

УДК 614.2 + 303.4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

А. М. Гржибовский¹⁻⁴, С. В. Иванов⁵, М. А. Горбатова²

¹ Национальный Институт Общественного Здоровья, г. Осло, Норвегия;

² Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

³ Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;

⁴ Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия;

⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия.

В настоящей работе представлены основные принципы планирования, проведения и статистической обработки данных экспериментальных исследований в здравоохранении. Приведены практические примеры расчета размера выборки и статистического сравнения наблюдаемых групп с помощью онлайн-калькуляторов. Авторы представляют практические примеры использования экспериментальных исследований в литературе, а также достоинства и недостатки данного типа исследований. Настоящая статья призвана дать общие сведения об экспериментальных исследованиях, и не заменяет прочтения специализированной литературы по клинической эпидемиологии.

Ключевые слова: принципы планирования исследований, экспериментальные исследования, статистическая обработка, эпидемиология, дизайн исследования.

EXPERIMENTAL STUDIES IN HEALTH SCIENCES

A.M. Grjibovski¹⁻⁴, S.V. Ivanov⁵, M. A. Gorbatova²

¹ Department of International Public Health, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³ International Kazakh – Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

⁴ North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.

In this paper we present basic principles of planning and carrying out experimental studies in health sciences as well as analyzing the data collected in these studies. We present practical examples of sample size and group comparison using online calculators. Examples of experimental studies from international peer-reviewed literature are also presented. This article provides general introduction to experimental studies and does not substitute specialized literature in clinical epidemiology.

Keywords: principles of research planning, experimental studies, statistical analysis, epidemiology, study design.

ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДАҒЫ КӨЛДЕНЕҢ ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫ ЗЕРТТЕУЛЕР

А. М. Гржибовский¹⁻⁴, С. В. Иванов⁵, М. А. Горбатова²

¹ Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;

² Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;

³ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;

⁴ Солтүстік - Шығыс Федералдық Университеті, Якутск қ., Ресей;

⁵ И. И. Мечников атынд. Солтүстік – Батыс мемлекеттік медициналық университеті, Санкт-Петербург қ., Ресей.

Осы жұмыста денсаулық сақтаудағы көлденең эксперименталды зерттеулерді жоспарлау, өткізу және статистикалық өңдеудің негізгі принциптері көрсетілген. Ері Info эпидемиологиялық мәліметтерді өңдеу үшін онлайн-калькуляторлар мен пакет көмегімен қауіп факторлары арасындағы байланысты таңдау және бағалау мөлшері есебінің практикалық мысалдары келтірілген. Авторлар әдебиеттегі көлденең эксперименталды зерттеулерді пайдаланудың практикалық мысалдарын, сол сияқты осы зерттеу түрлері қасиеттері мен жетіспеушіліктерін келтіреді. Осы мақала көлденең эксперименталды зерттеулер туралы жалпы мәліметтер беруге бейімделген, және клиникалық эпидемиология бойынша мамандандырылған әдебиетті оқуды ауыстырмайды.

Негізгі сөздер: зерттеулерді жоспарлау принциптері, эксперименталды зерттеулер, статистикалық өңдеу, эпидемиология, зерттеу дизайны.

Библиографическая ссылка:

Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. экспериментальные исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 5-17.

Grijbovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatoва M. A. Experimental studies in health sciences. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 5-17.

Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Денсаулық сақтаудағы көлденең эксперименталды зерттеулер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 5-17.

Целью настоящей статьи является формирование у начинающего исследователя ключевых представлений об экспериментальных исследованиях, области их применения в медицине, методологии проведения и корректном анализе полученных результатов.

Экспериментальные исследования в научной и врачебной практике

Экспериментальное исследование имеет много черт проспективного когортного исследования и относится к категории аналитических исследований [3, 11]. Различие заключается в том, что в экспериментальном исследовании исследователь не является пассивным наблюдателем, а сам активно распределяет воздействие изучаемого факторного признака между участниками исследования. Известно, что постановка эксперимента является оптимальным способом установления причинно-следственных связей, именно поэтому в экспериментальных исследованиях сам исследователь непосредственно определяет, кого и как подвергать изучаемому воздействию и проводит наблюдение от момента начала воздействия фактора до момента возникновения изучаемого исхода [11].

Основной целью экспериментальных исследований в научной и врачебной практике является доказательство гипотез,

количественная оценка эффективности различных средств лечения и методов профилактики [9]. Экспериментальные исследования могут выполняться как с участием человека, так и с использованием лабораторных животных (например, доклинические исследования лекарственных препаратов).

В зависимости от способа организации и методологии проведения выделяют различные типы экспериментальных исследований [2, 3, 9, 11].

