

КАК ОПИСЫВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С.А. Шальнова^{1*}, А.Д. Деев²

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс

121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

Как описывать результаты наблюдательных эпидемиологических исследований

С.А. Шальнова^{1*}, А.Д. Деев²

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздора. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

Освещены принципы и основы правильного представления результатов наблюдательных эпидемиологических исследований. Детально разъясняются принципы публикации наблюдательных исследований, разработанные группой экспертов-эпидемиологов (STROBE statement).

Ключевые слова: наблюдательное исследование, принципы публикации.

РФК 2011;7(2):133–136

How to describe the results of observational epidemiological studies

S.A. Shal'nova^{1*}, A.D. Deev²

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretiya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Principles and fundamentals of proper presentation of observational epidemiological study results are focused. Principles of observational study publication developed by expert epidemiologists (STROBE statement) are explained in detail.

Key words: observational study, principles of publication.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(2):133–136

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): svetlanashalnova@yandex.ru

В зависимости от подхода к изучению взаимосвязей между признаками выделяют два вида клинических исследований — наблюдательные и экспериментальные. В наблюдательных исследованиях изучается естественное течение процесса, и характеристика или изменения признака изучаются в зависимости от изменений или характеристик другого. В экспериментальных исследованиях исследователь активно вмешивается, изменяет признак и наблюдает, как изменяется другой вследствие этого вмешательства. При этом исследователь пытается как можно сильнее предотвратить влияние других признаков, которые могут повлиять на исходы. Примером такого вида исследований являются клинические исследования по изучению методов лечения и профилактики.

В научной медицинской литературе публикуется весьма значительное число статей, в которых приводятся или обсуждаются результаты наблюдательных клинических исследований. Наиболее существенные признаки такого рода исследований изложены в справочниках, учебниках и некоторых публикациях по доказательной медицине [1–3]. В частности, в работе Fletcher R. et al. [1] хорошо сформулирована главная цель клинической эпидемиологии — внедрять методы клинического наблюдения и анализа данных, которые обеспечивают при-

нятие правильных решений, иначе говоря, получить ответы на клинические вопросы. В зависимости от того, на какой вопрос автор хочет получить ответ, он выбирает тип исследования (дизайн). Таких общих вопросов сравнительно немного. Это те вопросы, которые чаще всего обсуждают между собой врачи и пациенты. Прежде всего — здоров или болен пациент? Насколько точны методы диагностики для постановки диагноза за заболевания? Как часто встречается заболевание (частота, распространенность)? Какие факторы увеличивают риск осложнений заболевания? Каковы последствия болезни — иными словами, каков прогноз заболевания? Как и чем лечить больного и насколько изменится течение заболевания при лечении? Можно ли предупредить болезнь? Улучшается ли течение заболевания при раннем распознавании и лечении? Почему возникает заболевание (причина)? И, наконец, сколько это будет стоить?

Таблица 1. Типы исследований в зависимости от клинического вопроса

Вопрос	Тип исследования
Диагностика	Одномоментное
Распространенность	Одномоментное
Риск	Когортное, проспективное
Прогноз	Когортное проспективное
Лечение	Рандомизированное испытание
Профилактика	Рандомизированное испытание
Причина	Когортное, случай-контроль

Сведения об авторах:

Шальнова Светлана Анатольевна — д.м.н., профессор, руководитель отдела планирования и координации научных исследований РКНПК

Деев Александр Дмитриевич — к.ф.-м.н., заведующий лабораторией биостатистики ГНИЦ ПМ

В табл. 1 приводятся типы исследований, которые позволяют ответить на эти вопросы.

К сожалению, авторы работ, представляющие результаты эпидемиологических исследований, не всегда правильно используют данные, полученные в исследованиях. В 2008 году были опубликованы принципы, разработанные группой экспертов-эпидемиологов, которые рекомендуют использовать для улучшения публикаций эпидемиологических наблюдательных исследований: «The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies [4]. Ключевым элементом этого документа является проверочный лист пунктов, которые следует указать при публикации наблюдательных исследований (табл. 2).

На наш взгляд, необходимо прокомментировать этот проверочный лист.

