

# МЕНЕДЖМЕНТ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Дизайны исследований

Жамалиева Л.М.

Отдел непрерывного профессионального развития и  
доказательной медицины

**Дизайн** или структура исследования –  
общая схема проведения исследования

## **ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ**

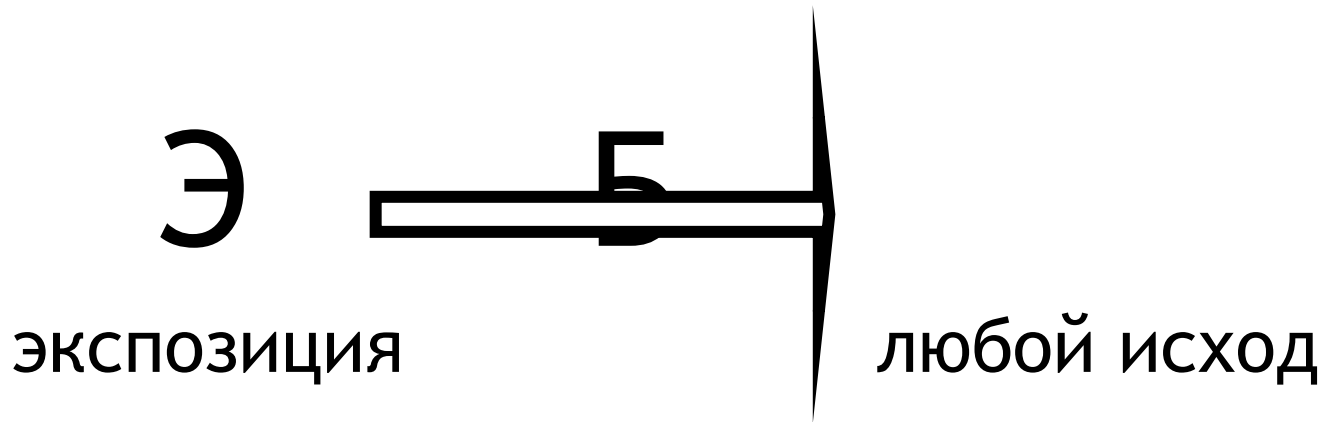
С какой целью проводится исследование?

Имеет ли проблема научное или  
клиническое значение?

Каков наиболее подходящий план  
исследования для достижения  
поставленной цели?

# ОСНОВНОЙ ВОПРОС ИССЛЕДОВАНИЯ

Связано ли состояние с экспозицией?



# ДВЕ КАТЕГОРИИ ИЗУЧАЕМЫХ ИСХОДОВ (OUTCOME)



## Клинически значимые состояния или события

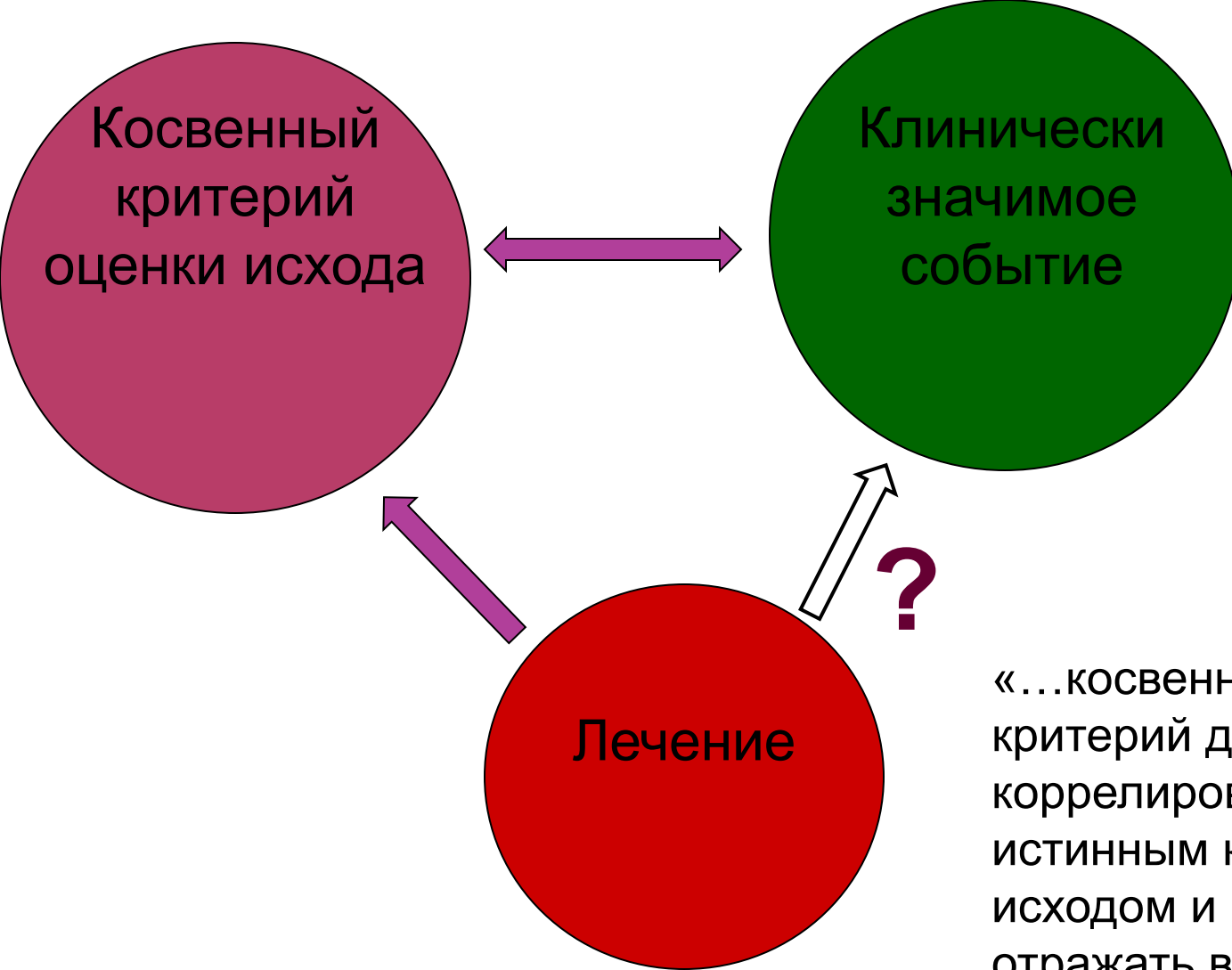
выздоровление, качество  
жизни, инвалидизация,  
смерть