Если изучаемая совокупность состоит из пациентов, имеющих определенное заболевание, а целью исследования является оценка эффективности новых лекарственных препаратов, схем и методов лечения, то такое экспериментальное исследование называется клиническим испытанием (clinical trial). Если же в исследование включаются лица, не имеющие изучаемого заболевания, а проводимое вмешательство направлено на профилактику развития данной болезни, такие исследования называют полевыми испытаниями (field trial) [9].

В зависимости от наличия или отсутствия контрольной группы выделяют контролируемые и неконтролируемые экспериментальные исследования. Неконтролируемые клинические исследования предполагают описание течения заболевания

в одной группе пациентов, которых подвергают изучаемому вмешательству (так называемые исследования по типу «до – после»). В данном случае предполагается, что любое благоприятное изменение, наблюдаемое после проведения лечения, обусловлено именно этим воздействием [9, 10, 11]. Контролируемые испытания (controlled trial) – клинические эксперименты, в которых результат вмешательства в основной группе сравнивается с результатом вмешательства в контрольной группе [2]. Наиболее эффективным типом контролируемых испытаний, имеющим наибольшую доказательную ценность, является рандомизированное контролируемое испытание (РКИ, randomized controlled trial) – методический стандарт оценки эффективности новых терапевтических средств [2, 3, 11].

Поскольку исследователь стремится получить наиболее точные и достоверные результаты исследования именно использование процедуры рандомизации, методы маскирования (о рандомизации и маскировании будет сказано ниже) и качественно сформированная контрольная группа способствуют тому, что результаты исследования не будут искажены субъективными факторами и систематической ошибкой. Обеспечение высокого качества проведения современных РКИ осуществляется путем неукоснительного соблюдения международных стандартов ICH

GCP (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека и к отчетам о проведении испытаний) [5].

При проведении экспериментальных исследований серьезное внимание уделяется этическим аспектам проводимого эксперимента. В основе этического анализа потенциального исследования лежит основной врачебный принцип – «не навреди». На уровне комитетов по этике происходит независимая оценка того, будет ли данное исследование оправдано с точки зрения потенциального вреда здоровью участников и пользы, которую принесет данная работа в будущем (например, открытие новых эффективных лекарственных препаратов и методов лечения, что благоприятно скажется на состоянии здоровья населения в перспективе).

В современной медицинской науке основная доля экспериментальных исследований (в основном – РКИ), проводится по инициативе крупных фармацевтических компаний, так как организация и проведение РКИ требует вложения колоссальных финансовых средств.

Методология проведения экспериментальных исследований

Дизайн классического контролируемого экспериментального исследования представлен на рисунке 1.

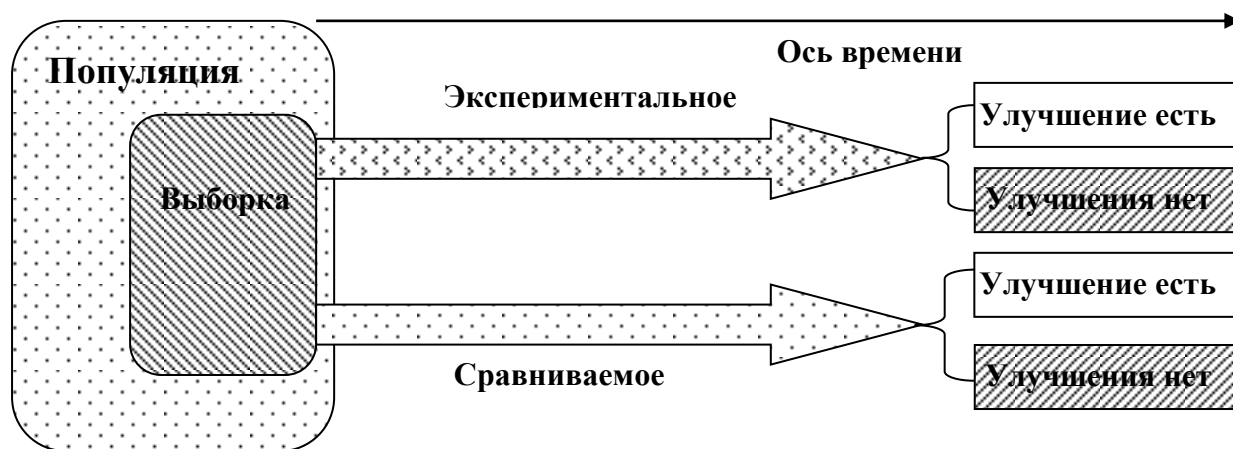


Рис. 1. Дизайн контролируемого экспериментального исследования.

В ходе экспериментального исследования изучаемая профилактическое или лечебное вмешательство назначается одной группе участников исследования (основная или опытная группа), в то время как другой группе данная мера не назначается (контрольная группа). После периода наблюдения проводится сравнение изучаемых показателей в основной и контрольной группах (оценка частоты определенных исходов, значения лабораторных параметров и проч.).