Прежде всего, дизайн исследования. Необходимо представить ключевые элементы дизайна исследования в самом начале рукописи. Иными словами, указать, является ли исследование одномоментным, проспективным когортным или ретроспективным (описательным или случай/контроль). Автор должен помнить, что именно дизайн исследования является ключевым для выводов. Скажем, нельзя ожидать оценки риска и прогноза в одномоментном исследовании или описывать распространенность показателя в исследовании случай-контроль.

Весьма существенным является вопрос сбора данных — где, когда, за какой период собирались данные. В частности, трудно назвать одномоментным исследование, данные которого собирались в течение трех и более лет, поскольку за длительный период могут произойти события, которые повлияют на факторы, являющиеся предметом изучения. Например, если мы изучаем распространенность курения в период, когда произошло изменение законов, касающихся запрета на курение, тогда в начале исследования мы собирали данные до введения закона, а заканчивали сбор после, то, очевидно, можно ожидать смещения результатов оценки распространенности курения. Гораздо правильнее собрать данные за как можно более короткое время и сравнить с теми, которые будут получены в другом исследовании, проведенном после тех или иных событий. Примером может служить международный проект MONICA, дизайн которого построен на трех последовательно проведенных одномоментных исследованиях, при этом использовался подход формирования и обследования новых выборок (срезов) для мониторингового населения [5].

Переходя к разделу 6, который посвящен описанию участников исследования, следует отметить, что он очень подробно подсказывает, как нужно описывать группы участников исследования. Всегда важно обра-

щать внимание на количественный состав групп, чтобы можно было оценить надежность выводов.

Особо необходимо отметить разделы 9 и 10. В наших публикациях практически отсутствуют описания способов борьбы с потенциальными ошибками/смещениями и способ оценки размера выборки. Вместе с тем, в лучших отечественных эпидемиологических исследованиях всегда указывались способы борьбы со смещениями. Например, оценка электрокардиограмм (ЭКГ) проводилась с помощью Миннесотского кода двумя независимыми специалистами с привлечением третьего; в случае несогласия мнение последнего являлось последним [6, 7]. В советско-американском исследовании липидных клиник принимали участие два советских центра — Москва и Ленинград. В каждом центре были свои специалисты по кодированию ЭКГ. По одному врачу из каждого центра были супервайзерами по кодированию ЭКГ в Ленинграде и Москве, соответственно. Но для совместного анализа данных были проведены перекрестный независимый анализ ЭКГ и согласование расхождений [8]. Другой пример: каждый интервьюер-участник эпидемиологической программы по изучению показателей здоровья и питания населения в период реформ в Российском проспективном мониторирующем исследовании (Russian Longitudinal Monitoring Survey) прошел тренировку по специальной методике с тем, чтобы все исследователи одинаково измеряли антропометрические показатели, артериальное давление, заполняли вопросник Роуза на стенокардию напряжения и применяли методику оценки питания методом 24-часового (суточного) воспроизведения.

Достаточно слабо описывается статистический анализ данных. Однако чаще всего это связано с недостаточной профессиональной статистической обработкой материала. Желательно присутствие в коллективе авторов специалиста по статистическому анализу.

Раздел 13 очень важен для понимания надежности данных и возможных смещений. В то же время, в отечественных исследованиях часто пренебрегают этим разделом. Обычно исследователь не указывает, сколько участников было включено исходно и какой процент (доля) обследуемых выбыла из исследования и по какой причине. Вместе с тем, надо помнить, что потери при оценке жизненного статуса в проспективном исследовании должны быть минимизированы (не должны превышать 5% от исходного числа участников, включенных в когорту). Например, если мы наблюдаем когорту 1000 пациентов в течение ряда лет с целью оценки влияния курения на смертность, то к концу исследования в когорте оказалось 400 человек с неизвестным статусом. Поскольку экстремальные предположения таковы, что они все умерли или все живы, то оценка прогностического влияния курения будет совершенно разной в этих случаях.

Таблица 2. Проверочный лист пунктов, которые следует указать при публикации наблюдательных исследований (по STROBE statement [4], перевод И.П. Колоса)

Пункт	Номер	Рекомендации
Название и абстракт	1	(а) В названии и абстракте рукописи укажите дизайн исследования в наиболее часто употребляемых терминах (б) В абстракте должна быть указана взвешенная и продуманная информация о том, что было сделано и что обнаружено
Введение		
Актуальность/обоснование	2	Необходимо объяснить научную новизну и обоснование исследования
Цели	3	Перечислить цели, включая рабочие гипотезы исследования
Методы		
Дизайн исследования	4	Представить ключевые элементы дизайна исследования в самом начале рукописи
Условия выполнения работы	5	Описать условия, место и сроки проведения, включая информацию о порядке набора, вмешательства, последующего наблюдения и сбора данных
Участники исследования	6	(а) Когортное исследование – представить критерии включения, способы и методы включения участников. Описать методы последующего наблюдения Исследование случай-контроль – описать критерии включения, способы и методы включения участников в основную (случай) и контрольную группы. Представить обоснование для распределения участников в основную и контрольную группы Перекрестное исследование – представить критерии включения, способы и методы включения участников (б) Когортное исследование – для парных исследований представить критерии сопоставления и число подверженных и не подверженных отбору участников Исследование случай-контроль – для парных исследований представить критерии сопоставления и число участников в группе контроля
Переменные	7	Необходимо дать четкое определение всех исходов (конечных точек), критериев вмешательства, предикторов, потенциальных предрасполагающих факторов и факторов, влияющих на результат вмешательства. Следует привести диагностические критерии, если это необходимо
Источники данных/инструментальные методы исследования	8*	Необходимо представить источники данных и особенности методов исследования для каждого из изучаемых признаков. Дать описание сопоставимости методов оценки при наличии более одной группы
Ошибки смещения/отклонения	9	Описать любые способы борьбы с источниками потенциальных отклонений/ошибок
Размер выборки	10	Описать способ оценки размера выборки
Количественные переменные проводилась группировка	11	Объяснить, как анализировались количественные переменные. Если возможно, объяснить, каким образом
Статистические методы	12	(а) Описать все статистические методы, включая методы контроля зависимости переменных (б) Описать любые методы подгруппового анализа и межгруппового взаимодействия (в) Описать методы цензурирования выборки (в частности, методы анализа пропущенных данных) (г) Когортное исследование – если возможно, опишите, как учитывались пациенты, с которыми был утрачен контакт Исследование случай-контроль – если возможно, опишите, как проводилось сопоставление основной группы и группы контроля Перекрестное исследование – если возможно, опишите аналитические методы, которые принимались во внимание при применении стратегии выборки (д) Опишите любой анализ на чувствительность
Результаты		
Участники	13*	(а) Укажите число участников на каждой стадии исследования, т.е. число потенциально соответствующих критериям включения, подходящих для включения, включенных, закончивших исследование и включенных в анализ (б) Дайте объяснение случаям выбывания из исследования на каждой его фазе (в) Продумайте необходимость использования схемы исследования (flow diagram)
Описательные данные	14*	(а) Необходимо представить характеристики участников исследования (демографические, клинические, социальные), информацию по факторам влияния и потенциальных факторов вмешательства (б) Указать число участников с недостающими данными для каждой из интересующих переменных (в) Когортное исследование – указать период наблюдения (общий и средний)

Пункт	Номер	Рекомендации
Конечные точки	15*	Когортное исследование – указать число конечных точек или суммарное число измерений в течение всего времени наблюдения Исследование случай-контроль – указать число каждой категории воздействия или суммарный эффект воздействия Перекрестное исследование – указать число конечных точек или суммарное число измерений
Главные результаты	16	(а) Представить нескорректированные (unadjusted) оценки и, если возможно, скорректированные (учтенные) оценки и их точность (95% доверительный интервал). Необходимо ясно отметить, какие из переменных и почему учитывались при анализе (б) Представить границы категорий при анализе непрерывных данных (в) Если это уместно, представьте данные в виде не относительного, а абсолютного риска
Дополнительный анализ	17	Опишите другие виды анализа – анализ подгрупп и на зависимость, анализ чувствительности
Обсуждение		
Ключевые результаты	18	Суммируйте ключевые результаты исследования в соответствии с рабочими гипотезами работы
Ограничения	19	Обсудите ограничения исследования, принимая во внимание источники потенциальных отклонений (bias) и неточностей. Обсудите как направление, так и величину любых потенциальных отклонений
Интерпретация	20	Дайте осторожную оценку результатов исследования, принимая во внимание рабочие гипотезы, ограничения, множественный анализ, результаты похожих исследований и другие источники информации
Экстраполирование данных	21	Обсудите способность к экстраполированию (внешнюю валидность) исследования
Дополнительная информация		
Источники финансирования	22	Укажите источники финансирования и их влияние на результаты представленного исследования
* Представить информацию отдельно для основной и контрольной групп в исследованиях типа случай-контроль и, если возможно, в когортных и перекрестных исследованиях		

Очень важно указать число случаев (конечных точек) и за какой период времени они были собраны. В частности, в нашей стране весьма высокие показатели смертности, поэтому при относительно не очень больших когортах для набора определенного количества конечных точек время проспективного наблюдения будет короче, чем для соответствующей по численности когорты в странах Западной Европы.

С сожалением следует констатировать, что в большом числе публикаций совершенно отсутствуют скорректированные данные (данные с поправкой на уже известные прогностически важные показатели). Иными словами, не учитываются переменные, которые заведомо влияют на изучаемые показатели. Например, стандартизованный по возрасту и полу уровень интерлейкина-6 >4 пг/мл ассоциируется с повышенным риском смертности от всех причин среди москвичей старше 55 лет (относительный риск (ОР)=1,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–3,1). После дополнительной коррек-

ции на основные факторы риска ОР составил 1,5 (95% ДИ 0,9–2,4), то есть статистически незначимым.

Хотелось бы остановиться на 19 и 21 разделах принципов публикации материалов. Лишь в последние годы в редких публикациях авторы приводят ограничения полученных данных. Между тем, наличие этого раздела, во-первых, поможет читателю правильно разобраться в результатах публикуемых исследований, во-вторых, свидетельствует о профессионализме автора.

Заключение

В заключение хотелось бы выразить надежду, что принципы изложения результатов наблюдательных исследований (проверочный лист) будут настольным документом для авторов нашего и других отечественных научных журналов, будут использованы рецензентами при отборе присланных статей для публикации и помогут читателям критически оценивать публикуемые статьи.

Литература

- Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. Clinical Epidemiology. The Essentials. 3rd ed. Baltimore, MD.: Williams and Wilkins, 1996.
- Shalnova S.A. Observational trails in lipidology. Rational Pharmacother Card 2009;2:75-78. Russian (Шальнова С.А. Наблюдательные исследования в липидологии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009; 2: 75-78).
- Oganov R.G., editor. Evidence-based medicine. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media;2010. Russian (Оганов Р.Г., редактор. Основы доказательной медицины. Учебное пособие. М.: ГЕОТАР-Медиа;2010).
- Von Elm E., Altman D.G., Egger M. et al. for the STROBE Initiative The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiology 2008; 61: 344-349
- WHO MONICA Project. MONICA Manual. (1998–1999). Available on: <http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/index.htm>

- Chazova L.V., Glazunov I.S., Oleynikov SP, Shishkova A.M. Multifactorial prevention of coronary heart disease (guidance on the conduct of scientific research). Moscow; 1983. Russian (Чазова Л.В., Глазунов И.С., Олейников С.П., Шишкова А.М. Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца (методические указания по проведению научного исследования). М.; 1983).
- Shkhvatsabay I.K., Metelitsa V.I., Anders G., Betig Z., editors. Epidemiology of cardiovascular disease. Moscow: Meditsina; 1977. Russian (Шхвацабай И.К., Метелица В.И., Андерс Г., Бетиг З., редакторы. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Медицина; 1977).
- Klimov A.N., editor. Epidemiology and risk factors for coronary heart disease. Leningrad: Meditsina; 1989. Russian (Климов А.Н., редактор. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца. Ленинград: Медицина; 1989).

Поступила 27.03.2011

Принята в печать 28.03.2011