## Косвенные критерии оценки исхода

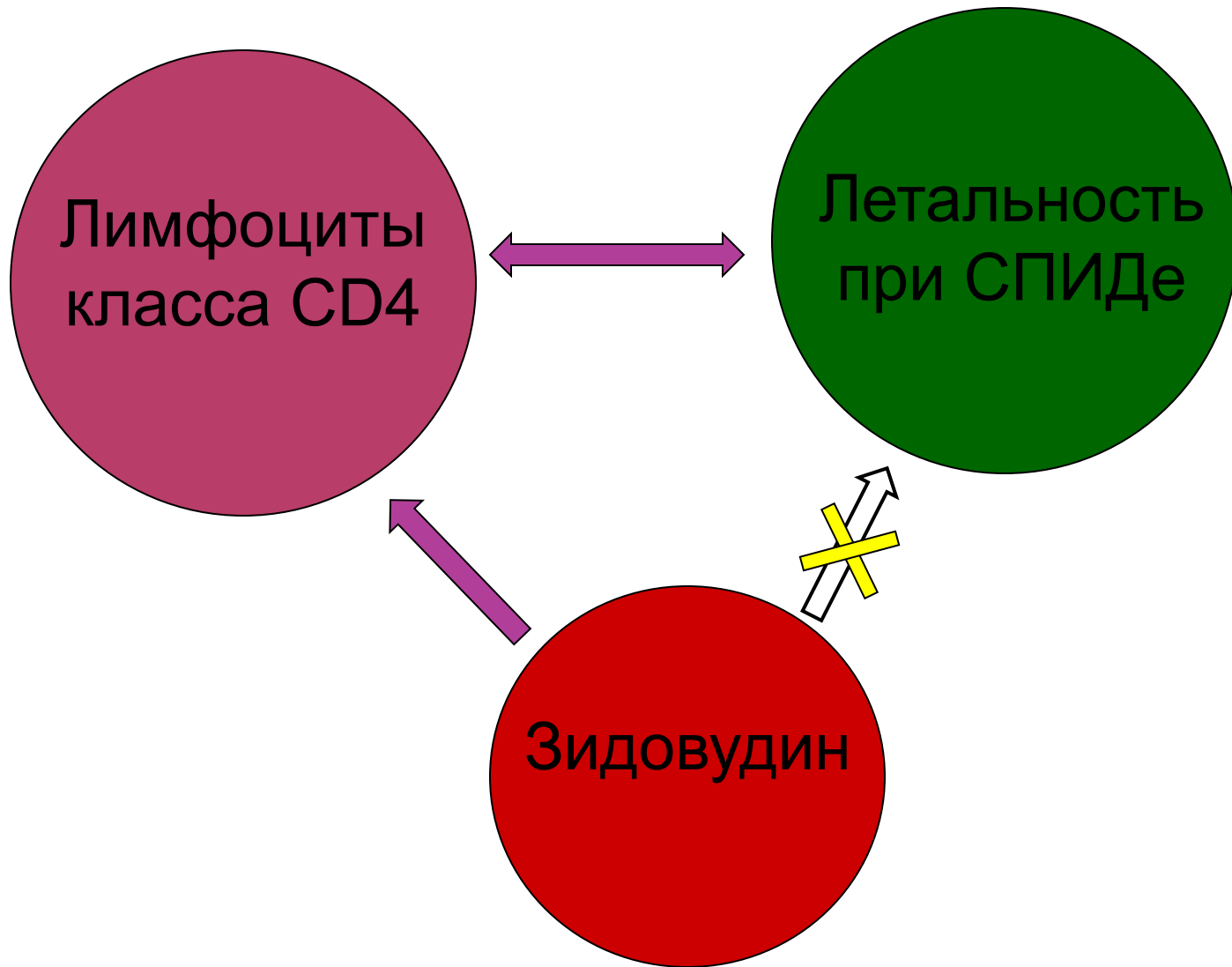
лабораторные показатели,  
данные инструментальных  
исследований





«...косвенный критерий должен коррелировать с истинным клиническим исходом и полностью отражать влияние терапии на клинический исход»

*R.L.Prentice, 1988*



# ДВА КЛАССА

- Методы исследований делят на две большие группы:
  - Качественные
  - Количественные





# ТИПЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

## ○ Первичные:

- Описательные
  - Проявления и исходы
- Аналитические
  - Связь экспозиции и исхода
- Проспективные и ретроспективные (сбор данных)
- Обсервационные и экспериментальные
  - Наличие или отсутствие болезни к началу исследования
  - С группой сравнения или без нее

## ○ Вторичные:

- Систематические обзоры
- Мета-анализы

# ОПТИМАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К РАЗНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ВОПРОСАМ

Вопрос	Метод исследования
Диагностика	Одномоментное исследование
Распространенность	Одномоментное исследование
Частота возникновения новых случаев (заболеваний/исходов)	Когортное исследование
Риск	Когортное исследование Исследование случай-контроль
Прогнозирование	Когортное исследование, РКИ
Лечение	Клиническое исследование
Профилактика	Когортное исследование
Причина	РКИ, Когортное исследование Исследование случай-контроль

# ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРИЙ СЛУЧАЕВ (CASE SERIES)

- Описание серии случаев - исследование одного и того же вмешательства у отдельных последовательно включенных больных без группы контроля. Например, сосудистый хирург может описать результаты реваскуляризации сонных артерий у 100 больных с ишемией головного мозга. Позволяет изучить закономерности в течении заболевания
- Главный недостаток – отсутствие группы сравнения