Таким образом, проведение экспериментального исследования состоит из следующих этапов [2, 9, 10, 11]:

1. Формирование из генеральной совокупности выборки пациентов, которые будут участвовать в исследовании.

2. Разделение выборки на основную и контрольную группы.

3. Воздействие на основную группу изучаемым фактором (например, лекарственный препарат, оперативное вмешательство и проч.).

4. Контрольное воздействие на контрольную группу.

5. Сравнение определенных показателей в основной и контрольной группе на момент окончания наблюдения (оценка эффективности экспериментального воздействия).

Рассмотрим методику проведения рандомизированного клинического испытания, так как именно оно является «золотым стандартом» экспериментальных исследований. Практически на всех этапах проведения исследования, выполняемые исследователем действия, направлены на максимальное снижение вероятности появления систематической ошибки (*bias, systematic error*), которая может исказить результаты проведенной работы.

Формирование выборки пациентов, участвующих в исследовании, должно проводиться через оценку соответствия потенциальных участников исследования установленным критериям включения и исключения. Использование данных строгих критериев позволяет сделать выборку пациентов максимально однородной, максимально уменьшив, таким образом, влияние потенциально вмешивающихся

факторов (нетипичное течение заболевания, наличие конкурирующей патологии и проч.), тем самым значительно повысив достоверность исследования. Но, к сожалению, сформировав максимально однородную выборку, исследователь должен достаточно осмотрительно переносить результаты исследования в обычную клиническую практику, в которой популяция пациентов гораздо более разнородна [11].

Разделение выборки пациентов на основную и контрольную группу должно проводиться таким образом, чтобы группы были сформированы случайно. Для этого предусмотрена процедура рандомизации – разделение пациентов на группы, при котором невозможно предсказать заранее, в какую из групп (основную или контрольную) попадет пациент. Самым примитивным методом рандомизации является подбрасывание монеты, при котором одна сторона монеты соответствует попаданию пациента в основную группу, а вторая – в контрольную. Часто встречающимся методом рандомизации является использование метода случайных чисел.

Воздействие исследуемого фактора на основную группу должно исключать субъективно обусловленное влияние исследователя на течение заболевания. Для этого применяются процедуры маскирования («ослепления») – сохранение в тайне информации о том, в основную или контрольную группу входит пациент, причем как от пациента, так и от самого исследователя, который назначает лечение, наблюдает пациентов и оценивает состояние их здоровья (так называемое, двойное маскирование). Исследование, в котором пациент и исследователь знают, в какую группу входит пациент, называется открытым (например, когда сравниваются различные виды оперативных вмешательств или лечебных воздействий, которые нельзя скрыть ни от врача, ни от пациента).

Принципиально важным моментом планирования экспериментального исследования является выбор воздействия, которое будет оказано на контрольную группу – определение того, с чем будет сравниваться эффект исследуемого метода воздействия.

Существуют различные варианты воздействия на контрольную группу (на примере изучения эффективности нового лекарственного препарата) [9, 11]:

1. Отсутствие какого-либо вмешательства: пациенты контрольной группы не получают лечения, а просто находятся под наблюдением исследователя. Данный вариант встречается редко и считается методологически некорректным и во многих случаях неэтичным.

2. Использование плацебо – лекарственной формы, не отличимой от исследуемого препарата по внешнему виду, цвету, форме, запаху и проч. Известно, что назначение плацебо *per se* может оказать благоприятный терапевтический эффект у трети пациентов (эффект плацебо связан с субъективными ожиданиями пациента и доказывает тесную связь психики и соматики). Данный эффект является настолько важным, что во многих РКИ именно плацебо выступает фактором воздействия на пациентов контрольной группы. Назначение плацебо позволяет проводить процедуру маскирования – пациент не знает, что он принимает – изучаемый препарат или плацебо. Однако, в случае изучения заболевания, которое требует лечения, назначение плацебо может быть признано нарушением этических принципов.

3. Обычное (стандартное) лечение. В этом случае пациенты контрольной группы получают стандартную терапию заболевания, а исследователь сравнивает эффект нового препарата с уже используемым в клинической практике лечением. Назначение стандартного лечения, как и назначение плацебо, также позволяет проводить процедуру маскирования.

После окончания периода наблюдения проводится сравнение основной и контрольной группы – оценка исходов. Исходы делятся на два типа, и исследователь должен четко понимать, какие исходы он будет учитывать:

– Суррогатные исходы (*surrogate outcomes*), которые имеют преимущественно биологический смысл и могут не отражать истинной динамики заболевания. К ним относятся данные биологических тестов, уровень холестерина крови, цифры артериального давления и др. Для оценки суррогатных исходов, как правило, используются количественные переменные (динамика уровня показателя в основной и контрольной группе).

– Истинные исходы (*true outcomes*) – исходы, имеющие клиническое значение (выздоровление, смерть, частота осложнений и др.). Для оценки истинных исходов, как правило, используются качественные (дихотомические) переменные.

