводу бесплодия у молодой пары. Очевидного набора этических принципов и аналитических инструментов для согласования ограниченных ресурсов с неограниченными потребностями не существует.

Медицинская статистика как средство получения результатов

Медицинская статистика — один из важнейших инструментов доказательной медицины.

Медицинская общественность долго не желала признавать важность статистики, отчасти потому, что она приуменьшала значение клинического мышления. Подобный подход ставил под сомнение компетентность врачей, опирающихся на постулаты неповторимости каждого больного, и, следовательно, индивидуальности выбранной терапии. Особенно это было заметно во Франции — стране, которая подарила миру множество исследователей, изучавших проблемы вероятности: Пьера де Ферма, Пьера-Симона Лапласа, Авраама де Муавра, Блеза Паскаля и Симеона Дениса Пуассона. В 1835 г. уролог Ж. Сивиаля опубликовал статью, из которой следовало, что после бескровного удаления камней мочевого пузыря выживают 97% больных, а после 5175 традиционных операций выжили только 78% больных. Французская академия наук назначила комиссию врачей для того, чтобы проверить данные статьи Ж. Сивиаля. В отчёте этой комиссии было высказано и обосновано мнение о нецелесообразности применения статистических методов в медицине: «Статистика прежде всего

отрешается от конкретного человека и рассматривает его в качестве единицы наблюдения. Она лишает его всякой индивидуальности для того, чтобы исключить случайные влияния этой индивидуальности на изучаемый процесс или явление. В медицине такой подход неприемлем». Однако, дальнейшее развитие медицины и биологии показало, что в действительности статистика является мощнейшим инструментом этих наук.

К середине 19 века «...уже были разработаны основные принципы статистики и известно понятие вероятности событий. В книге «Общие принципы медицинской статистики» Жюль Гавар применил их к медицине. Эта книга замечательна тем, что в ней впервые подчеркивалось, что вывод о преимуществе одного метода лечения перед другим должен основываться не только на умозрительном заключении, но вытекать из результатов, полученных в процессе непосредственного наблюдения достаточного количества больных, получавших лечение по сравниваемым методикам. Можно сказать, что Гавар фактически разработал статистический подход, на котором в наши дни основывается доказательная медицина.

Фактором, оказавшим значительное влияние на развитие математических методов статистики, стало открытие закона больших чисел Яковом Бернулли (1654-1705) и появление теории вероятности, основы которой разработал французский математик и астроном Пьер Симон Лаплас (1749-1827). Заметным этапом в ряду этих событий для медицинской статистики стала публикация работ бельгийского ученого А. Кетле (1796-1874), впервые применившего на практике математико-статистические методы исследования. В своей работе «О человеке и развитии его способностей» А. Кетле вывел тип среднего человека, наделенного, наряду со средними показателями физического развития (рост, вес), средними умственными способностями и средними моральными качествами. В этот же период времени в России выходит работа врача Бернулли «О прививках против оспы: о смерти и теории вероятности».

Медицинская статистика как точка приложения методов математической статистики занимает особое место. Это особое место обусловлено большой ролью медицины в возникновении статистики как самостоятельной науки и существенным влиянием научно-исследовательских разработок медико-биологических проблем на появление многих методов статистического анализа. В настоящее время, с целью подчеркнуть особый статус медико-биологической математической статистики, для ее обозначения все чаще используют термин **биометрия**.

Большинство методов статистического анализа являются универсальными и могут применяться не только в разных отраслях медицинской статистики, но и в самых разнообразных отраслях человеческой деятельности. Например, с точки зрения формальной логики статистический прогноз инфекционной заболеваемости и прогноз курса доллара – одна и та же задача.

Методы медицинской статистики можно разделить на следующие группы:

1. Сбор данных, который может быть пассивным (наблюдение) или активным (эксперимент).
2. Описательная статистика, которая занимается описанием и представлением данных.
3. Сравнительная статистика, которая позволяет проводить анализ данных в исследуемых группах и сравнение групп между собой с целью получения определенных выводов. Эти выводы могут быть сформулированы в виде гипотез или прогнозов.

Источники медицинской информации

Поиск надежных данных способствует расширению кругозора и накоплению информации, которая позволяет формировать навыки выбора оптимальных методов лечения и диагностики, и играет важную роль при принятии клинических решений.

Основные проблемы, связанные с поиском источников медицинской информации, заключаются в следующем:

- Объем медицинской информации огромен, он растет в геометрической прогрессии. За 2 года объем медицинской информации удваивается.
- Информация нестатична и постоянно меняется. «Срок годности» – 3 -5 лет.
- Информация неравнозначна: надежная – дорога, бесплатная – часто основана не на доказательствах, а на мнении.

Традиционные источники медицинской информации

К традиционным источникам медицинской информации относятся: справочники, монографии, медицинские журналы, конспекты с курсов повышения квалификации, мнение более опытных коллег.

Традиционные источники имеют целый ряд недостатков:

- *Справочники и монографии.*

От замысла книги автором до ее издания проходит немалое время, что приводит к автоматическому устареванию этой информации к моменту попадания в руки читателей.

- *Медицинские журналы.*

Публикации в них отличаются, зачастую, низким методологическим качеством, и не выдерживают никакой критики с позиций достоверности.

- *Конспекты с курсов повышения квалификации.*

Устаевают за 2-3 года. Врачи посещают циклы усовершенствования 1 раз в 5 лет. Столь редкие эпизоды получения актуальной медицинской информации не могут быть полноценным способом повышения информированности.

- *Мнение «старших», «опытных» коллег.*

Исследования показывают, что, к сожалению, чем старше врач, тем более устаревшей информацией он пользуется при принятии клинических решений. Заключение различных консультантов могут противоречить друг другу, при этом ответственность за принятие решения лежит на лечащем враче.

Современные источники информации

Доказательная медицина подразумевает принятие решений на основании самых надежных из существующих научных фактов. Напомним, что рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) обычно рассматриваются как «золотой стандарт» дизайна исследований, посвященных изучению методов диагностики и лечения. Но в мире печатается около 20.000 медицинских журналов, в них ежегодно публикуется более 4 000 000 статей. Чтобы идти в ногу со временем, по мнению *Sackett D.L. (1985)*, «... врачу необходимо читать 10 журналов – 200 статей – 70 редакционных статей в месяц». Как указывает *Douglas Charles McCrory (2002)* «мне необходимо читать по 15 статей 365 дней в году!».

Выходом из этого затруднения может явиться чтение систематических обзоров – наилучшего вида исследований, которые соответствуют нуждам клиницистов. ***Систематический обзор*** – это, по сути, научные исследования с заранее спланированными методами, где объектом изучения служат результаты ряда оригинальных исследований. Они синтезируют результаты этих исследований, используя подходы, уменьшающие возможность систематических и случайных ошибок. *Библиотека Кохрановского сотрудничества* (The Cochrane Library) содержит ежегодно обновляющуюся базу данных систематических обзоров.

Разновидностью систематического обзора, в котором для объединения и обобщения результатов нескольких оригинальных исследований применяют статистические методы, является ***мета-анализ***. В настоящее время публикуется более 350 мета-анализов в год, наибольшее их количество посвящено сердечно-сосудистым заболеваниям, но есть мета-анализы по всем разделам медицины (включая стоматологию и психиатрию). Наиболее часто они публикуются в журналах *Lancet*, *JAMA*, *BMJ*, *Bandolier*, *Journal of Evidence Based Medicine*.

Современные источники медицинской информации должны соответствовать следующим требованиям:

- регулярное обновление;
- создание на основе критического анализа и отбора достоверных фактов;
- предоставление возможности исчерпывающего поиска информации экономного по времени.

Медицинские ресурсы Интернета

Используя поисковые системы (Яндекс <http://www.yandex.ru>, Rambler <http://www.rambler.ru> и др.), в интернете можно обнаружить огромное количество медицинской информации, большая часть которой будет недостоверной, ангажированной или рекламной. Наиболее полезными являются следующие Интернет-ресурсы:

Электронные версии медицинских журналов, занимающих ведущие позиции по индексу цитирования, например: <http://www.bmj.com>; http://www.the_lancet.com; <http://www.nejm.org>.

Через некоторое время после выхода номеров этих журналов становятся доступными большинство полноразмерных статей его электронной версии. На сайтах имеется система поиска по ключевым словам.

Сайты профессиональных медицинских ассоциаций, например:

Американская медицинская ассоциация <http://www.ama-assn.org>;

Американское раковое общество <http://www.cancer.org>;

Мировая федерация кардиологии <http://www.worldheart.org>;

Всемирная лига гипертонии <http://www.mco.edu/org/whl> и т.д.

Медицинские базы данных, например:

Medline (индексирует около 4300 биомедицинских журналов, начиная с 1966 г.)

PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> предоставляют бесплатный доступ с возможностью поиска.

Embase <http://www.embase.com>, отчасти перекрывая Medline, включает больше европейских источников. Доступ к этой базе данных платный, что существенно ограничивает возможности ее использования отечественными исследователями.

Базы данных клинических руководств:

US National Guideline Clearing house: <http://www.guideline.gov>,

eGuidelines (UK): <http://www.eguidelines.co.uk>,

National Electronic Library for Health (UK): <http://www.nelh.nhs.uk>.

Научно-доказательные медицинские сайты:

Центр доказательной медицины Оксфордского университета <http://cebm.jr2.ox.ac.uk>;

Журнал доказательной медицины Американского врачебного колледжа; <http://www.acponline.org/journals/ebm/pastiss.htm>;

Глоссарий доказательной медицины Оксфордского университета; <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/glossari.html>;

Информационный бюллетень доказательной медицины Мичиганского университета.

Ресурсы по научно-доказательной медицинской практике:

Кохрановская библиотека (The Cochrane Library). Выходит на 2-х компакт-дисках, обновляется 4 раза в год. Стоимость годовой подписки около 100\$. Содержит базу данных, включающую систематические обзоры, рефераты оценок медицинских технологий, рефераты экономических оценок, рефераты рандомизированных контролируемых испытаний. Электронный адрес Российского отделения Кохрановского сотрудничества <http://www.cochrane.ru>.

Best Evidence – предоставляет информацию по терапии, общеврачебной и семейной практике, хирургии, педиатрии, психиатрии, акушерству и гинекологии, полученную путем отбора наилучших надежных

результатов оригинальных исследований и обзоров из журналов, занимающих ведущие позиции по индексу цитирования.