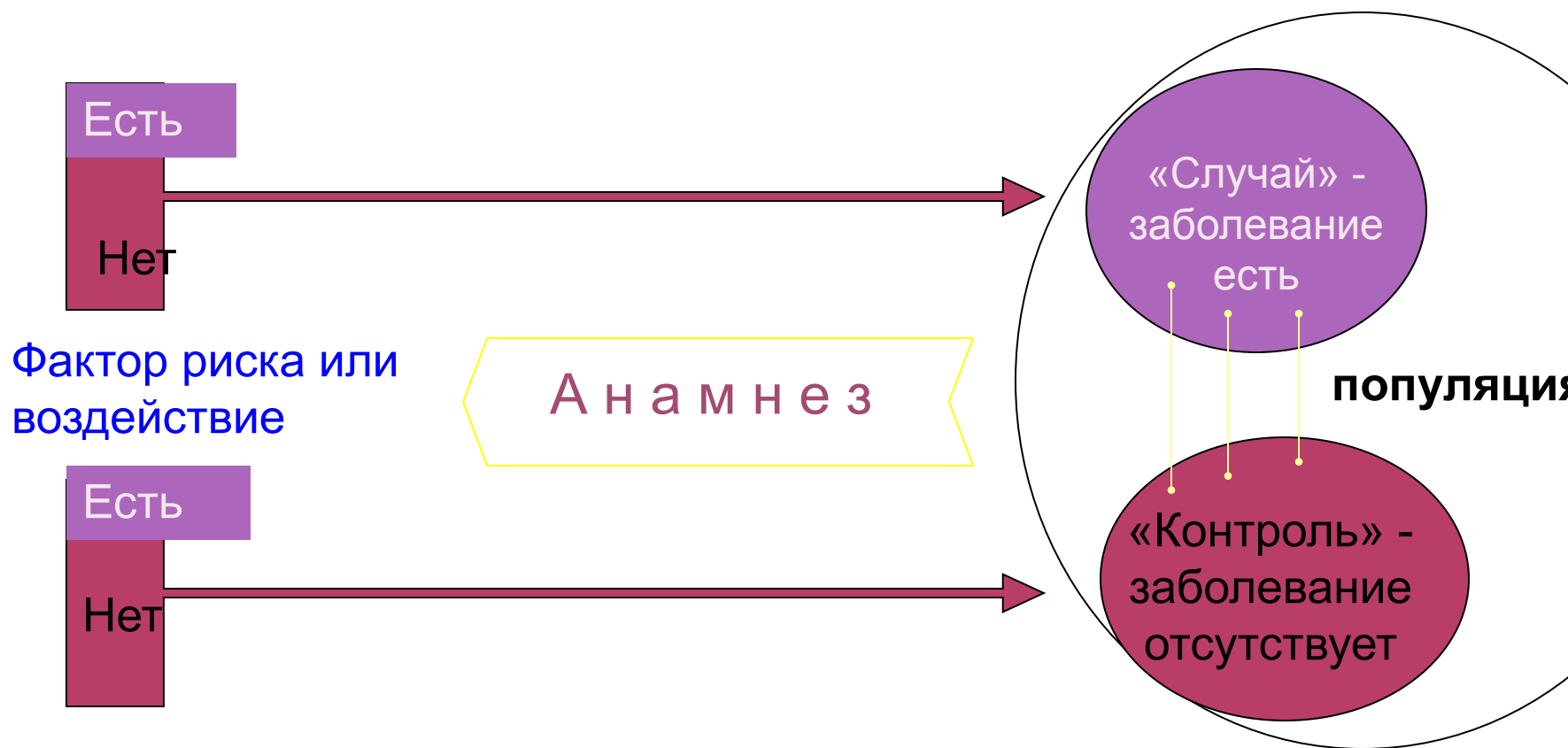
# НЕДОСТАТКИ ИССЛЕДОВАНИЯ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

- ⦿ Ретроспективный характер не позволяет достоверно регистрировать временные соотношения между явлениями
- ⦿ Возможны погрешности в оценке достоверности воздействия
- ⦿ «Искусственный» подбор групп сравнения

## (CASE-CONTROL STUDY)

- Исследование, структура которого предусматривает сравнение двух групп участников с развившимся и не развившимся клиническим исходом (обычно неблагоприятным) с целью выявления различий во влиянии определенных факторов риска на развитие этого клинического исхода. Такая структура исследования наиболее пригодна при попытках определить причину возникновения редко встречающихся заболеваний, например, развитие нарушений со стороны ЦНС у детей после применения коклюшной вакцины.

# ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»



# ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (CROSS-SECTIONAL STUDY)

- Поперечное исследование (распространенность).
- Данные собираются в определенный момент времени
- Типы: Распространенности заболевания или исхода
- Изучение течения заболевания, стадийности
- Отвечают на вопрос «Сколько?»

# ПРОСПЕКТИВНЫЕ КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (COHORT STUDIES)

- Подбирается группа пациентов на предмет сходного признака, которая будет прослежена в будущем.
- Начинается с предположения фактора риска или исхода. Подвергшиеся воздействию ФР и Не подвергшиеся воздействию.
- Проспективное во времени, определение искомых факторов в экспонированной группе.
- Отвечает на вопрос «Заболеют ли люди, если они подверглись воздействию фактора риска?»  
В основном - проспективные, но встречаются и исторические когортные ретроспективные).



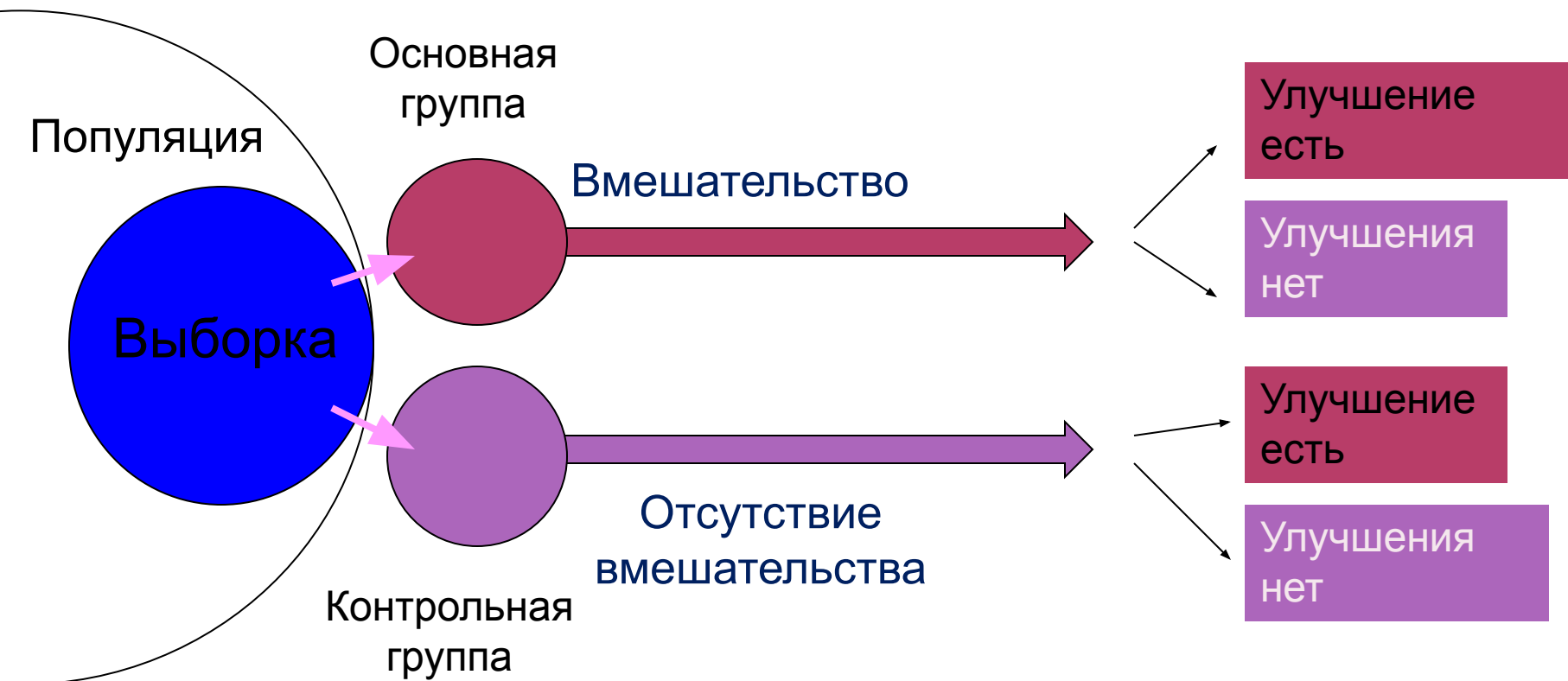
- ◎ **Проспективные когортные исследования (cohort studies)**
- ◎ Лучший вид клинических исследований для тех случаев, когда эксперимент невозможен (исследование факторов риска, прогноза заболевания)
- ◎ Главный недостаток когортных исследований – для изучения редких исходов требуется наблюдение больших групп в течение длительного времени