При использовании для оценки эффективности лечения исключительно суррогатных исходов, исследователь должен крайне осторожно переносить результаты исследования в обычную клиническую деятельность, так как положительная и статистически значимая динамика лабораторных показателей не всегда позволяет говорить о реальном клиническом улучшении течения заболевания.

В целом, в случае учета истинных исходов, для оценки терапевтических эффектов новых видов лечения используются следующие показатели [11]:

1. Число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода (*number needed to treat – NNT*), которое рассчитывается по формуле:

$$NNT = \frac{1}{\text{частота исходов в контрольной группе} - \text{частота исходов в основной группе}}$$

2. Снижение относительного риска, которое рассчитывается по формуле:

$$\text{Снижение относительного риска} = \frac{\text{частота исходов в контрольной группе} - \text{частота исходов в основной группе}}{\text{Частота исходов в контрольной группе}}$$

3. Снижение абсолютного риска, которое рассчитывается по формуле:

$$\text{Снижение абсолютного риска} = \text{частота исходов в контрольной группе} - \text{частота исходов в основной группе}$$

Статистическая обработка результатов исследования проводится с использованием различных статистических критериев (критерий χ^2 Пирсона, критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни и др.), с которыми можно ознакомиться в специальной литературе по биомедицинской статистике [1, 4, 6, 7, 8, 12]. С наиболее популярными статистическими критериями для обработки данных биомедицинских исследований мы будем знакомить читателей журнала в течение всего 2016 года.

Историческим примером РКИ может служить одно из первых экспериментальных исследований, проведенное в США 1943 г. и связанное с появлением антибактериального препарата стрептомицина [19]. В течение последующих двух лет были проведены исследования на животных, которые продемонстрировали высокую активность препарата против микобактерий туберкулеза. И только в 1947-1948 гг. были проведены первые рандомизированные исследования на пациентах, причем рандомизация выполнялась с помощью таблиц случайных чисел, а в 1948 году были опубликованы первые результаты исследования. Именно поэтому многие ученые считают 1948 год годом рождения доказательной медицины.

Как и любое эпидемиологическое исследование, экспериментальные исследования имеют свои преимущества и недостатки, которые следует учитывать еще на этапе планирования эксперимента.

Преимущества экспериментальных исследований:

1. Являются оптимальным способом изучения причинно-следственной связи и эффективности лечения.
2. Вероятность систематических ошибок сведена к минимуму (за счет рандомизации и маскирования).
3. Исследователь может дозировать интенсивность воздействия изучаемого фактора.

Недостатки экспериментальных исследований:

1. Высокая стоимость и сложность организации и проведения исследования.
2. Большая длительность проведения исследований.
3. Результаты часто имеют низкую обобщаемость и не всегда применимы в обычной врачебной практике за счет смещения выборки пациентов вследствие строгих критериев включения и исключения.
4. Этические ограничения.

Алгоритм проведения и анализа результатов экспериментального исследования.

Для создания у начинающего исследователя представлений о непосредственном проведении данного вида исследований, рассмотрим два рабочих примера. В первом примере сравнение групп будет проводиться на основании качественной переменной (истинный исход), во втором примере – на основании количественной переменной (суррогатный исход). Различные типы переменных требуют различного подхода к расчету размера выборки и статистической обработке данных.

В качестве первого рабочего примера рассмотрим гипотетическое исследование, целью которого является оценка эффективности новой схемы химиотерапии. В данном примере оценка эффективности будет проводиться на основании определения качественного признака – частоты рецидивов заболевания в течение года после курса химиотерапии. Пациенты основной группы будут получать новую схему химиотерапии, пациенты группы сравнения – стандартную схему лечения.

На этапе планирования исследования необходимо рассчитать размер выборки пациентов. При этом расчет выборки должен быть основан не на эмпирических представлениях исследователя, а на использовании стандартных формул расчета [13, 16, 17]. В случае данного примера воспользуемся следующей формулой [14]:

$$n = C \times \frac{P_c \times (1 - P_c) + P_e \times (1 - P_e)}{(P_c - P_e)^2} + \frac{2}{|P_c - P_e|} + 2$$

В представленной формуле n – количество пациентов, которое требуется включить в каждую группу, P_c – частота (вероятность) наступления события в контрольной группе, P_e – частота (вероятность) наступления события в основной группе, $|P_c - P_e|$ – разность данных частот, которая в формуле всегда указывается с положительным знаком (модуль числа), C – коэффициент, который зависит от статистической мощности исследования и заданной величины альфа-ошибки. При стандартных для биомедицинских исследований мощности 80% и альфа-ошибки 5% значение данного коэффициента составляет 7,85.

$$n = 7,85 \times \frac{0,4 \times (1 - 0,4) + 0,2 \times (1 - 0,2)}{(0,4-0,2)^2} + \frac{2}{|0,4-0,2|} + 2 \approx 92$$

Таким образом, для того, чтобы обнаружить статистически значимое снижение вероятности рецидивирования заболевания (с 40% до 20%) при использовании новой схемы химиотерапии по сравнению со стандартной схемой лечения, в исследование требуется включить по 92 человека в каждую группу наблюдения, то есть размер выборки составит 184 человека. С учетом возможного выбывания пациентов из исследования

Допустим, из литературных данных известно, что частота рецидивов изучаемого заболевания в течение года после стандартной химиотерапии составляет 40% (0,4). Будем считать новую схему химиотерапии клинически эффективной, если частота рецидивов в течение года после лечения будет составлять 20% (0,2), то есть будет в 2 раза ниже, чем при использовании стандартной терапии.