Статьи представлены в виде структурированных резюме и прокомментированы экспертами. Первоначально они были размещены в АСР Journal Club и ЕВМ. Наличие комментария эксперта делает данный источник особенно интересным для клиницистов, т.к. позволяет определить, как новые знания, полученные в представленном исследовании, вписываются в существующие представления по изучаемой проблеме.

Результаты, полученные в ходе любых научных исследований, оформляются в виде публикаций, которые отправляются в печать в **научные журналы** или научные сборники. Научный журнал – периодическое издание (печатное или электронное), относящееся к научной литературе и являющееся одним из основных источников научной информации.

После опубликования любой врач, интересующийся определенной тематикой, может ознакомиться с результатами проведенных исследований. Очень важно, чтобы сведения, опубликованные в научном журнале, были надежны и достоверны.

Показатель, характеризующий надежность информации, приведенной в научном журнале, называется **индекс цитируемости (impact-factor) журнала**. Чем выше индекс цитируемости журнала, тем достовернее информация, опубликованная в нем. Импакт-фактор журнала — широко используемый показатель, разработанный еще в 60-х годах Институтом научной информации (ISI) и представляемый ежегодно в ресурсе Journal Citation Report (JCR), созданном компанией Thomson Reuters. Показатель рассчитывается как количество ссылок в конкретном году на опубликованные в журнале статьи за предшествующие 3 года и является в какой-то мере характеристикой авторитетности журнала.

Часто журналы являются **рецензируемыми** (или реферируемыми). Это означает, что перед публикацией все статьи, присылаемые авторами для публикации в журнале, проходят проверку независимыми экспертами (рецензентами) в областях, близких к тематике статей. Такой механизм позволяет публиковать только те научные тексты, которые не содержат методологических ошибок и недостоверной информации.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Доказательная медицина: кому и что нужно доказывать?
2. Доказательная медицина: от магии до поисков бессмертия.
3. Доказательная медицина: мода или необходимость?

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский

медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Горовая, В. И. Научно-исследовательская работа : учебное пособие для вузов / В. И. Горовая. - Москва : Юрайт, 2021. - 103 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
4. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.
5. Основы статистического анализа в медицине : учебное пособие / ред. А. В. Решетников. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2020. - 176 с. - Текст : электронный.
6. Афанасьев, В. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / В. В. Афанасьев, О. В. Грибкова, Л. И. Уколова. - Москва : Юрайт, 2021. - 154 с. - Текст : электронный.
7. Мокий, М. С. Методология научных исследований : учебник для вузов / М. С. Мокий, А. Л. Никифоров, В. С. Мокий ; ред. М. С. Мокий. - 2-е изд. - Москва : Юрайт, 2021. - 254 с. - Текст : электронный.
8. Байбородова, Л. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / Л. В. Байбородова, А. П. Чернявская. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - 221 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org/resources/#6>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г. Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)

Практическое занятие №2

Тема: Основы организации медицинских исследований. Виды медицинских исследований. Иерархия уровней доказательности.

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Изучение темы необходимо для ознакомления обучающихся с видами медицинских исследований. Обучающиеся должны ознакомиться с иерархией доказательств и источниками медицинской доказательной информации.

Формируемые компетенции: ПК-1.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №6 (4-60/1) – видеопроектор, доска магнитно-маркерная, комплект учебной мебели, локальный сетевой сервер, персональные компьютеры, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	2.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	3.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	20.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	30.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	90	

Аннотация (краткое содержание темы):

При организации любого медицинского эксперимента очень важно, чтобы набранные в исследование люди (**выборочная совокупность**)

отображали свойства той группы людей в целом, которую исследователи хотели бы охарактеризовать (**генеральная совокупность**). Таким образом, статистическая совокупность, подлежащая исследованию, называется **генеральной совокупностью**. В целом генеральная совокупность может быть безгранична. **Выборочная совокупность (выборка)** – часть генеральной совокупности, получаемая посредством случайного отбора. Смысл выборочного метода состоит в том, что извлечение из некоторой весьма пространной (или вообще беспредельной) генеральной совокупности, несравненно меньших по объему выборок, резко экономит время обработки данных.

Придумайте свои примеры генеральной и выборочной совокупностей.

Любая совокупность состоит из отдельных предметов или явлений – **единиц наблюдения**. В медицинских исследованиях, как правило, единицей наблюдения является человек.

Процесс случайного отбора данных называется процессом **рандомизации** (random – «случайный»).

Важность принципа *рандомизации* (случайного отбора) можно проиллюстрировать следующим образом. Представим, что необходимо собрать образцы определенного вида растений с какой-то гигантской площадки (поля) с целью описать некие их свойства. Например, подсчитать среднее число зерен в колосе какого-то злака. Совокупность экземпляров данного вида, произрастающая на данном поле, и будет составлять генеральную совокупность. Понятно, что, если поле действительно очень большое, то в разных его частях система природных факторов, влияющих на рост и развитие растений, будет складываться несколько иначе: будет сказываться разница в структуре почвы, рельефе, глубине подпочвенных вод, осадках, удаленность от дороги или лесной опушки и т.д. В результате, как это действительно и происходит на практике, в разных местах поля колосья заведомо будут различны, поэтому если вы будете собирать образцы лишь с одного чем-то лично вам понравившегося участка (например, «далеко ходить не надо» или другие личные мотивы), то практически гарантированно вы получите искаженные сведения о генеральной совокупности. Действительно, ведь вам будут, как правило, попадаться объекты, у которых интересующее вас свойство будет содержаться либо «в избытке», либо «в недостатке». Иными словами, вы внесете в данные некую нарочитую тенденцию, вольно или невольно вызовете их смещение в сторону относительно высоких или низких значений по отношению к их действительному состоянию в генеральной совокупности. Понятно, что такой подход, независимо от того, какие объекты вас действительно интересуют (растения, животные, люди), может привести к неверным заключениям и прогнозам со всеми вытекающими последствиями. При этом совершенно неважно, внесены ли такие ошибки сознательно или непроизвольно, из самых лучших побуждений («чтобы было как лучше») или, наоборот, из желания «навредить». Рандомизация же (возвращаясь к примеру с растениями на поле) действует как механизм, позволяющий вам независимо от вашего желания-нежелания

более или менее равновероятно «выдергивать» образцы из самых разных участков генеральной совокупности. Это обеспечивает нивелирование действия специфических локальных факторов на изучаемые объекты («избытки» в одном месте компенсируются «недостатками» в другом), благодаря чему свойства рандомизированной выборки приближаются к реальным свойствам генеральной совокупности.

Репрезентативность выборочной совокупности – свойство выборки корректно отражать генеральную совокупность.

Одна и та же выборка может быть репрезентативной и нерепрезентативной для разных генеральных совокупностей. Например, выборка, целиком состоящая из пациентов, больных сахарным диабетом, нерепрезентативна относительно всех пациентов больницы (генеральная совокупность – все пациенты больницы), но может отлично отображать пациентов-диабетиков (генеральная совокупность – все пациенты-диабетики).

Выделяют репрезентативность количественную и качественную (структурную). Количественная репрезентативность определяется числом наблюдений, гарантирующим получение статистически достоверных данных. Здесь действует основной постулат закона больших чисел: «чем больше наблюдений — тем результаты достоверней» или «чем больше число наблюдений, тем больше значения характеристик выборки приближаются к соответствующим характеристикам генеральной совокупности».

Качественная репрезентативность — обозначает структурное соответствие выборочной и генеральной совокупностей. Например:

- если в составе генеральной совокупности 80% — лица мужского пола, то и в выборке их должно быть 80%;
- если исследуют лекарственный препарат, то люди, участвующие в исследовании, должны быть взяты из разных возрастных групп – в такой же пропорции, как это заболевание распространено в популяции;
- если хотят провести исследование, характеризующее всех жителей края, нельзя изучить только жителей г.Красноярска, выборку надо составить из жителей разных населенных пунктов, пропорционально численности населения.

В силу закона больших чисел выборка будет качественно репрезентативной только в том случае, если ее осуществить случайно. Проводить отбор случайно – значит обеспечить выполнение условия, что каждый объект выборки отбирается случайно из генеральной совокупности.

Примеры:

- Врач хочет охарактеризовать состояние здоровья пациентов на его терапевтическом участке. Генеральная совокупность для него – все прикрепленное население к его терапевтическому участку (порядка 2 тысяч человек). Выборочная – те, кого он возьмет в исследование. Если врач будет брать в исследование тех, кто пришел к нему за день на прием, он получит качественно нерепрезентативную выборочную совокупность. Во-первых, на прием обращаются преимущественно люди в остром состоянии. Во-вторых,

на приеме будет больше пожилых людей, чем молодежи и лиц среднего возраста. Для формирования качественно репрезентативной выборки врачу необходимо изучить структуру пациентов его терапевтического участка и набрать пациентов в таком же процентном соотношении по полу и по возрастным группам, как в структуре прикрепленного населения.

- Я изучаю успеваемость студентов КрасГМУ. Генеральная совокупность – все студенты вуза. Выборочная совокупность – те, кого возьму в исследование. Я не могу взять только студентов 3 курса специальности Лечебное дело и по ним сделать вывод обо всем вузе. В выборочную совокупность мне необходимо взять студентов разного пола (в такой же пропорции как в вузе), с разных факультетов (в такой же пропорции как в вузе, т.е. с лечебного факультета будет больше ребят примерно в два раза, чем с педиатрического), с разных курсов.

Приведите примеры выборочных совокупностей репрезентативных и нерепрезентативных по отношению к генеральным. Какие условия должны соблюдаться, чтобы выполнялись качественная и количественная репрезентативность?

При получении достоверной информации при поиске ответа на сформулированные клинические вопросы следует помнить о том, что различные типы исследований имеют различную ценность («иерархия доказательств»).

Доказательства располагаются в следующем порядке:

1. Систематические обзоры и мета-анализы.
2. РКИ с определенными результатами (доверительные интервалы не выходят за рамки клинически значимого эффекта).
3. РКИ с неопределенными результатами (доверительные интервалы выходят за рамки клинически значимого эффекта).
4. Когортные исследования.
5. Исследования «случай – контроль».
6. Поперечные исследования.
7. Сообщения о случаях «серия случаев».

На вершине иерархия закономерно располагаются вторичные исследования (мета-анализ и систематический обзор РКИ), в которых обобщены результаты всех первичных исследований по данному клиническому вопросу с учетом их критической оценки на основе жестких критериев. В основе высококачественного систематического обзора или мета-анализа лежит правильно сформулированный клинический вопрос, на который можно получить ответ.