Фремингемское исследование (США): для установления связи факторов риска (повышенное АД, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, гипертрофия левого желудочка) и риска развития ИБС когорты из 5209 человек наблюдалась в течение 30 лет

# РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИСПЫТАНИЕ

- ⦿ «золотой стандарт» любого метода диагностики и лечения
- ⦿ обычно это исследование, в котором участников в случайном порядке (рандомизированно) распределяют в две группы - основную (где применяется изучаемое вмешательство) и контрольную (где применяется плацебо или другое вмешательство).
- ⦿ такая структура исследования позволяет сравнить эффективность вмешательств.
- ⦿ При правильной организации позволяет свести к минимуму систематические ошибки

# РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ



# СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

- Наличие контрольной группы
- Ясные критерии включения и исключения больных, однородность групп
- Размер выборки
- Рандомизация
- «Слепое» лечение, «слепая» оценка результатов
- «Жесткие» критерии эффективности

# КОМПОНЕНТЫ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА, НАБЛЮДАЕМОГО ВРАЧОМ

- Естественная редукция симптомов
- Желание пациента «помочь» врачу (эффект Готорна)
- Плацебо-эффект
- Специфическое лечебное действие

- ◎ Цель РКИ – оценить специфический («биологический») лечебный эффект

# СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ (SYSTEMATIC REVIEWS)

- ⦿ научные исследования, в которых синтезируются результаты оригинальных клинических исследований

# СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- Повышают достоверность научных фактов путем увеличения статистической мощности объединенных исследований
- Дают обобщенную оценку исследований однотипных вмешательств с различающимися результатами
- Позволяют уменьшить объем информации, предназначенной для конечного пользователя – врача



Характеристика	Литературный обзор	Систематический обзор
Освещаемые вопросы	Широкий спектр вопросов	Конкретный клинический вопрос
Стратегия поиска литературных источников	Произвольная	Всеобъемлющая, определяется протоколом исследования
Оценка качества включаемых исследований	Может отсутствовать	Присутствует
Отбор фактов для включения в обзор	Произвольный	В соответствии с критериями включения
Обобщение данных	Обычно качественное, описательное	Часто количественное (мета-анализ)

# ЭТАПЫ СОСТАВЛЕНИЯ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА

- Поиск **всех** публикаций по теме обзора
- Выявление из всех имеющихся публикаций **наиболее надежных** в плане строгости методики
- Оценка соответствия статьи заранее установленным **критериям качества**
- **Объединение результатов** исследований:
  - качественное
  - количественное - мета-анализ
- **Оценка результатов**