Итак, согласно представленной формуле, количество пациентов в каждой из групп рассчитывается следующим образом:

(потеря связи с пациентом, отказ от наблюдения и лечения, смерть и другие причины) будет целесообразно увеличить выборку на 25% в каждой группе.

Результаты данного гипотетического исследования представлены в таблице 1 (исследование завершили 96 пациентов основной группы и 102 пациента контрольной группы).

Таблица 1.

Результаты исследования.

	Количество пациентов с рецидивами заболевания	Количество пациентов без рецидивов заболевания	Всего
Основная группа (новая схема химиотерапии)	21	75	96
Контрольная группа (стандартная схема химиотерапии)	39	63	102
Всего	60	138	198

Таким образом, частота рецидивов у пациентов основной группы составила 21 / 96 = 21%, у пациентов контрольной группы – 39 / 102 = 38%.

Для статистической обработки результатов исследования воспользуемся онлайн калькулятором, размещенным на сайте <http://www.socscistatistics.com/tests/chisquare/Default2.aspx>.

В данном калькуляторе в онлайн-таблицу необходимо впечатать названия групп (по столбцам) и исходов (по столбцам) и внести значения так же, как в таблице 2. Затем указывается стандартный уровень статистической значимости 0,05, после чего программа рассчитывает значение критерия χ^2 (рисунок 2).

	Рецидивы	Без рецидивов	Marginal Row Totals
Основная группа	21 (29.09) [2.25]	75 (66.91) [0.98]	96
Контрольная группа	39 (30.91) [2.12]	63 (71.09) [0.92]	102
Marginal Column Totals	60	138	198 (Grand Total)

The Chi-square statistic is 6.2674. The P value is 0.012298. This result is significant at $p < 0.05$.

Рис. 2. Расчет значения критерия χ^2 с помощью онлайн-калькулятора <http://www.socscistatistics.com/tests/chisquare/Default2.aspx>

Полученное в результате расчета значение критерия χ^2 составляет 6,27, уровень статистической значимости $p=0,012$ ($p<0,05$), то есть в результате анализа обнаружены статистически значимые различия между группами.

Таким образом, новая схема химиотерапии является более эффективной, чем стандартная схема лечения, так как при ее использовании частота рецидивов статистически значимо снизилась до 22% по сравнению с 38% рецидивирования после стандартной терапии.

Помимо частоты рецидивов у пациентов основной и контрольной групп можно рассчитать показатели эффективности лечения:

1. $NNT = 1 / (0,38 - 0,21) \approx 6$ пациентов. То есть для предотвращения одного рецидива заболевания потребуется провести у 6 пациентов курс химиотерапии с использованием новой схемы лечения.

2. Снижение относительного риска = $(0,38 - 0,21) / 0,38 \approx 0,45$ (45%). То есть риск развития рецидивов после курса химиотерапии по новой схеме на 45% ниже риска развития рецидивов при использовании стандартной химиотерапии.

3. Снижение абсолютного риска = $0,38 - 0,21 = 0,17$ (17%). То есть использование новой схемы химиотерапии позволит снизить абсолютный риск развития рецидивов на 17% (по сравнению со стандартной схемой лечения).

В качестве второго рабочего примера рассмотрим гипотетическое исследование, целью которого тоже является оценка эффективности новой схемы лечения, но критерием эффективности будет выступать количественный признак – длительность госпитализации. Разделение пациентов на

группы будет таким же, как и в предыдущем примере: пациенты основной группы будут получать новую схему терапии, пациенты группы сравнения – стандартную схему лечения.

Расчет размера выборки будет проводиться с использованием следующей формулы [20]:

$$n = 1 + 2 \times C \times \left(\frac{s}{d} \right)^2$$

В представленной формуле n – количество пациентов, которое требуется включить в каждую группу, C – коэффициент, который зависит от статистической мощности исследования и заданной величины статистической значимости (в случае стандартной мощности, равной 80%, и величины статистической значимости, равной 5%, $C = 7,85$), s – стандартное отклонение значения показателя, d – ожидаемое различие между значением показателя в основной и контрольной группе.