Источники информации по доказательной медицине

Источники доказательной медицины включают в себя:

- материалы отдельных исследований: публикации по интересующей проблеме или близкой к изучаемой; отбираются материалы только тех исследований, структура которых обеспечивает минимальную вероятность систематических ошибок и наибольшую достоверность полученных результатов;

– систематические обзоры: представляют собой обобщенные доступные доказательства исследований; в них используются подходы, уменьшающие возможность систематических и случайных ошибок и предназначенные для распространения в клинической медицине;

– краткие обзоры: их основа – основные методологические характеристики, а также результаты отдельных исследований или систематических обзоров, позволяющих применить эти данные при выборе тактики лечения конкретного пациента;

– системные источники информации: статьи, подготовленные на основании нескольких обзоров по определенной проблематике; практические руководства, в которых представлены алгоритмы клинических решений; справочники доказательной медицины, содержащие максимум необходимой информации для выбора стратегии ведения конкретного пациента.

Поиски доказательств для решения клинической проблемы. Стадии поиска ответа Прежде чем воспользоваться доказательной информацией ее следует найти. Как и где ее можно найти? В настоящее время любую научную информацию можно найти в Интернете. Существующие источники доказательств прошли критическую оценку и большинство из них доступны в электронном виде. Постоянно обновляемые компьютерные базы данных позволяют осуществлять оперативный поиск необходимой информации. Какую электронную базу данных можно считать наилучшей? Это, главным образом, определяется типом интересующего вас клинического вопроса и временем, которое вы можете затратить на поиск информации. При поиске ответа на правильно сформулированный клинический вопрос следует начинать с тех баз данных, в которых включаются только материалы, отвечающие определенным критериям методологического качества. К ним в первую очередь относятся MEDLINE, Best Evidence, Clinical Evidence, EMBASE, Cochrane Library.

Постоянно обновляемые медицинские электронные базы данных:

ACP Journal Club www.acponline.org/journals/acpj/jcmetui.htm

Best Evidence www.acponline.org/catalog/electronic/best_evidence.htm

Cochrane Library www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.html

UpToDate www.update.com

MEDLINE PubMed www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed (бесплатная)

Internet Grateful Med www.igm.nlm.nih.gov

Другие базы данных www.niedmatrix.org/info/medline-table.asp

Scientific American Medicine www.samed.com

Clinical Evidence www.evidence.org

Harrison's Online www.harrisonsonline.com

eMedicine www.emedicine.com (бесплатная)

Medscape www.medscape.com/Home/Topics/homepages.html

(бесплатная)

Medical Matrix www.medmatrix.org/index.asp (бесплатная)

ScHARR Netting the Evidence www.shef.ac.uk/~scharr/ir/neiing
(бесплатная)
Medical World Search www.mwsearch.com (бесплатная)
Journal Listings www.nthames-health.ipmde.ac.uk/connect/journuls.htm,
www.pslgroup.com/dg/medjournals/htm (бесплатная)
Clinical practice guidelines www.guidelines.gov, www.cma.ca/cpgs
(бесплатная)
MD Consult www.mdconsult.com
Evidence -based Medicine Reviews (OVID)
www.ovid.com/products/clinical/ebmr.cfm (доступна во многих медицинских
библиотеках)
SUM Search www.Search.uthscsa.edu

Кроме того, существует много других общих и тематических баз данных, например BIOSIS, CINAHL, PsychLit, CancerLit. Некоторые базы данных

включают публикации на других языках (кроме английского), материалы конференций (International Scientific and Technical Proceedings database), диссертации (Index to UK Theses Dissertation Abstracts), неопубликованные материалы исследования (SIGLE– System for Information on the Grey Literature). Однако, эти базы данных не всегда доступны или доступ к ним слишком дорог, и для каждой требуется разработать свои методы поиска.

При поиске ответа на вопросы общего характера лучше обратиться к постоянно обновляемым учебным базам данных, включающим в себя большой объем информации. Примером таких информационных ресурсов являются базы данных UpToDate и Scientific American Medicine, постоянно пополняющиеся новыми научными данными. Статьи в этих электронных базах содержат подробные библиографические списки, позволяющие определить время написания того или иного раздела учебника, более того при желании можно ознакомиться с текстом оригинальной статьи. Появились также медицинские учебники, существующие только в Интернете (например, eMedicine). По мере увеличения объема доказательной информации, которая быстро обновляется, электронные информационные ресурсы становятся все более важным источником информации для поиска ответа, как на частные, так и на общие вопросы.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Современное представление о доказательной медицине, ее методологии и применении в клинической практике.
2. Характеристика современных источников доказательной медицины.
3. Новые источники доказательной информации для поиска доказательной информации на основе клинических вопросов.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Горовая, В. И. Научно-исследовательская работа : учебное пособие для вузов / В. И. Горовая. - Москва : Юрайт, 2021. - 103 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
4. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.
5. Основы статистического анализа в медицине : учебное пособие / ред. А. В. Решетников. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2020. - 176 с. - Текст : электронный.
6. Афанасьев, В. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / В. В. Афанасьев, О. В. Грибкова, Л. И. Уколова. - Москва : Юрайт, 2021. - 154 с. - Текст : электронный.
7. Мокий, М. С. Методология научных исследований : учебник для вузов / М. С. Мокий, А. Л. Никифоров, В. С. Мокий ; ред. М. С. Мокий. - 2-е изд. - Москва : Юрайт, 2021. - 254 с. - Текст : электронный.
8. Байбородова, Л. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / Л. В. Байбородова, А. П. Чернявская. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - 221 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org/resources/#6>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)

3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете
(<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г. Торонто
(<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)

Практическое занятие №3

Тема: Исследования, посвященные изучению лекарственных препаратов, факторов риска, прогнозу состояний, диагностических тестов.

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Доказательная медицина учит искусству критического анализа информации и умению соотнести результаты исследования с конкретной клинической ситуацией. Для современного специалиста навыки критической оценки информации очень важны и необходимы.

Формируемые компетенции: ПК-1.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №6 (4-60/1) – видеопроектор, доска магнитно-маркерная, комплект учебной мебели, локальный сетевой сервер, персональные компьютеры, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	2.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	3.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	20.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	30.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	90	

Аннотация (краткое содержание темы):

В среднем на все исследования и разработки, необходимые для того, чтобы новый лекарственный препарат был доступен для пациентов, уходит более 12 лет и более 1 миллиарда евро.

Разработка лекарственных препаратов — это рискованный бизнес. Большинство разрабатываемых соединений (около 98%) так и не выходят на рынок. Так происходит потому, что при оценке преимуществ и рисков (негативных побочных эффектов), обнаруживаемых в ходе разработки, сложно сравнивать их с уже имеющимися на рынке препаратами.

Доказательство механизма действия — клинические исследования 1 фазы

Важной вехой является принятие решения о проведении первого клинического исследования. По мере того, как разворачиваются новые этапы разработки исследуемого вещества, увеличивается количество, стоимость и сложность проводимых в процессе разработки мероприятий.

До начала клинического исследования необходимо подать заявку на проведение клинического исследования (СТА). К ней прилагаются следующие важные документы:

- досье исследуемого лекарственного препарата (IMPD), включая данные о всасывании, распределении, метаболизме и выведении препарата (ADME) и исследованиях эффекта (на мишень), данные о токсикологической безопасности, а также информацию о производстве препарата;
- протокол исследования, в котором описываются подробности проведения исследования и оценки результатов;
- брошюра исследователя (IB), в которой обобщается информация, позволяющая проводящим исследование врачам (исследователям) понять, как исследуемый лекарственный препарат действует в организме (фармакология). Это позволяет исследователям объяснить суть исследования волонтерам и пациентам и получить их информированное согласие (см. ниже).

Заявка на проведение клинического исследования подается в национальный компетентный орган для согласования. В рамках этого процесса также запрашивается мнение комитета по этике.

Безопасность является задачей номер один, в связи с чем исследование с участием людей не может быть начато, пока внутренний наблюдательный комитет компании, независимый комитет по этике и независимый контрольно-надзорный орган не согласуют его проведение.

Исследование с участием волонтеров (также называется «поисковым исследованием», «исследованием с целью доказательства механизма действия» и «исследованием 1 фазы»).

Проведение этого исследования позволяет врачам и ученым понять, безопасно ли применение препарата людьми. Также оно помогает понять, действует ли препарат на людей так же, как и на животных. Эти исследования позволяют получить данные о том, как действует препарат — о «механизме действия». Кроме того, эти исследования направлены на получение данных о вторичных эффектах препарата.

В клинических исследованиях 1 фазы принимают участие 20–100 волонтеров. Обычно эти исследования проводятся в специальных отделениях, где набирают волонтеров и проводят исследования. Врачи, проводящие эти исследования, называются «исследователями», и они обладают нужной квалификацией для проведения клинических испытаний с целью определения результатов исследования.

Первое клиническое исследование обычно проводится с участием здоровых мужчин-волонтеров. Подробности клинического исследования должны быть описаны в протоколе исследования, при этом они включают:

- сведения об истории заболевания (неудовлетворенной потребности);
- доклинические данные;
- подробное описание клинического исследования (что конкретно и когда будет происходить); **а также**
- способы использования и анализа данных.

Все сведения, поступающие в ходе исследования, протоколируются в документе «индивидуальная регистрационная карта» (CRF).

Существует также развернутый свод норм и правил, обеспечивающих безопасность участников исследования, известный как «надлежащая клиническая практика» (GCP).

В протоколе исследования также включен раздел, посвященный статистике, в котором описываются статистические тесты, используемые для анализа результатов. Эти нюансы необходимо определить до начала исследования, чтобы знать, как будет собираться и использоваться информация после окончания исследования.

Следующие два момента очень важны:

- информированное согласие (обеспечивает понимание участниками того, что будет происходить, и их согласие на участие в исследовании); **и**
- оценка и заключение комитета по этике.

Комитет по этике представляет из себя независимую группу врачей, ученых, медперсонала и лиц, не являющихся специалистами (представителей общественности). Они изучают протокол исследования (в особенности форму информированного согласия), чтобы до начала исследования удостовериться в его соответствии нормам комитета по этике. Безопасность — задача номер один, поэтому в целях безопасности участников клинического исследования необходимо согласование со стороны самой компании, независимого комитета по этике и национального компетентного органа. Правила проведения исследований 1 фазы еще более ужесточились после того, как в 2006 г. произошел редкий случай: у волонтеров, применявших иммуномодулирующее средство для лечения хронического В-

клеточного лимфолейкоза и ревматоидного артрита, наблюдались серьезные побочные эффекты.