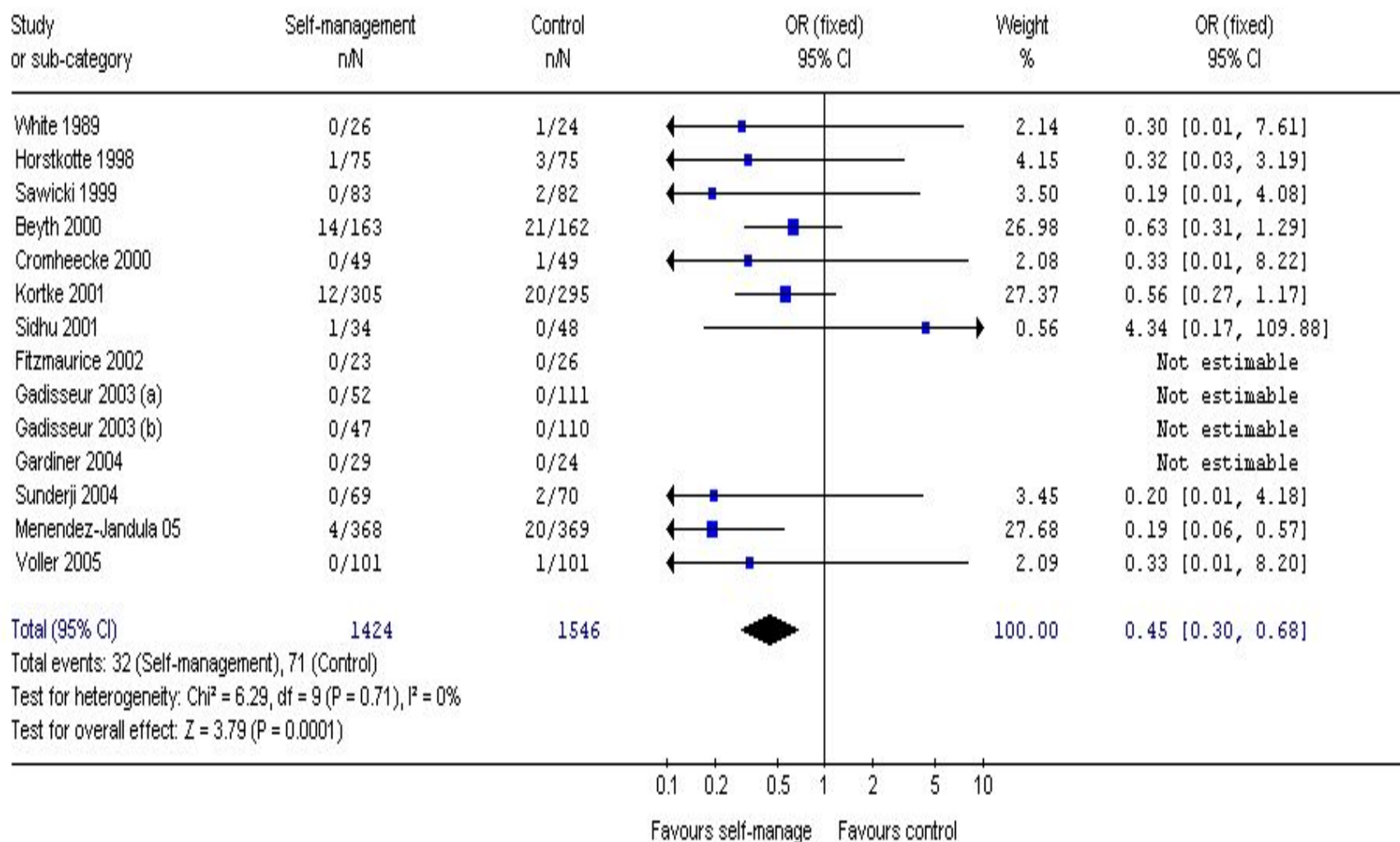
# МЕТА-АНАЛИЗ

*Может быть частью систематического обзора или это дополнительные исследования*



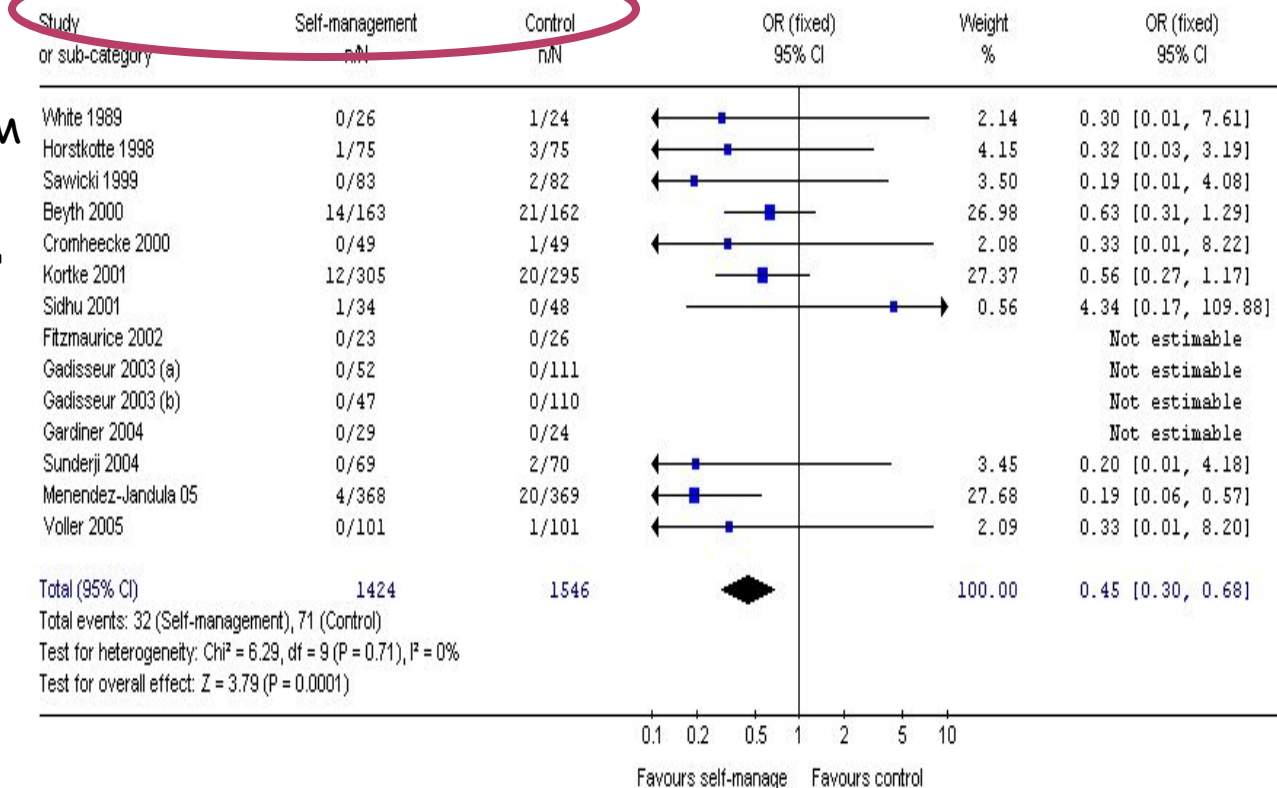
**ГРАФИЧЕСКОЕ  
ПРЕДСТАВЛЕНИЕ  
РЕЗУЛЬТАТОВ  
МЕТА-АНАЛИЗА**

Review: Self management for oral anticoagulation  
 Comparison: 05 Thromboembolic events (example)  
 Outcome: 01 Events by Self-adjustment 1



Review: Self management for oral anticoagulation  
 Comparison: 05 Thromboembolic events (example)  
 Outcome: 01 Events by Self-adjustment 1

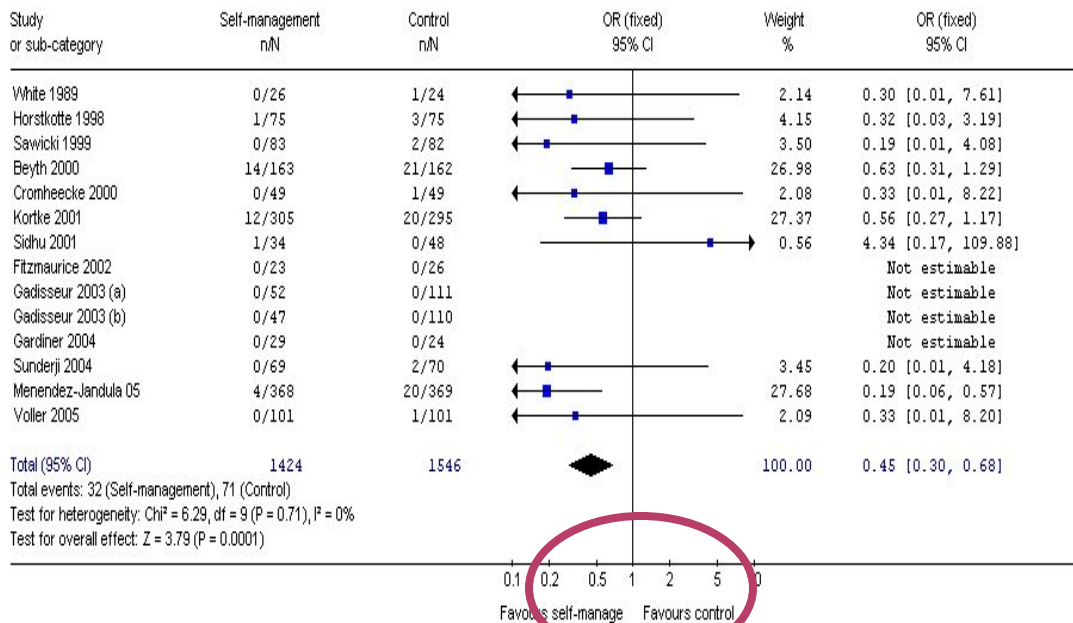
Review: Self management for oral anticoagulation  
 Comparison: 05 Thromboembolic events (example)  
 Outcome: 01 Events by Self-adjustment 1