Допустим, из литературных данных известно, что стандартное отклонение длительности госпитализации при стандартной терапии составляет 4 дня, а клинически значимым эффектом будем считать уменьшение средней длительности госпитализации на 3 дня.

Итак, согласно данной формуле, количество пациентов в каждой из групп рассчитывается следующим образом:

$$n = 1 + 2 \times 7,85 \times \left(\frac{4}{3} \right)^2 \approx 29$$

Таким образом, в исследование требуется включить 58 человек (по 29 человек в каждую группу). С учетом возможного выбывания

пациентов из исследования целесообразно увеличить выборку на 25% в каждой группе.

Итак, исследование завершили 33 пациен-та основной группы и 31 пациент контрольной группы. Результаты исследования в виде вариационных рядов длительности госпитализации (в днях) представлены ниже:

1. Основная группа (n=33): 25, 20, 19, 20, 22, 24, 18, 20, 22, 18, 23, 20, 18, 22, 20, 23, 19, 21, 20, 22, 21, 20, 18, 21, 20, 19, 19, 21, 16, 17, 17, 21, 15.

2. Контрольная группа (n=31): 23, 22, 25, 23, 21, 20, 29, 20, 30, 19, 23, 21, 23, 26, 24, 19,

28, 21, 25, 21, 24, 27, 23, 26, 22, 27, 23, 24, 25, 22, 24.

Для статистической обработки результатов исследования воспользуемся онлайн-калькулятором для расчета критерия Стьюдента на сайте <http://www.socscistatistics.com/tests/studentttest/Default2.aspx>.

В данном калькуляторе в окна необходимо внести значения длительности госпитализации у пациентов основной группы («Group 1») и контрольной группы («Group 2»), указать уровень статистической значимости, равный 0,05, и двусторонний тип теста (рисунок 3).

Student T-Test Calculator for 2 Independent Means

The Calculator

Enter your sample values into the text boxes below, either one value per line or as a comma delimited list.

Population/Group 1	Population/Group 2
25	22
20	25
19	23
20	21
22	20
24	29
18	20
20	30
22	19
18	23
23	21
20	23
18	26
22	24
20	19
23	28
19	21
21	25
20	21
22	24
21	27

Significance Level:

- 0.01
- 0.05
- 0.10

One-tailed or two-tailed hypothesis?:

- One-tailed
- Two-tailed

The T-value is 5.575007. The P-Value is < 0.00001. The result is significant at p < 0.05.

Рис. 3. Расчет значения критерия Стьюдента с помощью онлайн-калькулятора <http://www.socscistatistics.com/tests/studentttest/Default2.aspx>.

Полученное в результате расчета значение критерия Стьюдента составляет 5,58, уровень статистической значимости $p < 0,00001$, то есть в результате анализа обнаружены статистически значимые различия между группами.

Далее следует рассчитать средние значения и стандартные отклонения длительности госпитализации для основной и контрольной группы (например, с помощью статистических формул программы MS Excel) и разницу средних значений. По результатам расчета средних значений и стандартных отклонений, средняя длительность госпитализации пациентов основной группы составила $20,0 \pm 2,2$ дня, а пациентов контрольной группы – $23,5 \pm 2,8$ дней, разница между средними значениями составила $23,5 - 20,0 = 3,5$ дней.

Таким образом, использование новой схемы терапии статистически значимо уменьшает продолжительность госпитализации пациентов в среднем на 3,5 дня.

Следует учесть, что в данном примере соблюдены условия использования критерия Стьюдента (нормальное распределение для обеих выборок и др.). Если данные условия не соблюдаются, для сравнения групп необходимо использовать непараметрические критерии, например, U-критерий Манна-Уитни.

Примеры экспериментальных исследований

Примером рандомизированного плацебо-контролируемого «двойного слепого» клинического испытания может служить работа, опубликованная в 2014 году в *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [21]. Целью исследования была оценка эффективности использования комбинированного пробиотического препарата у пациентов с синдромом раздраженной кишки. В исследование были включены 49 пациентов, из которых 25 пациентов составили основную группу и получали в течение 4 недель исследуемый препарат, а 24 пациента составили группу контроля и получали в течение 4 недель плацебо.

Вывод об эффективности исследуемого препарата был сделан на основании следующих исходов:

1. Основной исход (primary efficacy end-point): доля пациентов, у которых выраженность гастроинтестинальных жалоб значительно снизилась к моменту окончания лечения.

2. Вторичные исходы (secondary efficacy end-point): выраженность гастроинтестинальных жалоб (боль в животе, вздутие живота), частота стула, консистенция стула, а также нарушение состава фекальной микрофлоры (второстепенные исходы).

В результате исследования было установлено, что частота гастроинтестинальных жалоб значительно уменьшились у 68,0% пациентов основной группы, и только у 37,5% пациентов контрольной группы. Что касается вторичных исходов, то исследователи установили, что болевой синдром и вздутие живота уменьшились у пациентов основной группы и не изменились у пациентов контрольной группы на фоне улучшения состава микрофлоры кишечника у пациентов основной группы.