Так как безопасность является задачей номер один, в первом клиническом исследовании используется очень низкая дозировка препарата.

- Каждый волонтер получает одну дозу препарата.
- Если после применения первой дозы не наблюдается небезопасных явлений, то исследование можно продолжать с повышением дозы.
- Затем доза постепенно повышается до максимально допустимого предела.

Это устанавливается в протоколе исследования.

Затем результаты исследования анализируются и производится оценка всех показателей безопасности препарата. Это включает:

- фармакокинетику — как организм влияет на препарат. Измеряется уровень содержания препарата в крови с целью определения всасывания, распределения, метаболизма и выведения (ADME).
- фармакодинамику — как препарат влияет на организм («эффект»). Например, в исследовании может измеряться эффект препарата на отдельные клетки крови.

Такой тип исследований известен как исследование с однократной нарастающей дозой. Затем обычно проводится исследование с многократными нарастающими дозами, т.е. когда волонтер получает несколько доз препарата.

Помимо исследований с однократной и многократной нарастающей дозами, необходимо проведение прочих исследований 1 фазы. например:

- для изучения влияния пищи на препарат;
- для изучения влияния прочих препаратов, принимаемых одновременно с исследуемым препаратом;
- для изучения влияния прочих заболеваний, когда может потребоваться изменение дозы препарата (например, для пациентов с почечной недостаточностью).

Одномоментные исследования изучают взаимосвязь между заболеванием и другими характеристиками или факторами в определенной популяции в определенное время. Наличие или отсутствие заболевания, а также изучаемых факторов определяется у каждого участника популяции или представительной выборки. Необходимо помнить, что одномоментное исследование выполняется за весьма короткий промежуток времени, в течение которого изучаемые показатели (заболеваемость, изучаемые факторы) остаются неизменными. Иными словами, исследователь делает «моментальный снимок» ситуации.

Основной клинический вопрос в одномоментном исследовании может быть сформулирован, например, так: определить распространенность

заболевания и изучить взаимосвязи (ассоциации) между наличием или отсутствием исследуемого заболевания и интересующими исследователя факторами.

Когортные исследования.

Вместо измерения вклада в уже существующее заболевание (или его отсутствие), как это делается в одномоментном исследовании, когортные исследования изучают вклад факторов в развитие или прогрессирование заболевания. Когорта – римский термин для группы солдат, которые маршировали вместе. В клиническом исследовании когорты – это группа обследуемых, прослеженных в течение времени. В когортном исследовании исследователь выбирает или формирует выборку пациентов (обследуемых), а также измеряет показатели (переменные, факторы) у каждого обследуемого, например физическая активность, которые могут повлиять на исходы. Когда когорта формируется для изучения, в основном, одного заболевания (или фактора риска), исследователи часто исключают людей, которые уже имеют событие (и это называется *inception cohort*). При исключении лиц, о которых известно, что они имеют уже интересующий исход (в данном случае, заболевание или фактор риска), исследователь уверен, что переменные, которые измеряются в начале исследования, не влияют на исходы. Однако некоторые состояния могут присутствовать и продуцировать симптомы до постановки диагноза. Потенциальные проблемы, связанные с тем, что некий фактор может влиять на возникновение события, например питание, могут быть минимизированы двумя путями. Во-первых, при скрининге должны быть использованы чувствительные тесты и исключены потенциальные обследуемые с субклиническими формами интересующей болезни. Во-вторых – исследователь может увеличить временные рамки, спрашивая на скрининге о прошлых привычках питания или увеличивая длительность наблюдения так, чтобы период от измерения фактора риска до возникновения события был дольше, чем преклиническая фаза болезни.

Исследование случай-контроль.

В данных исследованиях, прежде всего, определяется случай, например больной с определенным заболеванием и подбирается контрольная группа или группа лиц без заболевания. Взаимосвязь заболевания изучается сравнением больных и «здоровых», в соответствии с тем, как часто изучаемый фактор присутствует или если речь идет о количественной переменной, то уровень фактора обеих подгруппах. Исследование случай-контроль может быть подобно одномоментному исследованию, если в нем оценивается взаимосвязь уже имеющегося заболевания и других факторов или переменных. Или может быть подобно когортному исследованию, если речь идет об изучении развития новых случаев заболевания или другой конечной точки.

Последний подход предпочтительнее.

Особенности проведения исследования случай-контроль. В таких исследованиях, как и в любых других, необходима ясная постановка цели, определение методов исследования, критерии диагностики и включения

случаев. Важны объективные доказательства заболевания, даже если это уменьшает группу. Так, для исследования мочекаменной болезни лучше всего включать лиц, имеющих документированные случаи с помощью рентгено-радиодиагностических методов или наличие данных в анамнезе операции по поводу удаления камней, а не только наличие почечной колики. Выбирая менее документированные случаи можно «обогатить» группу неслучаями и, таким образом, нивелировать различия между группами случаев и контролей. Группа случаев обычно ограничивается временем постановки диагноза. Например, можно решить, что будут исследованы все случаи мочекаменной болезни в некоторой больнице с 1 января 2015г по 31 декабря 2015г. Обычно не все больные, имеющие подходящий диагноз, могут быть включены в исследование. Кто-то уехал, некоторые умерли, кто-то отказался, а кто-то не хочет сотрудничать. Исследователь должен продемонстрировать все подходящие случаи и сообщить, сколько же включено в исследование. Но, в каждом случае причина не включения должна быть зарегистрирована. Решить, кто будет контролем, пожалуй, самая тяжелая задача при планировании исследования случай-контроль. Это требует настоящего искусства. В одномоментном или когортном исследовании эта проблема не столь актуальна, потому что случай можно сравнить с остальными участниками исследования. Идеально контроли должны быть частью популяции, из которой выбраны случаи. Если это невозможно необходимо, что подобрать наиболее близкие подходы.

Примеры использования различных типов исследований для ответа на один клинический вопрос.

Предположим, вы хотите изучить, предрасполагает ли ожирение к дегенеративному артриту коленных суставов.

При использовании дизайна одномоментного исследования вы делаете рентген коленных суставов в определенной популяции (выборке), например, всем взрослым и определяете степень ожирения, измеряя рост и вес или кожную складку. Затем вы сравниваете распространенность артрита в зависимости от степени ожирения, или степень ожирения у лиц с артритом и без него. В исследовании случай–контроль вы формируете группу лиц с артритом коленного сустава, диагностированного врачами в течение последнего года. Для контроля вы должны подобрать каждому случаю-контролю из популяции того же пола и возраста, но без артрита. Затем необходимо измерить степень ожирения в обеих группах и посмотреть, действительно ли в группе с артритом чаще встречается ожирение.

В когортном исследовании вы снова возвращаетесь к популяции (выборке) взрослых, которым делали рентген для выявления уже имеющегося артрита и исключения больных с артритом из изучаемой когорты. Затем вы измеряете рост, вес, кожные складки для получения информации об ожирении. Наблюдаете эту популяцию в течение 10 лет, например, и снова делаете рентген для выявления уже новых случаев артрита, и сравниваете группы в зависимости от степени ожирения. Учитывая, что основной клинический вопрос звучал: «Предрасполагает ли

ожирение к артриту коленных суставов?», очевидно, что когортный подход является наиболее адекватным, так как вы наблюдаете развитие артрита у лиц с различной степенью ожирения. Одномоментное исследование и случай-контроль дают лишь непрямые доказательства, поскольку оба состояния (артрит и ожирение) наблюдаются в одно и то же время. Однако время можно нивелировать, если в этих исследованиях вы получите у пациентов сведения об анамнезе и лекарственной терапии. Например, можно узнать, какой вес был у обследуемых 10 лет назад или в возрасте 25 лет или до того, как возникли жалобы на боль в коленных суставах. Конечно, эти сведения не будут столь корректны, как в когортном исследовании, однако, это позволит получить доказательства в одномоментном и случай-контроль исследованиях, не используя длительный временной период.

В качестве преимущества исследований случай-контроль следует отметить, что это лучший тип исследования для изучения редких заболеваний или событий (исходов). Такое исследование относительно быстрое и недорогое; может быть небольшим по объему. К недостаткам таких исследований относят:

- смещение при отборе – контроли должны быть как можно более подобны случаям;
- смещение при измерении болезни – лица, отобранные как случаи, могут лучше помнить симптомы, так как их значимость для пациентов выше, или исследователь может более настойчиво спрашивать о симптомах;
- смещение при оценке выживаемости – умершие не включаются в исследование случай-контроль; а если включаются, то об этих случаях всегда меньше информации.

Кроме того, исследования случай-контроль не дают информации о распространенности и ограничены изучением одного события.

Пути преодоления недостатков: правильное сопоставление (matching) – для каждого случая необходимо найти контроль, аналогичный по всем другим возможным признакам, исключая искомое состояние (тот же возраст, пол, социальное положение, etc.) и ослепление: индивидуальная оценка влияния должна быть слепой, то есть тот, кто проводит анализ исследования не должен знать, случай или контроль он анализирует.

Проспективное и ретроспективное исследования.

В зависимости от того, когда были собраны данные по отношению к началу наблюдения, исследования подразделяются на проспективные и ретроспективные. В ретроспективном исследовании используются данные (записи), сделанные в прошлом. Напротив, проспективное включает сбор данных в начале исследования.

Проспективные исследования.

В проспективном исследовании исследователь может планировать и контролировать методы проведения обследования, имея в виду цель исследования. В ретроспективном исследовании данные уже собраны и могут быть не полными или собраны не совсем в том плане, который

предусматривается данным исследованием. Соответственно, ретроспективные исследования часто имеют существенные проблемы.

Преимущества проспективного когортного дизайна.

Проспективное когортное исследование – мощная стратегия для определения возникновения события (состояния) и исследования потенциальной причины их развития. Так как потенциальные причинные факторы измеряются до возникновения событий, в когортном исследовании можно установить их вклад в развитие изучаемого исхода (состояния).

Проспективное исследование дает исследователю возможность измерить важные переменные аккуратно и в полном объеме. Это может быть, в частности, важно для исследований определенного типа прогностических факторов, как например, привычки питания, которые трудно вспомнить точно. Измерение уровней факторов до возникновения исхода вообще производится более аккуратно, чем попытка реконструировать прошлое после того, как событие уже произошло.

Проспективное когортное исследование уникально для изучения прогностических факторов фатальных случаев заболеваний. Когда такие случаи изучаются ретроспективно, прогностические факторы, которые привлекают внимание исследователей, могут быть представлены не полностью, и потребуются восстановление этих факторов в прошлом – из истории болезни, у родственников, друзей и т. д. больного.