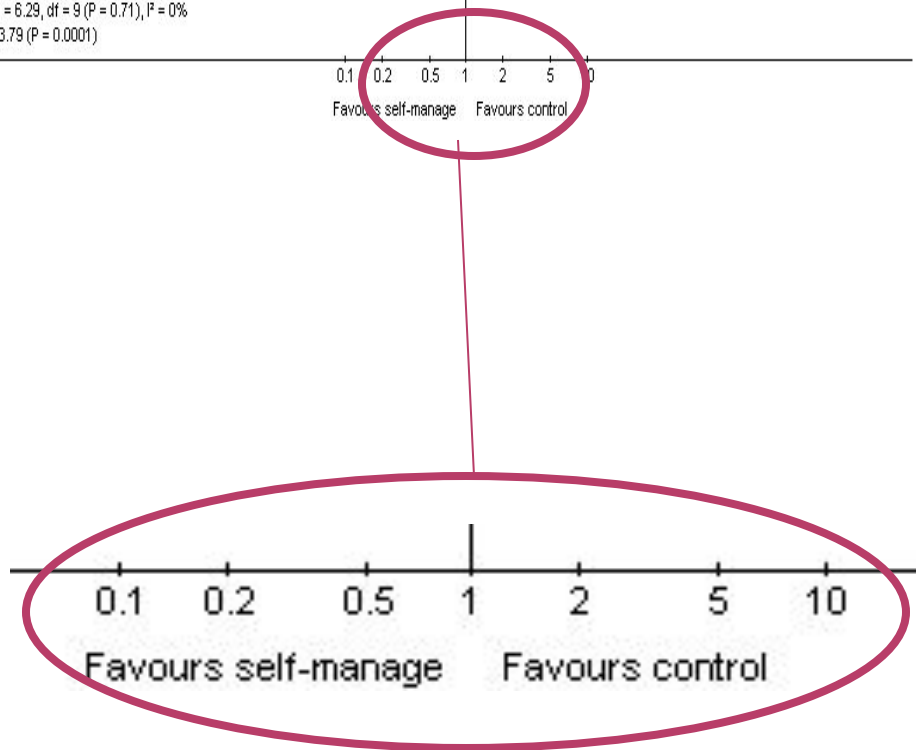
Название обзора, с чем  
 сравнение, что  
 принимается за исход

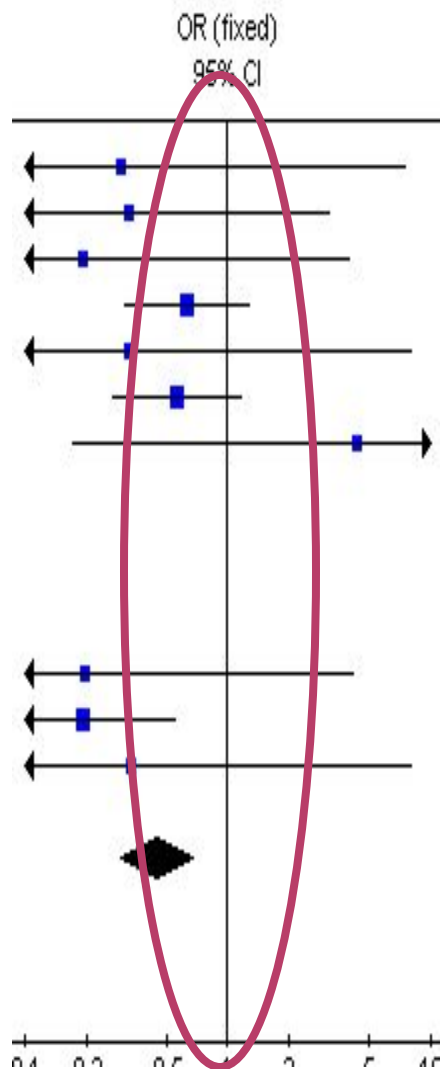


Review: Self management for oral anticoagulation  
 Comparison: 05 Thromboembolic events (example)  
 Outcome: 01 Events by Self-adjustment 1



На горизонтальной  
 линии  
 шкала эффекта  
 лечения  
 (польза в основной  
 группе  
 и в группе контроля)





Вертикальная линия в центре  
-там, где лечение и контроль  
имеют одинаковую  
эффективность,  
нет различий между ними



Study or sub-category	Self-management n/N	Control n/N	OR (fixed) 95% CI	Weight %	OR (fixed) 95% CI
White 1989	0/26	1/24		2.14	0.30 [0.01, 7.61]
Horstkotte 1998	1/75	3/75		4.15	0.32 [0.03, 3.19]

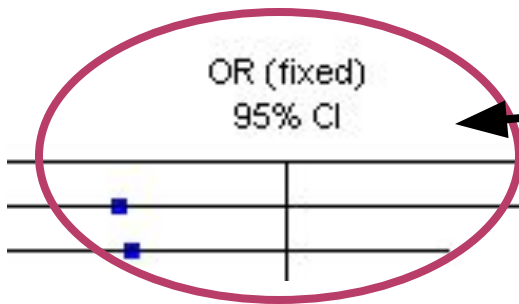
исследования

Численность в группах  
Лечения и контроля

Это - вес %, данный  
этому  
исследованию в  
объединенном  
анализе

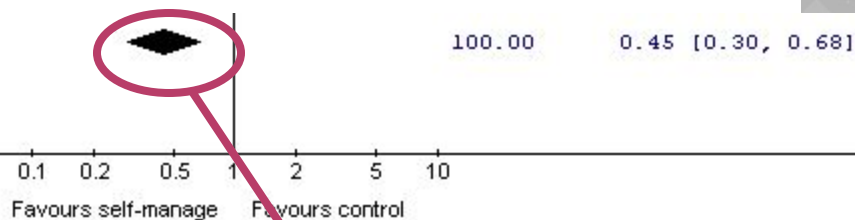
Study or sub-category	Self-management n/N	Control n/N	OR (fixed) 95% CI	Weight %	OR (fixed) 95% CI
White 1989	0/26	1/24		2.14	0.30 [0.00, 7.61]
Horstkotte 1998	1/75	3/75		4.15	0.32 [0.00, 3.19]