На основании результатов проведенной работы исследователи сделали вывод о том, что использование пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженной кишки является эффективным лечебным мероприятием.

Примером открытого рандомизированного контролируемого исследования может служить работа, опубликованная в 2008 г. в *Journal of the American Medical Association* [18]. Данное исследование было посвящено изучению влияния профилактического мероприятия – физической активности – на развитие когнитивных нарушений у пациентов в возрасте старше 50 лет. Критерием включения пациентов в исследования было наличие нарушений памяти легкой и средней степени тяжести, но не достигающее степени деменции.

В ходе исследования были обследованы 311 пациентов, из которых не соответствующими критерию включения оказались 89 пациентов, а 52 пациента по каким-либо причинам отказались от участия в исследовании. В результате оставшиеся 170 пациентов были рандомизированы, но из них только 138 завершили 18-месячный период наблюдения.

Пациенты основной группы занимались физическими упражнениями в течение 24 недель, а пациенты контрольной группы имели обычную повседневную активность.

Основным регистрируемым исходом служила динамика количества баллов по специализированной шкале для оценки выраженности когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (ADAS-Cog) через 18 месяцев от начала наблюдения. В результате исследования было установлено, что у пациентов основной группы показатели шкалы ADAS-Cog улучшились на 0,26 пунктов, а у пациентов контрольной группы ухудшились на 1,04 пункта. Таким образом, абсолютная разница между динамикой данного показателя в основной и контрольной группе составила 1,30 пунктов.

В результате проведенного исследования сделано заключение о том, что физическая активность оказывает умеренное благоприятное влияние на когнитивную функцию у пациентов с когнитивными нарушениями.

Примером масштабного клинического испытания может служить работа, опубликованная в 2014 году в журнале *Lancet* [15]. Данное исследование было посвящено оценке эффективности моноклонального антитела – антагониста рецепторов эндотелиального фактора роста (препарат «Ramucicimab») у пациентов с аденокарциномой желудка, получавших курс химиотерапии (исследование «REGARD»). Исследование было рандомизированным, двойным слепым и плацебо-контролируемым. Исходом считалась общая продолжительность жизни пациентов.

Данное исследование является международным мультицентровым, так как оно выполнялось с участием пациентов из 29 стран (355 пациентов завершили участие в исследовании). Создание большого количества исследовательских центров оказывается необходимым в случае использования жестких критериев включения и исключения или для изучения редких заболеваний, так как только большое количество центров в разных странах позволит включить в исследование необходимую выборку пациентов в прогнозируемый срок.

В результате исследования было установлено, что средняя продолжительность жизни пациентов основной группы составила 5,2 месяца, а пациентов контрольной группы – 3,8 месяца ($p=0,047$).

В последнем примере представлено типичное исследование эффективности нового лекарственного препарата, проводимое с участием врачей и пациентов разных стран.

Мы предлагаем читателям ознакомиться с тремя вышеупомянутыми примерами [15,18,21] самостоятельно в оригинале для более четкого понимания сути экспериментальных исследований с изучением признаков различных типов в качестве исходов и применения различных методов статистической обработки данных.

В последующих выпусках журнала мы познакомим читателей с основными статистическими методами обработки данных биомедицинских исследований. Авторы будут рады комментариям читателей и постараются ответить на все присланные вопросы.

Литература:

1. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс. М. : Практическая медицина, 2007. 287 с.
2. Власов В. В. Эпидемиология : учебное пособие для вузов. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. 448 с.
3. Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Часть 3 // Укр. мед. часопис. 2008. №2. С. 150-160.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. : Практика, 1998. 459 с.
5. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP). М., 2005. 38 с.
6. Гржибовский А. М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека, 2008. №11. С. 48–57.
7. Гржибовский А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека, 2008. №6. С. 58-68.
8. Доннели-мл. Р. А. Статистика. М. : Астрель : АСТ, 2007. 367 с.
9. Зуева Л. П., Яфаев Р. Х. Эпидемиология : учебник. СПб : ООО «Издательство Фолиант», 2008. 752 с.

10. Филиппенко Н. Г. Методические основы проведения клинических исследований и статистической обработки полученных данных: методические рекомендации для аспирантов и соискателей медицинских вузов / Н.Г. Филиппенко, С.В. Поветкин. Курск. : Издательство КГМУ, 2010. 26 с.

11. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. М. : Медиа Сфера, 1998. 352 с.

12. Cleopas T. J. et al. Statistics Applied to Clinical Trials. 4th ed. Springer, 2009.

13. Dell R. B., Holleran S., Ramakrishnan R. Sample size determination // ILAR journal. 2002. 43. P. 207-2013.

14. Fleiss J. L. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd ed. New York: Wiley, 1981.

15. Fuchs C. S., Tomasek J., Yong. C. J. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2014. Vol. 383. P 31-39.

16. Hayashi C, Komazawa T., Hayashi F. A new statistical method to estimate the size of animal population // Ann. Inst. Statist. Math. 1979. Vol. 31. P. 325-348.