Недостатки проспективного когортного дизайна. Проспективный когортный дизайн дорогой и неэффективный путь для изучения редких состояний. Даже те заболевания, которые, как мы думаем, встречаются достаточно часто, например, рак кишечника, на самом деле встречаются так редко, что должно быть прослежено достаточно много людей в течение длительного времени, чтобы выявить необходимое число событий для получения достоверных результатов. Использование проспективного когортного дизайна станет более эффективным, если изучаемые исходы будут встречаться более часто. Поэтому проспективное когортное исследование факторов риска, влияющих на возникновение рецидивов после лечения больных раком кишечника, будут меньше по объему и менее зависимыми от времени, чем такое же исследование по изучению влияния факторов риска на возникновение рака кишечника у здоровой популяции.

Ретроспективное когортное исследование.

Дизайн ретроспективного когортного исследования по сути такой же, как и проспективного когортного исследования: группа лиц прослеживается во времени с измерением потенциальных прогностических факторов в начале и затем определяются последующие исходы. Различие в том, что отбор когорты, исходные характеристики наблюдение и исходы все случились в прошлом. Этот тип исследования возможен в том случае, если можно собрать адекватные данные о факторах риска и исходах в данной когорте лиц, которые были отобраны для других целей.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Основные этические принципы биомедицинских исследований.
2. Этические аспекты доклинических исследований.
3. Люди, как источник научной информации.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Горовая, В. И. Научно-исследовательская работа : учебное пособие для вузов / В. И. Горовая. - Москва : Юрайт, 2021. - 103 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
4. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.
5. Основы статистического анализа в медицине : учебное пособие / ред. А. В. Решетников. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2020. - 176 с. - Текст : электронный.
6. Афанасьев, В. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / В. В. Афанасьев, О. В. Грибкова, Л. И. Уколова. - Москва : Юрайт, 2021. - 154 с. - Текст : электронный.
7. Мокий, М. С. Методология научных исследований : учебник для вузов / М. С. Мокий, А. Л. Никифоров, В. С. Мокий ; ред. М. С. Мокий. - 2-е изд. - Москва : Юрайт, 2021. - 254 с. - Текст : электронный.
8. Байбородова, Л. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / Л. В. Байбородова, А. П. Чернявская. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - 221 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org/resources/#6>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г. Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)

Практическое занятие №4

Тема: Исследования, изучающие вопросы сравнения двух групп медицинских данных. Основы выбора метода исследования взаимосвязи двух групп медицинских данных.

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Наиболее часто встречающейся и достаточно сложной математико-статистической задачей является сравнение выборочных распределений, полученных в процессе наблюдений или экспериментов. Выбор подходящего метода сравнения выборочных совокупностей определяется несколькими факторами: числом сопоставляемых групп, зависимостью или независимостью выборок, а также видом распределения признака.

Формируемые компетенции: ПК-1.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №6 (4-60/1) – видеопроектор, доска магнитно-маркерная, комплект учебной мебели, локальный сетевой сервер, персональные компьютеры, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	2.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	3.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	20.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	30.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	90	

Аннотация (краткое содержание темы):

Часто встречающейся и достаточно сложной задачей является сравнение данных, полученных в процессе наблюдений или экспериментов. К примеру, это может быть ситуация сравнения данных обследования одних и тех же пациентов до терапии с аналогичными данными после нее.

Допустим, что удастся заметить какие-либо численные различия в характеристиках сравниваемых данных. Первым делом возникает вопрос: возникли ли эти различия случайным образом, или они обусловлены воздействием определенного фактора. Последние будут систематически повторяться в дальнейшем при воспроизведении условий эксперимента или наблюдения – такие различия являются **статистически значимыми**.

Выбор подходящего метода сравнения наборов данных определяется несколькими факторами: характером сравниваемых признаков (качественные, порядковые или количественные), числом сопоставляемых групп, зависимостью или независимостью выборок, а также видом распределения признака.

В данной методичке пойдет речь лишь о **сравнении двух групп** данных.

Выборки являются **независимыми**, если набор объектов исследования в каждую из групп осуществлялся независимо от того, какие объекты исследования включены в другую группу. Так, в частности, происходит при рандомизации, когда распределение объектов происходит случайным образом. Примером сравнения независимых выборок может служить сопоставление данных анализа крови в группе пациентов с аналогичными показателями в группе здоровых.

Группы являются **зависимыми (связанными)** в динамических исследованиях, когда изучаются одни и те же объекты в разные моменты времени. Например, показатели анализа крови у одних и тех же пациентов до и после лечения.

Классические критерии (методы) сравнения делятся на две основные группы: **параметрические** и непараметрические.

Параметрические критерии – критерии, основанные на оценке параметров распределения, к которым относятся среднее арифметическое и среднее квадратическое отклонение. Они **применимы только при выполнении трех условий: 1) данные являются количественными; 2) данных достаточно много в каждой из сравниваемых групп ($n > 30$); 3) численные данные каждой группы подчиняются нормальному распределению.**

Если нарушается выполнение хотя бы одного из вышеперечисленных трех условий, то использование параметрических критериев невозможно. В этом случае для сравнения данных используются непараметрические критерии.

Непараметрические критерии не основаны на оценке параметров распределения и вообще **не требуют, чтобы данные подчинялись какому-то определенному типу распределения**. Непараметрические критерии дают

более грубые оценки, чем параметрические, но являются более универсальными. Параметрические методы более точны, но лишь в случае, если правильно определено распределение совокупности.

Перед тем как перейти к рассмотрению статистических критериев, введем понятия **нулевой** и **альтернативной гипотез**.

Нулевая гипотеза - , подразумевается допущение об отсутствии того или иного события или явления.

Альтернативная гипотеза - , подразумевается допущение о наличии события или явления.

Обе гипотезы обязательно должны иметь взаимоисключающее содержание.

Нулевая гипотеза не может быть отвергнута, если ее вероятность окажется выше некоего наперед заданного уровня α , достаточно близкого к 0, т.е. . Эта величина α носит название уровень значимости нулевой гипотезы.

Альтернативная гипотеза может быть принята лишь в том случае, если ее вероятность достигнет некоего наперед заданного уровня β или превзойдет его, т.е. . Эта величина β – уровень доверительной вероятности.

– это некий порог; он соответствует «уровням безошибочных прогнозов», т.е. вероятностям 0.95, 0.99 и 0.999 (область практически достоверных событий). Соответственно, α очерчивает область практически невозможных событий с порогами вероятностей 0.05, 0.01 и 0.001, соответственно.

α – это вероятность с которой мы допускаем вероятность ошибиться. В медицинских исследованиях вероятность ошибки не должна превышать 5%, т.е. $\alpha=0,05$.

Поскольку и – взаимоисключающие гипотезы, то их суммарная вероятность равна единице. Следовательно, рост вероятности одной из гипотез автоматически приводит к снижению вероятности другой. Например, если , это означает то, что будет выполняться условие . И в этом случае нулевая гипотеза может быть отвергнута как событие практически невозможное, а альтернативная должна быть принята как событие практически достоверное. Если же , то . И в этой ситуации нулевая гипотеза не может быть отвергнута, а альтернативная не может быть принята.

Например, в процессе исследования ставится задача доказать наличие статистически значимых различий между результатами наблюдений в опытной и контрольной группах. Это значит, что данные, полученные при применении того или иного статистического критерия, должны позволить отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии указанных различий.

Параметрические критерии

Заключение о случайности или неслучайности различий между выборочными совокупностями при использовании параметрических критериев осуществляется на основании сравнения параметров распределений.

Как мы обсуждали ранее, в случае нормального распределения признака рассчитываются два основных параметра: среднее арифметическое

значение и среднее квадратическое значение. Единственное, следует заметить, что эти параметры могут быть рассчитаны только в случае, если данные являются количественными (иначе параметры посчитать невозможно), и данных достаточно много (иначе точность определения величин очень мала).

В силу этого для использования параметрических критериев необходимо выполнение трех условий: 1) данные являются количественными; 2) данных достаточно много в каждой из сравниваемых групп ($n > 30$); 3) численные данные каждой группы подчиняются нормальному распределению.

Для того, чтобы определить, является ли нормальным исследуемое распределение, используются критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

Основными представителями параметрических критериев являются: критерий Стьюдента и критерий Фишера.

Критерий Стьюдента (t-критерий) – критерий, основанный на сравнении средних значений выборок.

Двухвыборочный критерий Стьюдента – метод сравнения, применяемый для проверки гипотезы о равенстве генеральных средних *двух независимых, несвязанных выборок*. Например, в таком случае могут быть контрольная и опытная группы, состоящие из разных пациентов, количество которых в группах может быть различно.

Парный критерий Стьюдента – метод сравнения, применяемый для сравнения *зависимых, связанных* данных, когда одна и та же группа объектов порождает числовой материал для проверки гипотез о средних. Например, измеряется содержание лейкоцитов у здоровых животных, а затем у тех же самых животных после облучения определенной дозой излучения.

Критерий Фишера основан на сравнении средних квадратических отклонений.

На практике часто встречается ситуация, когда факторы, влияющие на состояние изучаемых объектов, вызывают не только и даже не столько сдвиг этих характеристик на числовой оси, сколько усиливают или ослабляют их межиндивидуальное разнообразие.

Количественным индикатором этих изменений является различие средних квадратических отклонений. Однако, как всякая выборочная числовая характеристика, среднее квадратическое отклонение – величина случайная. Следовательно, наблюдаемое различие тоже может оказаться случайным.

Непараметрические критерии

Для извлечения содержательной информации из числовых массивов такого рода были разработаны **непараметрические критерии**. Это критерии, применение которых не требует пересчета массивов исходных данных в компактно заменяющие их параметры распределения – средние значения, дисперсии или стандартные отклонения и т.д. – и их последующее сравнение.

Как следствие, не только теряет силу требование «нормальности» генеральной совокупности, но и, более того, закон распределения сравниваемых величин вообще не играет никакой роли. Особые, достаточно простые, способы преобразования исходных данных делают эту группу критериев еще и практически нечувствительными к артефактам. В результате, непараметрические критерии успешно работают даже на чрезвычайно малых выборках при наличии грубых измерений и грубых ошибок.

Основными непараметрическими критериями сравнения являются критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Это **критерии ранговые**, т.е. основанные на сравнении сумм рангов, полученных тем или иным образом из сравниваемых выборочных распределений. В данном конкретном случае рангом называется порядковый **номер** числа в ранжированном (расставленном в порядке возрастания) массиве данных – чем больше число, тем выше его ранг. При этом, если числа не повторяются, то их ранги в точности соответствуют их порядковым номерам. Если же некое число повторяется несколько раз, то всем им приписывается средний ранг.

В случае независимых данных применяется критерий Манна-Уитни. В случае зависимых - критерий Вилкоксона.

Отметим, что в современных программных пакетах математико-статистической обработки данных SPSS и Statistica все операции, необходимые для расчета статистических критериев автоматизированы. Главной задачей пользователя является правильный выбор статистического критерия в каждом конкретном случае. Программа выдает полный отчет о результатах расчетов с указанием уровня значимости нулевой гипотезы. Подробное использование этих статистических программ изложено в электронных и печатных руководствах пользователя.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Непараметрические методы анализа.
2. Корреляция и регрессия.
3. Анализ качественных данных

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Горовая, В. И. Научно-исследовательская работа : учебное пособие для вузов / В. И. Горовая. - Москва : Юрайт, 2021. - 103 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
4. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.
5. Основы статистического анализа в медицине : учебное пособие / ред. А. В. Решетников. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2020. - 176 с. - Текст : электронный.
6. Афанасьев, В. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / В. В. Афанасьев, О. В. Грибкова, Л. И. Уколова. - Москва : Юрайт, 2021. - 154 с. - Текст : электронный.
7. Мокий, М. С. Методология научных исследований : учебник для вузов / М. С. Мокий, А. Л. Никифоров, В. С. Мокий ; ред. М. С. Мокий. - 2-е изд. - Москва : Юрайт, 2021. - 254 с. - Текст : электронный.
8. Байбородова, Л. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / Л. В. Байбородова, А. П. Чернявская. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - 221 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org/resources/#6>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г. Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)

Практическое занятие №5

Тема: Основные этапы научного медицинского исследования. Правила написания научной публикации. Подходы к критическому анализу медицинских публикаций.

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Деятельность специалистов разных специальностей связана с учетом, разработкой и анализом статистических материалов. Умение обобщить, проанализировать полученную в повседневной медицинской практике информацию позволяет на высшем качественном уровне подходить к решению клинических и организационных проблем. Кроме того, нередко специалисту приходится самому проводить научные статистические исследования. Планирование и оценка результата – неотрывная часть любого исследовательского процесса.

Формируемые компетенции: ПК-1.1, ПК-4.4, УК-4.2.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №6 (4-60/1) – видеопроектор, доска магнитно-маркерная, комплект учебной мебели, локальный сетевой сервер, персональные компьютеры, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	2.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	3.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	20.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	30.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме

	ВСЕГО	90	
--	-------	----	--

Аннотация (краткое содержание темы):

Деятельность врачей разных специальностей связана с учетом, разработкой и анализом статистических материалов. Умение обобщить, проанализировать полученную в повседневной медицинской практике информацию позволяет на высшем качественном уровне подходить к решению клинических и организационных проблем. Кроме того, нередко врачу приходится самому проводить научные статистические исследования. Планирование и оценка результата – неотрывная часть любого исследовательского процесса.

Выделяют следующие этапы статистического исследования:

1-й этап — определение целей и задач, составление плана и программы исследования;

2-й этап — наблюдение, сводка и группировка полученных статистических материалов, вычисление первичных итогов;

3-й этап — углубленная математико-статистическая обработка данных;

4-й этап — анализ полученных результатов, выводы.

На предыдущих занятиях изучалось, как правильно описать и сравнить уже имеющиеся данные. Эта тема посвящена особенностям первых двух этапов научного исследования: постановке цели и задач, оценке необходимых размеров выборки, методикам сбора данных и т.д.

1-й этап

На 1-ом этапе статистического исследования определяют:

- что делать (цели и задачи исследования);
- как делать (программа исследования). Выбор конкретных методов сбора, обработки и анализа из множества методов статистики напрямую зависит от цели и задач исследования;

- кто, когда и за чей счет будет делать (план исследования).

Задачи исследования отражают частные вопросы, которые необходимо последовательно решить, чтобы достигнуть конечной цели исследования. При определении конкретных задач обязательно учитывается главный принцип любого статистического исследования — достоверность исходной информации и объективность отражения изучаемого явления, что гарантирует обоснованность (валидность) выводов. **Программа исследования** включает программу сбора и программу разработки материалов исследования, обуславливает выбор **объекта** и **единицы наблюдения**, а также **учетных признаков**, подлежащих регистрации в ходе исследования. Как обсуждалось на предыдущих занятиях, учетные признаки по виду могут быть **качественными**, **порядковыми** или **количественными**, а по роли **факторными** или **результативными**. **2-й этап** *В обобщенном виде программа сбора — это перечень учетных признаков наблюдения, которые позволяют достаточно полно характеризовать каждую единицу наблюдения и факторы изучаемых явлений.* Конкретное воплощение этого перечня — набор вопросов, содержащихся в формуляре статистического наблюдения. Таким формуляром может быть анкета опроса, регистрационная

карта наблюдения и т.п. Правильно разработанный формуляр статистического наблюдения является ключом всего исследования. **Непосредственное наблюдение**

предполагает непосредственную регистрацию единиц наблюдения и их характеристик, либо измерение параметров с помощью технических средств (измерение жизненной емкости легких, форсированного выдоха, параметров кардиограмм и т.п.). **Опрос** обеспечивает получение информации со слов опрашиваемого (респондента) методом интервью или заочным путем (почтовые, телефонные, прессовые опросы). Регистрация такой информации производится на специальные опросные листы или анкеты. Для качественного проведения опроса рекомендуется привлекать специалистов по разработке опросных листов.

- Для получения оптимальных результатов посредством любой из существующих методик проведения опросов необходимо придерживаться следующих основных требований к содержанию опросного листа (анкеты):

- **Выкопировка данных** из отчетно-учетной документации предполагает использование в виде источника информации различных документов (история болезни, история развития ребенка, больничный лист). Этот способ получения информации требует предварительной экспертной оценки наличия документации в полном объеме, правильности заполнения и полноты записей в документах.

- В целом, **по способу наблюдения** программой сбора могут предусматриваться следующие **варианты получения исходных данных**: *непосредственное наблюдение (регистрация), выкопировка данных из отчетно-учетных документов, опрос.*

- В первую очередь на этом этапе проводится сбор данных.
- Выбор единицы наблюдения и учетных признаков определяет весь ход и результаты статистического исследования.

- **План исследования** систематизирует решение организационных вопросов. В том числе: выбор места и сроков наблюдения, источников финансирования, субъекта исследования (организации и лиц, осуществляющих основные работы), подбор и обучение кадров, подготовку необходимых аппаратных и программных средств, регистрационных бланков и т.п. Для детальной проработки организационных и методических вопросов планом предусматривается проведение пробных (пилотажных) исследований.

- **Цель исследования** обуславливается конечным результатом, на достижение которого направлено это исследование, т.е. это то, ради чего оно проводится. Цель большинства статистических исследований в медицине — раскрытие взаимосвязи и оценка влияния тех или иных факторов на здоровье человека.

- простота и доступность изложения вопросов и вариантов ответов, учет контингента, среди которого будет проводиться опрос. Например: опросы сотрудников управленческого аппарата, врачей, инженерно-технических работников и опросы санитарок — не должны быть одинаковыми;

- удобство для последующего ввода и обработки на компьютере. Необходимо помнить, что формализованные, краткие ответы, используемые с этой целью, могут не всегда соответствовать представлениям респондентов. Поэтому рекомендуется предусматривать варианты уклончивых или неопределенных ответов;

- по возможности содержать контрольные вопросы;
- идентификационные данные (возраст, место жительства, телефон и т.п.) желательно относить в конец опроса;
- оптимальность объема опроса. С одной стороны, размер анкеты должен обеспечивать получение максимума информации. С другой — анкета не должна быть утомительной для заполнения (усталость респондента и опрашивающего резко повышает число неустраняемых ошибок) и затруднять своей обширностью последующую обработку.

Получить неискаженную информацию по анкете, содержащей более 40—50 вопросов, на практике невозможно.

Чрезмерное увеличение объема любой исходной информации, в том числе получаемой и не путем опроса, неизбежно ведет к увеличению так называемого «информационного шума», т.е. к росту числа помех. Этот «шум» складывается из механических систематических ошибок регистрации и ошибок, связанных с вариабельностью исходной информации. Достигая известного предела, такой «шум» просто подавляет искомую исследователем информацию.

Не является панацеей от упомянутого «шума» и использование самых точных и совершенных приборов и аппаратуры. Это связано, прежде всего, с большой вариабельностью (изменчивостью, случайностью) медико-биологических процессов, которая представляет собой сложное явление, складывающееся из нескольких составляющих. Одной из самых существенных среди них по негативным последствиям, с точки зрения результативности статистической обработки, является **аналитическая вариабельность**. Она возникает из-за расхождения между результатами измерений в одной пробе. Например, результаты подсчета клеточных элементов крови одного и того же зафиксированного мазка, проведенного несколько раз, даже одним и тем же специалистом, будут, хоть и не намного, отличаться.

Внутрииндивидуальная вариабельность характеризует расхождение значений нескольких замеров какого-либо параметра у одного и того же человека. Например: масса тела у одного и того же здорового человека в течение суток изменяется.

Межиндивидуальная, или внутригрупповая, вариабельность характеризует расхождение значений замеров какого-либо параметра у разных людей, даже если они здоровы.

К этим видам вариаций добавляется еще одна — **вариабельность межгрупповая**, изучение которой, собственно говоря, и является целью любого исследования.

Высокую вариабельность медико-биологических данных можно снижать, используя специальные, порой весьма громоздкие, методики регистрации измеряемых параметров (стандартизация условий регистрации, многократная регистрация замеров и т.д.), а также употребляя специальные приемы статистической обработки. Однако, результативность таких операций остается во многих случаях невысокой. В лучшем случае, удастся уменьшить один из компонентов общей вариабельности. Например, в эксперименте, в котором сравниваются два наблюдения одной и той же группы до и после воздействия изучаемого фактора, исключается часть внутригрупповой вариации, связанной с индивидуальными различиями субъектов, поскольку рассматриваются просто разности между двумя измерениями («до» и «после») для каждой единицы наблюдения. Именно это учитывается при вычислении критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

По времени наблюдение может быть текущим или единовременным.

Текущее (непрерывное) наблюдение предусматривает регистрацию данных по мере их возникновения за какой-либо длительный промежуток времени. Данные при этом виде наблюдения накапливаются во времени. Например: данные о заболеваемости по обращаемости, инфекционной заболеваемости, смертности, регистрация актов гражданского состояния ЗАГСами за год и т.д. Отдельные результаты, полученные таким путем, можно суммировать (помесячную заболеваемость можно суммировать по кварталам, за год).

Единовременное (прерывное) наблюдение предусматривает регистрацию данных в один момент времени, или по состоянию на один момент времени, так называемый критический момент наблюдения. Таким образом, проводится сбор данных при переписях населения.

На определенный момент времени (на конец года) учитывается численность населения, численность медицинского персонала, количество учреждений медицинской помощи. Заболеваемость по данным профилактических осмотров (патологическая пораженность) также регистрируется на определенный момент времени. Особенность полученных таким путем данных — их нельзя просто суммировать. Например: численность населения района в 2006 году составила 20000 человек, в 2007 году — 18000 человек. За суммарный период 2007—2008 годов можно рассчитать только среднегодовую численность населения. Если единовременное наблюдение регулярно повторяется (ежегодный учет численности населения, предприятий и т.п.), то **такое наблюдение называется периодическим.**

По охвату статистической совокупности исследование может быть сплошное или не сплошное. Эта методическая особенность сбора данных определяет весь дальнейший ход и методику статистического анализа.

При сплошном статистическом исследовании группа наблюдения формируется путем полного охвата всех единиц **генеральной совокупности.**

На практике сплошное исследование проводится крайне редко, поскольку осуществить такое наблюдение организационно очень трудно или физически невозможно из-за больших размеров генеральной совокупности или из-за отсутствия определенных границ этой совокупности. В ряде ситуаций, даже если генеральная совокупность ограничена в своих размерах, исследование объекта приводит к его уничтожению (анализ качества промышленных партий вакцин, сывороток, медикаментов). В этой ситуации проведение сплошных исследований также невозможно. К тому же, сплошные исследования во много раз дороже не сплошных. Существенный недостаток сплошных исследований — большие затраты времени на сбор данных, что приводит к затягиванию исследований на продолжительное время. Кроме того, формирование в ходе таких наблюдений больших массивов данных вызывает затруднения при обработке собранных материалов. Такие наблюдения используют, как правило, только для решения общегосударственных задач переписи населения, сбора информации об инфекционной заболеваемости и некоторых других задач.

К методам не сплошного наблюдения относятся монографический метод, метод основного массива и, собственно, выборочный метод.

Монографический метод применяется для подробного описания объекта, имеющего какие-либо яркие особенности. Например: медико-социальное обследование национальностей Крайнего Севера или социально-гигиеническое описание промышленного центра. Выводы, которые получаются путем таких обследований, относятся либо только к конкретному объекту исследования, либо могут быть распространены на весьма ограниченную группу аналогичных объектов.

Метод основного массива предусматривает обследование контингентов, которые могут быть сосредоточены на конкретном объекте. Например: изучение госпитализированной заболеваемости в стационаре. Данные о структуре заболеваний, тяжести течения и их прогнозе, полученные в этом исследовании, могут иметь значение только для решения частных вопросов. Судить о распространенности патологии за пределами такого стационара по этим данным нельзя.

Собственно выборочное исследование охватывает выборочную совокупность или просто выборку из генеральной совокупности. Такое исследование имеет ряд весьма существенных преимуществ перед сплошным наблюдением. Во-первых, оно дает значительную экономию средств и требует существенно меньше времени, чем сплошное. Во-вторых, при выборочном исследовании может быть достигнута большая глубина и детальность изучения вопроса. В-третьих, при меньшем числе наблюдений уменьшаются вероятности систематических ошибок наблюдения, возникающих, когда объектам приписывают искаженные данные.

Репрезентативность выборки

Конечной целью изучения выборочной совокупности всегда является получение информации о генеральной совокупности. Для этого выборочное исследование должно удовлетворять определенным условиям. Одно из

главных условий — **репрезентативность (представительность) выборки**. Как обсуждалось ранее, выделяют качественную и количественную репрезентативность.

Случайность, гарантирующая качественную (структурную) репрезентативность статистических исследований, достигается выполнением ряда условий формирования выборочных групп (совокупностей):

1. Каждый член генеральной совокупности должен иметь равную вероятность попасть в выборку.

2. Отбор единиц наблюдения из генеральной совокупности необходимо проводить независимо от изучаемого признака. Если отбор проводится целенаправленно, то и при этом необходимо соблюдать условия независимости распределения изучаемого признака.

3. Отбор должен проводиться из однородных групп.

Соблюдение условий, гарантирующих максимальную близость выборочной и генеральной совокупностей, обеспечивается специальными способами отбора. В зависимости от способа формирования различают следующие выборки:

1. Выборки, не требующие деления генеральной совокупности на части (собственно, случайная повторная или бесповторная выборка).

2. Выборки, требующие разбиения генеральной совокупности на части (механическая, типическая или типологическая выборки, когортная, парно-сопряженная выборки).

Собственно, случайная выборка формируется случайным отбором — наудачу. В основе случайного отбора лежит перемешивание. Например: выбор шара в спортлото после перемешивания всех шаров, выбор выигрышных номеров лотереи, случайный выбор карточек больных для исследования и т.п. Иногда используют случайные числа, получаемые из таблиц случайных чисел или с помощью генераторов случайных чисел. Согласно этим числам из заранее пронумерованного массива генеральной совокупности выбираются единицы наблюдения с номерами, соответствующими выпавшим случайным числам.

При составлении случайной выборки после того, как объект выбран, и все необходимые данные о нем зарегистрированы, можно поступать двояко: объект можно вернуть, или не вернуть в генеральную совокупность. В соответствии с этим **выборку называют повторной** (объект возвращается в генеральную совокупность) или **бесповторной** (объект не возвращается в генеральную совокупность). Поскольку в большинстве статистических исследований разница между повторной и бесповторной выборками практически отсутствует, то априорно принимается условие, что выборка повторная.

Оценка необходимой численности выборки

Для того, чтобы выборочная совокупность была количественно репрезентативной по отношению к генеральной, необходимо первоначально

оценить количество данных, которое требуется включить в выборочную совокупность.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Основные разделы научных статей.
2. Конфликт интересов.
3. Плагиат в научных публикациях.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Горовая, В. И. Научно-исследовательская работа : учебное пособие для вузов / В. И. Горовая. - Москва : Юрайт, 2021. - 103 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
4. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.
5. Основы статистического анализа в медицине : учебное пособие / ред. А. В. Решетников. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2020. - 176 с. - Текст : электронный.
6. Афанасьев, В. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / В. В. Афанасьев, О. В. Грибкова, Л. И. Уколова. - Москва : Юрайт, 2021. - 154 с. - Текст : электронный.
7. Мокий, М. С. Методология научных исследований : учебник для вузов / М. С. Мокий, А. Л. Никифоров, В. С. Мокий ; ред. М. С. Мокий. - 2-е изд. - Москва : Юрайт, 2021. - 254 с. - Текст : электронный.

8. Байбородова, Л. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / Л. В. Байбородова, А. П. Чернявская. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - 221 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org/resources/#6>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г. Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)

Практическое занятие №6

Тема: Подходы к критическому анализу медицинских публикаций.

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): В условиях увеличения объема научно-медицинской информации, растет потребность в ее критической оценке с целью установления надежности и достоверности, что невозможно без знаний основ доказательной медицины. Знания и навыки оценки медицинских публикаций являются важными для последующего освоения компетенций, связанных с необходимостью анализа результатов исследований, выбора оптимальных методов лечения, для формирования навыков принятия решений на основе наиболее надежных из имеющихся на сегодняшний день доказательств.

Формируемые компетенции: ПК-1.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №6 (4-60/1) – видеопроектор, доска магнитно-маркерная, комплект учебной мебели, локальный сетевой сервер, персональные компьютеры, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	2.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	3.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	20.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	30.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	90	

Аннотация (краткое содержание темы):

Общий алгоритм оценки публикации:

Сначала проводится оценка издания. Предпочтение следует отдавать рецензируемым реферируемым журналам. Оценивается соответствие названия публикации интересующей проблеме. Следует обращать внимание на фамилию автора и название организации, которые выполняли исследование. Регулярно просматривая материалы, посвященные интересующему разделу медицины, в течение некоторого времени можно узнать ведущих специалистов и медицинские «фирмы», выпускающие надежную и качественную «продукцию». Затем, если прочтение реферата (или выводов в нереферируемом издании) вызывает интерес, то последующее ознакомление с методами и структурой исследования должно создать представление о необходимости углубленного изучения данной публикации или возможности прекращения дальнейшего прочтения из-за ее низкого методологического качества.

Ниже приводятся критерии, используемые при критической оценке данных исследований, посвященных диагностике.

Исследования методов диагностики

Если публикация посвящена изучению метода диагностики, то необходимо выяснить:

- Предназначение (оно определяет требования к различным характеристикам теста, например чувствительность, специфичность): скрининг, поиск сопутствующих заболеваний, диагностическое исследование, мониторинг.
- Имелось ли сравнение с референтным методом диагностики – так называемым «золотым стандартом»?
- Проведено ли это сопоставление слепым методом? Таким образом, при вынесении заключения по оцениваемому тесту исследователю не должны быть известны результаты референтного теста.
- Четко ли описан способ формирования изученной группы пациентов?
- Принцип подбора пациентов (мужчины/женщины, молодые/старые, амбулаторные/стационарные и т.д.).
- Критерии включения/исключения пациентов в исследование.
- У предлагаемых диагностических методик существуют стабильные характеристики, не зависящие от распространенности заболевания в изучаемой популяции, так называемые операционные характеристики теста: **чувствительность** и **специфичность**. Для их расчета строится четырехпольная таблица (таблица 1):

Таблица 1

	Болезнь «+»	Болезнь «-»
Тест «+»	а (истинноположительный результат)	б (ложноположительный результат)

Тест «->»	c (ложноотрицательный результат)	d (истинноотрицательный результат)
-----------	--	--

Чувствительность $Se = a/(a+c)$

Специфичность $Sp = d/(d+b)$

В идеале хотелось бы иметь тест, имеющий одновременно максимальную чувствительность и максимальную специфичность. Но на практике оказывается, что один из показателей обычно растет за счет другого.

- Обоснована ли «точка разделения» здоровых и больных?
- *Отношение правдоподобия* для результата теста – это отношение вероятности данного результата у лиц с заболеванием к вероятности этого же результата у лиц без заболевания:

для положительного результата: чувствительность/(1-специфичность);

для отрицательного результата: специфичность/(1-чувствительность).

- Прогностическая ценность теста.

Врачу непросто оценить значение таких характеристик теста, как чувствительность и специфичность, применительно к конкретной клинической ситуации. Его интересует ответ на вопрос: какова вероятность, что у пациента есть (нет) определенное заболевание, если результаты проведенного диагностического теста у него положительные (отрицательные). Прогностическая ценность теста – это не только характеристика самого теста. Она зависит как от чувствительности и специфичности, так и от распространенности заболевания:

- Как определяли норму? Какой из способов использован?
 1. Гауссова кривая: вычислить M и σ . *Норма* = $M \pm 2 \sigma$.
 2. Процентильный метод: 95% средних величин (или 99%, или 90%).
 3. Терапевтический метод: патология – это то, что мы можем вылечить (или лечить).
 4. «Факторы риска»: Норма – то, что не приносит повышенного риска.
 5. Метод предиктивных оценок: границы нормы должны минимализировать частоту ложноположительных и ложно отрицательных результатов тестов.
 6. Культурно-желательный метод: норма – это то, что принято в этом обществе.
- Оценена ли воспроизводимость теста? Следует помнить, что воспроизводимость тестов, связанных с оценкой изображения низка: УЗИ, рентген, ЭКГ и т.д.
- Достаточно ли детально описана тактика применения теста: противопоказания, подготовка больных, то, что делать с пробами?

- Оценена ли общая полезность теста (не путать с эффективностью).

Примерная тематика НИРС по теме

1. Культура цитирования и основные требования к использованию источников, цитированию и составлению списков литературы.
2. Конференции: виды, формы и правила участия.
3. Продвижение опубликованных статей: системы идентификации авторов и публикаций.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Горовая, В. И. Научно-исследовательская работа : учебное пособие для вузов / В. И. Горовая. - Москва : Юрайт, 2021. - 103 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
4. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.
5. Основы статистического анализа в медицине : учебное пособие / ред. А. В. Решетников. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2020. - 176 с. - Текст : электронный.
6. Афанасьев, В. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / В. В. Афанасьев, О. В. Грибкова, Л. И. Уколова. - Москва : Юрайт, 2021. - 154 с. - Текст : электронный.
7. Мокий, М. С. Методология научных исследований : учебник для вузов / М. С. Мокий, А. Л. Никифоров, В. С. Мокий ; ред. М. С. Мокий. - 2-е изд. - Москва : Юрайт, 2021. - 254 с. - Текст : электронный.

8. Байбородова, Л. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / Л. В. Байбородова, А. П. Чернявская. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - 221 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org/resources/#6>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г. Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)

Практическое занятие №7

Тема: Анализ медицинской публикации на достоверность.

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Знания общепринятых требований, предъявляемых к научной публикации, умение логично излагать материал, являются важным навыком исследователя..

Формируемые компетенции: ПК-1.1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №6 (4-60/1) – видеопроектор, доска магнитно-маркерная, комплект учебной мебели, локальный сетевой сервер, персональные компьютеры, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	2.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	3.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	10.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	20.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	30.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	90	

Аннотация (краткое содержание темы):

Общий алгоритм оценки публикации:

Сначала проводится оценка издания. Предпочтение следует отдавать рецензируемым реферируемым журналам. Оценивается соответствие названия публикации интересующей проблеме. Следует обращать внимание на фамилию автора и название организации, которые выполняли исследование. Регулярно просматривая материалы, посвященные интересующему разделу медицины, в течение некоторого времени можно

узнать ведущих специалистов и медицинские «фирмы», выпускающие надежную и качественную «продукцию». Затем, если прочтение реферата (или выводов в нереферируемом издании) вызывает интерес, то последующее ознакомление с методами и структурой исследования должно создать представление о необходимости углубленного изучения данной публикации или возможности прекращения дальнейшего прочтения из-за ее низкого методологического качества.

Ниже приводятся критерии, используемые при критической оценке данных исследований, посвященных лечению.

Исследования лечебных вмешательств

Если публикация посвящена изучению лечебных вмешательств, то необходимо выяснить:

- Главный вопрос: получит ли мой пациент пользу от вмешательства (если да, то сколько)?
- Необходимо изучить методы лечения с альтернативным вмешательством и стратегией, знать их результаты.
- Необходимо помнить об иерархии достоверности данных, полученных в исследованиях с различным дизайном. Они приведены в порядке убывания:
 1. Мета-анализ данных оригинальных исследований.
 2. Подтвержденные рандомизированные клинические исследования.
 3. Единичные рандомизированные клинические исследования.
 4. Серии случаев в исторически контролируемых группах.
 5. Исследования по типу «случай-контроль».
 6. Серии с литературным контролем.
 7. Серии случаев без контроля.
 8. Единичные отчеты о случаях.
- Наличие информации об осложнениях и побочных эффектах.
- Число больных, выбывших в ходе исследования (не более 20%).
- Адекватность статистического анализа, ссылки на использованные программы.
- Размер выявленного эффекта и статистическая сила исследования.
- Доступность метода в практике.
- Выражение величины эффекта с помощью четырехпольной таблицы (таблица 2):

Таблица 2

	Неблагоприятный исход «+»	Неблагоприятный исход «-»
Лечение «+»	a	b

Лечение «-»	c	d
-------------	---	---

По данной таблице можно рассчитать следующие показатели:

1. Риск развития неблагоприятного исхода при проведении лечения $= a/(a + b)$.
2. Риск развития неблагоприятного исхода при отсутствии лечения $= c/(c + d)$.
3. Снижение абсолютного риска (CAP) $= c/(c+d) - a/(a+b)$
4. Число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) этим методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить определенный неблагоприятный исход (ЧБНЛ) $= 1/CAP$
5. Относительный риск (ОР) $= [a/(a+b)] / [c/(c+d)]$
6. Снижение относительного риска (COP) $= 1 - ОР$
7. Шансы неблагоприятного исхода при проведении лечения $= a/b$
8. Шансы неблагоприятного исхода при отсутствии лечения $= c/d$
9. Отношение шансов (ОШ) $= (a/b) / (c/d)$.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Правила критического анализа литературы.
2. Причины ошибочных интерпретаций и отклонений.
3. Предвзятость исследования.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Горовая, В. И. Научно-исследовательская работа : учебное пособие для вузов / В. И. Горовая. - Москва : Юрайт, 2021. - 103 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.

4. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.
5. Основы статистического анализа в медицине : учебное пособие / ред. А. В. Решетников. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2020. - 176 с. - Текст : электронный.
6. Афанасьев, В. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / В. В. Афанасьев, О. В. Грибкова, Л. И. Уколова. - Москва : Юрайт, 2021. - 154 с. - Текст : электронный.
7. Мокий, М. С. Методология научных исследований : учебник для вузов / М. С. Мокий, А. Л. Никифоров, В. С. Мокий ; ред. М. С. Мокий. - 2-е изд. - Москва : Юрайт, 2021. - 254 с. - Текст : электронный.
8. Байбородова, Л. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / Л. В. Байбородова, А. П. Чернявская. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - 221 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org/resources/#6>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г. Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatiscebm>)

Практическое занятие №8

Тема: Систематизация изученного материала. Зачетное занятие.

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Контроль усвоения пройденного материала позволит проверить знания по дисциплине, для дальнейшего их эффективного использования в обучении и дальнейшей работе специалиста.

Формируемые компетенции: ПК-1.1, ПК-4.4, УК-4.2.

Место проведения и оснащение практического занятия: Компьютерный класс №6 (4-60/1) – видеопроектор, доска магнитно-маркерная, комплект учебной мебели, локальный сетевой сервер, персональные компьютеры, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Итоговое контрольное тестирование	25.00	Тестирование в модуле дистанционного обучения. Вопросы формируются случайным выбором из тестовой базы
3	Собеседование по вопросам к зачету	10.00	Каждый студент получает по два теоретических вопроса
4	Демонстрация практических навыков	40.00	Каждый студент получает индивидуальную статью и выполняет разбор по плану
5	Подведение итогов	10.00	Выставление зачетов по предмету. Формирование ведомости
	ВСЕГО	90	

Аннотация (краткое содержание темы):

Зачетное занятие проводится в виде тестового контроля и устного собеседования (собеседование по вопросам к зачету и демонстрация практического навыка) по всему пройденному материалу в течение семестра.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Разведочный, дискриптивный анализ.
2. Статистические гипотезы и их проверка, методы сравнения двух выборок.

3. Дисперсионный анализ (однофакторный и многофакторный), методы множественных сравнений.

Основная литература

1. Наркевич, А. Н. Доказательная медицина : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 112 с. - Текст : электронный.

Дополнительная литература

1. Горовая, В. И. Научно-исследовательская работа : учебное пособие для вузов / В. И. Горовая. - Москва : Юрайт, 2021. - 103 с. - Текст : электронный.
2. Наркевич, А. Н. Статистические методы исследования в медицине и биологии : учеб. пособие / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. В. Шадрин ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2018. - 109 с. - Текст : электронный.
3. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 1. - 471 с. - Текст : электронный.
4. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине : учебное пособие для вузов : в 2 т. / В. А. Медик, М. С. Токмачев. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Т. 2. - 347 с. - Текст : электронный.
5. Основы статистического анализа в медицине : учебное пособие / ред. А. В. Решетников. - Москва : Медицинское информационное агентство, 2020. - 176 с. - Текст : электронный.
6. Афанасьев, В. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / В. В. Афанасьев, О. В. Грибкова, Л. И. Уколова. - Москва : Юрайт, 2021. - 154 с. - Текст : электронный.
7. Мокий, М. С. Методология научных исследований : учебник для вузов / М. С. Мокий, А. Л. Никифоров, В. С. Мокий ; ред. М. С. Мокий. - 2-е изд. - Москва : Юрайт, 2021. - 254 с. - Текст : электронный.
8. Байбородова, Л. В. Методология и методы научного исследования : учебное пособие для вузов / Л. В. Байбородова, А. П. Чернявская. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - 221 с. - Текст : электронный.

Электронные ресурсы

1. Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины (<http://osdm.org/resources/#6>)
2. Доказательная медицина для всех (http://medspecial.ru/for_doctors/)
3. Центр доказательной медицины при Оксфордском университете (<http://www.cebm.net/category/ebm-resources/loe/>)
4. Центр доказательной медицины, г. Торонто (<http://ktclearinghouse.ca/cebm/intro/whatisebm>)