Данные, показанные в графе, также даны в цифровой форме



какая статистическая величина использовалась (здесь: ОШ)

Total (95% CI) 1424 1546  
Total events: 32 (Self-management), 71 (Control)  
Test for heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 6.29$ ,  $\text{df} = 9$  ( $P = 0.71$ ),  $I^2 = 0\%$   
Test for overall effect:  $Z = 3.79$  ( $P = 0.0001$ )

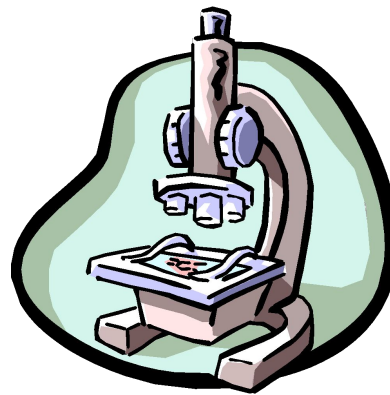


Объединенному анализу дают алмазную форму, где самый широкий бит в середине расположен в расчетном лучшем предположении, и горизонтальная ширина- доверительный интервал

## Интерпретация:

Если доверительный интервал пересекает вертикальную линию (отсутствие эффекта), это эквивалентно высказыванию, что мы не нашли статистически существенного различия в эффектах этих двух вмешательств

# ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ



# ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МЕТОДА (1)

- ◎ **Чувствительность теста** – доля лиц с положительным результатом теста в популяции с изучаемым заболеванием
- ◎ **Специфичность теста** – доля лиц с отрицательным результатом теста в популяции без данного заболевания

# ИССЛЕДОВАНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МЕТОДА

	Тест положительный	Тест отрицательный
Болезнь есть (на основании «золотого стандарта»)	Истинно положительный результат a	Ложно- отрицательный результат b
Болезни нет (на основании «золотого стандарта»)	Ложно- положительный результат c	Истинно отрицательный результат d

Чувствительность =  $a / (a+b)$

Специфичность =  $d / (c+d)$

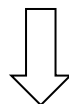
# ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МЕТОДА

- Прогностическая ценность положительного результата теста – вероятность заболевания при положительном результате теста
- Прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста

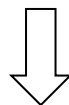
**Наращение  
знаний  
о болезни  
и  
экспозиции**



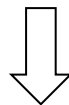
**Дескриптивные**



**ИСК**



**Когортные**



**КИ**

создание  
гипотезы

изучение связей и  
исходов

изучение влияния  
экспозиции

проверяем  
связь/влияние



# ЗАДАЧИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Уровень	Вопрос	Уровень абстракции	Дизайн
1	Что такое?	Концепции и конструкции	Опрос, описательное, описание случаев
2	Какова связь?	Взаимоотношения	Опрос, пассивное корреляционное, когортные
3	Почему?	Принципы, теории, модели	Экспериментальные, квази-экспериментальные

# ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ДОЛЖНА ОПРЕДЕЛЯТЬ ВЫБОР ПЛАНА ИССЛЕДОВАНИЯ

---

Цель исследования -	Метод исследования
изучение ...	
метода диагностики	Одномоментное
факторов риска	Когортное, случай-контроль
причины (этиология и патогенез)	Когортное, случай-контроль
прогноза	Когортное
метода лечения	Контролируемое испытание
метода профилактики	Контролируемое испытание

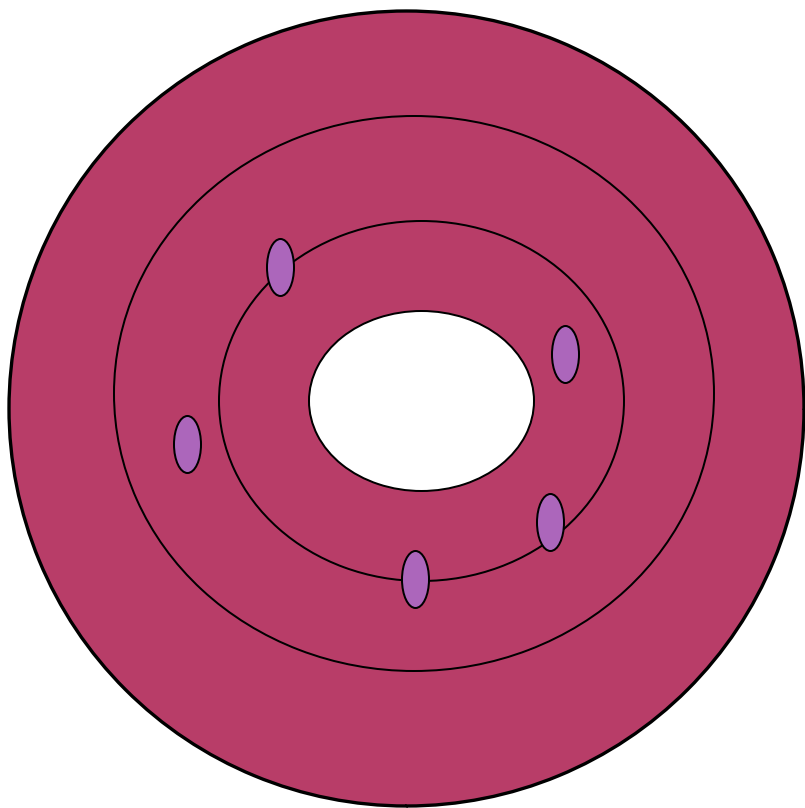
---

# ИЗМЕРЕНИЕ

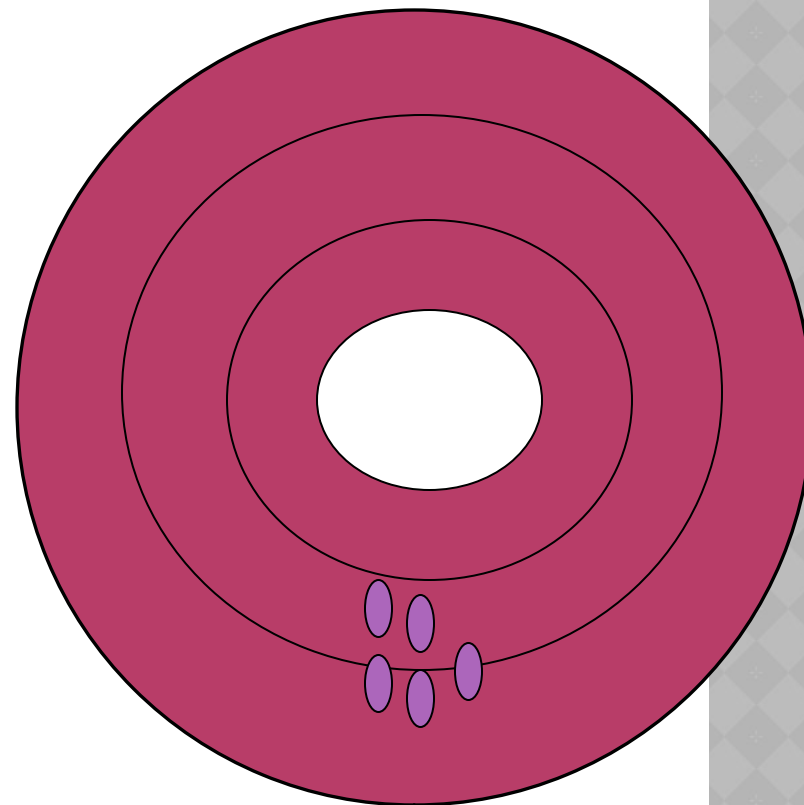
Измерение явлений изучаемого мира - сложная задача

- Измерения должны быть валидными, т.е измерять то, для чего они предназначены, и надежными (воспроизводимыми)
- Мы ожидаем от средств измерения:
  - Сходимости (repeatability) - малые расхождения в оценках, даваемых людьми - согласие;
  - Правильности - тест может давать неточные результаты, но в среднем соответствующие истине;
  - Точности - каждый результат его применения близок к истине. У такого теста малы систематические и случайные ошибки, т.е высоки сходимость и правильность

# ПРАВИЛЬНОСТЬ И ТОЧНОСТЬ ИЗМЕРЕНИЙ



Чем ближе к центру,  
тем выше правильность



Чем кучнее, тем выше точность  
(но не правильность)

# ВАЛИДНОСТЬ (ДОСТОВЕРНОСТЬ)

Валидность - степень, в которой измеряемое нами соответствует тому, что мы хотим измерить

Внутренняя валидность - степень, в которой результат исследования в выборке соответствует популяции

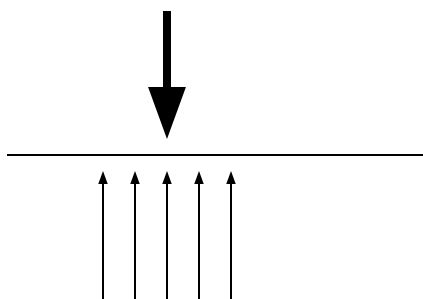
# НАДЁЖНОСТЬ

- один из критериев качества теста, его устойчивость по отношению к погрешностям измерения.

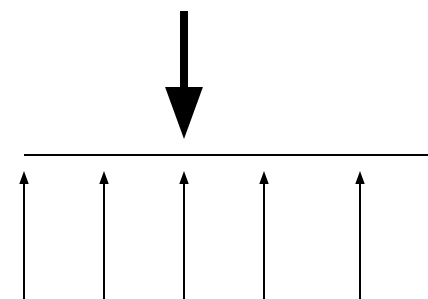
Два вида надёжности:

- ◎ **Устойчивость результатов теста** или ретестовая надёжность – возможность получения одинаковых результатов у испытуемых в различных случаях, определяется с помощью повторного тестирования (ретеста)
- ◎ **Внутренняя согласованность** определяется связью каждого конкретного элемента теста с общим результатом, тем, насколько каждый элемент входит в противоречие с остальными, насколько каждый отдельный вопрос измеряет признак, на который направлен весь тест.

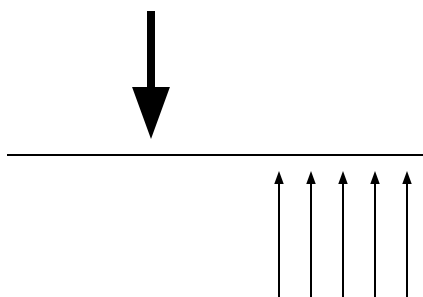
# НАДЕЖНОСТЬ И ВАЛИДНОСТЬ



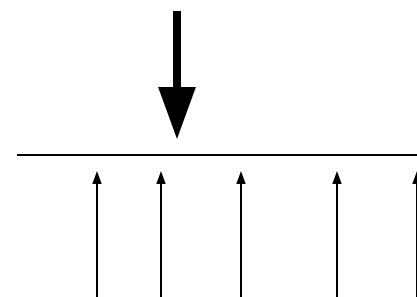
Высокие Н и В



Низкая Н  
хорошая В



Высокая Н  
низкая В



Низкие Н и В

# СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ И СЛУЧАЙНЫЕ ОШИБКИ

- Систематические ошибки обуславливаются причинами, действующими вполне определённым образом, например, смещение стрелки ненагруженных весов относительно нулевой отметки на некоторую постоянную величину  $\Delta m$ . Они могут быть устранены или достаточно точно учтены.
- Случайные ошибки вызываются большим числом отдельных причин, действующих в каждом отдельном измерении различными способами, например, незаметные глазу колебания чаши весов, потоки воздуха, толчки фундамента здания, в котором стоят весы. Эти ошибки полностью исключить невозможно.

$$\Delta = \Delta_{\text{сл}} + \Delta_{\text{сист}}$$



# СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ

- Ошибка выборки
- Отбора
- Наблюдения
- Памяти
- Измерения
- Отклика
- Распределения
- Интервьюера
- ...

- **Систематическая ошибка, обусловленная отбором**(selection bias), возникает, когда сравниваемые группы пациентов различаются не только по изучаемому признаку, но и по другим факторам, влияющим на исход.
- **Систематическая ошибка, обусловленная измерением**(measurement bias), возникает, когда в сравниваемых группах больных используются разные методы измерения.
- **Систематическая ошибка, обусловленная вмешивающимися факторами**(confounding bias), возникает, когда один фактор связан с другим, и эффект одного искажает эффект другого.

Отклонение результата (отдельного) наблюдения в выборке от истинного значения в популяции, обусловленное исключительно случайностью, называется ***случайной вариацией***.