17. Kilkeny C., Parsons N., Kadyszewski E. et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals // PLoS ONE. 2009. Vol. 4. P. 1-11.

18. Lautenschlager N.T., Cox K.L., Flicker L. et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease - a randomized trial // JAMA. 2008. Vol. 9. P. 1027-1-37.

19. Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation // Br. Med. J. 1948. Vol. 2. P.769–782

20. Snedecor G. W., Cochran W. G. Statistical Methods. 8th ed. Ames : Iowa State Press. 1989.

21. Yoon J. S., Sohn W., Lee O. Y. et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 1. P. 52-59.

References:

1. Banerjee A. Meditsinskaya statistika ponyatnyim yazyikom: vvodnyiy kurs. [Introduction to medical statistics]. M. : Prakticheskaya meditsina, 2007. P. 287. [in Russian]

2. Vlasov V. V. Epidemiologiya : uchebnoe posobie dlya vuzov. [Epidemiology: the textbook] M. : GEOTAR-Media, 2004. P. 448. [in Russian]

3. Vorob'ev K. P. Format sovremennoy zhurnalnoy publikatsii po rezul'tatam klinicheskogo issledovaniya. Chast 3. [The modern format of journal publications on the results of clinical studies. Part 3]. Ukr. med. Chasopis [Ukrainian medical journal]. 2008. 2. PP. 150-160. [in Russian]

4. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [The biomedical statistics]. M. : Praktika, 1998. PP. 459. [in Russian]

5. GOST R 52379-2005. Nadlezhchaya klinicheskaya praktika. [Good Clinical Practice (GCP)] M., 2005. P. 38. [in Russian]

6. Grijbovski A. M. Выбор статистического критерия для проверки гипотез [Choosing a statistical test for hypothesis testing]. Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. 2008. 11. PP. 48–57. [in Russian]

7. Grijbovski A. M. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) [Analysis of nominal data (independent samples)]. Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. 2008. 6. PP. 58-68. [in Russian]

8. Donneli-m. R.A. Statistika. M. : Astrel : AST, 2007. P. 367. [in Russian]

9. Zueva L.P, Yafaev R.H. Epidemiologiya : uchebnyy [Epidemiology: the textbook]. SPb : OOO «Izdatelstvo Foliant», 2008. P. 752. [in Russian]

10. Filippenko N.G. Metodicheskie osnovy provedeniya klinicheskikh issledovaniy i statisticheskoi obrabotki poluchennykh dannykh: metodicheskie rekomendatsii dlya aspirantov i soiskatelei meditsinskikh vuzov [Basics of clinical trials and statistical analysis] / N.G. Filippenko, S.V. Povetkin. Kursk. : Izdatelstvo KGMU, 2010. P. 26. [in Russian].

11. Fletcher R. et al. Klinicheskaya ehpidemiologiya. Osnovy dokazatel'noj mediciny [Clinical epidemiology. Basics of the evidence-based medicine]. M. : Media Sphere, 1998. 352 p. [in Russian].

12. Cleopas T. J. et al. Statistics Applied to Clinical Trials. 4th ed. Springer, 2009.
13. Dell R. B., Holleran S., Ramakrishnan R. Sample size determination // ILAR journal. 2002. 43. P. 207-2013.
14. Fleiss J. L. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd ed. New York: Wiley, 1981.
15. Fuchs C. S., Tomasek J., Yong C. J. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2014. Vol. 383. P 31-39.
16. Hayashi C., Komazawa T., Hayashi F. A new statistical method to estimate the size of animal population // Ann. Inst. Statist. Math. 1979. Vol. 31. P. 325-348.
17. Kilkenny C., Parsons N., Kadyszewski E. et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals // PLoS ONE. 2009. Vol. 4. P. 1-11.
18. Lautenschlager N. T., Cox K. L., Flicker L. et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease - a randomized trial // JAMA. 2008. Vol. 9. P. 1027-1-37.
19. Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation // Br. Med. J. 1948. Vol. 2. P.769–782.
20. Snedecor G. W., Cochran W. G. Statistical Methods. 8th ed. Ames : Iowa State Press. 1989.
21. Yoon J. S., Sohn W., Lee O. Y. et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 1. P. 52-59.

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения, Старший советник Национального Института Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия; Директор Архангельской международной школы общественного здоровья, г. Архангельск, Россия; Профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения медицинского института Северо-Восточного Федерального Университета, г. Якутск, Россия; Профессор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан.

Почтовый адрес: INFA, Nasjonaltfolkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

E-mail: Andrej.Grijbovski@gmail.com

Телефон: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан)