

Глава IV

МЕТОДОЛОГИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ. БИМЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

Плохая наука остается плохой,
несмотря ни на важную
для практики тему, ни на
«статистически значимые»
результаты.

*Т. Гринхальх.
Основы доказательной
медицины (2009)*

Диссертационные исследования по медицине в подавляющем большинстве являются эмпирическими, содержат наблюдения, измерения, сравнения, эксперименты, т.е. носят прикладной характер. Реже в фундаментальных медико-биологических исследованиях используют такие теоретические методы, как абстрагирование и моделирование.

В основу научного метода как способа приобретения новых знаний входят:

- 1) наблюдение фактов, качественное и количественное их описание;
- 2) систематизация полученных данных;
- 3) выявление первостепенно значимого и второстепенных фактов;
- 4) обобщение и объяснение фактов.

Первые три составляющих представляют собой в основном анализ, четвертая — синтез (хотя элементы синтеза присутствуют и в первых трех этапах).

Поясним некоторые понятия в методологии исследований.

Анализ — метод научного исследования путем разложения предмета исследования на составные части. Например, определение эффективности комплексной диагностики какой-либо патологии путем изучения диагностической ценности отдельных методов (рентгенологический, ультразвуковой, компьютерно-томографический).

Синтез — соединение результатов изучения отдельных методов и окончательное заключение об алгоритме применения методов (о месте каждого метода в комплексной диагностике этой патологии).

В практике используют две методологии синтеза полученных фактов: путем **индукции**, т.е. обобщения на основе типичных случаев; и путем **дедукции** — умозаключений, в которых конкретный вывод строится на основании знаний общих закономерностей. Например, наличие знаний о развитии заболевания и выявление связанных с этим заболеванием повышением неких лабораторных показателей дают возможность предложить эти показатели для ранней диагностики заболевания. Простейший дедуктивный метод в практической хирургии можно найти в записях любой истории болезни.

Острый аппендицит подлежит немедленному хирургическому лечению. У данного пациента клиническая картина острого аппендицита, следовательно, ему показана немедленная операция.

Такой метод логического мышления называется силлогизмом. Впрочем, в диссертационных работах он используется редко. Важно понимать, что методы исследования и методология научного анализа должны быть адекватны цели научной работы. В связи с этим S. Lock, редактор Британского медицинского журнала, признавался (1977), что иногда приходится «отвергать исследования, основанные на хорошей идее, но безнадежно испорченные плохой методологией».

Направление научных исследований по медицине может быть клиническим, клинико-экспериментальным и чисто экспериментальным. В последнем случае искусственно воспроизводится определенный физиологический или патологический процесс. При этом выбирается такая модель, при которой создаются условия, с одной стороны, имитирующие этот процесс, а с другой — изолирующие его от сопутствующих влияний. Примером могут служить классические модели изучения процессов пищеварения с наложением желудочных и кишечных фистул у собак.

Клинические диссертационные работы методологически можно разделить на два вида.

Первый вид диссертации представляет собой **качественное исследование** — анализ и синтез накопленных фактов, касающихся недостаточно изученной патологии, неизвестных ранее методов лечения, методов диагностики (разработки семиотики).

Эта работа завершается созданием научной концепции, имеющей определенное значение для практического здравоохранения. Применение качественной методологии целесообразно в тех случаях,

когда целью работы являются исследование, интерпретация и глубокое понимание малоизвестного патологического состояния (заболевания, вида повреждений). Примером могут служить обобщающие знания о спонтанной эмфиземе средостения, редких видах сочетанных ранений шеи и груди, разработка показаний к применению экстракорпоральной мембранной оксигенации при пневмонии, применение искусственного желудочка сердца при кардиомиопатии. Такие диссертационные работы, имеющие большое значение для медицинской науки и здравоохранения в целом, не могут иметь групп сравнения с применением сложной математической (статистической) обработки данных. В них доказательной базой служит анализ результатов диагностики и лечения большого числа пациентов с клиническими примерами и расшифровкой оригинального иллюстративного материала.

Второй вид диссертации — это **количественное исследование**, которое заключается в совершенствовании известных методов диагностики, лечения и профилактики какого-либо заболевания или осложнения, сравнения эффективности, частоты побочных осложнений, вопросов эпидемиологии и прогнозирования при применении разных медикаментов. Для доказательности факта улучшения результатов используют сравнительную количественную оценку одних и тех же показателей в группах пациентов.

При научных исследованиях такого типа используют два метода.

Первый метод **рандомизированного контролируемого исследования** заключается в том, что пациентов (с их информированного и добровольного согласия) распределяют произвольно. Одни пациенты случайно попадают в группу, подвергающуюся новому (усовершенствованному) методу диагностики и лечения, другие — в группу с известным методом диагностики или лечения. При изучении эффективности и определения побочных явлений нового медикамента в этой второй группе вместо действующего вещества пациенты получают нейтральное вещество, внешне похожее на исследуемый препарат (плацебо).

Интересно отметить, что термин «плацебо» появился в медицине в начале XIX в. и означал «любое лекарство, подобранное для удовлетворения больного, нежели для его пользы». А само слово еще в средние века выдернуто из контекста псалма: «*Placebo Domino in Regione Vivorum*», что означает «Обрадую Господа в стране живых».

При проведении такого исследования требуется получить добровольное информированное согласие пациента. Образец такого документа, оставляемого в истории болезни или протоколе исследования, приведен ниже. Однако использование в качестве контроля плацебо не всегда возможно как с этической, так и с юридической точки зрения.

Например, этот метод нельзя применять при тяжелых заболеваниях и их осложнениях, так как врач обязан в таких случаях приложить максимальные усилия для выведения пациента из тяжелого состояния.

Количественное исследование с определением эффективности какого-либо медикамента, помимо согласия пациента, требует оценки локального (при данном учреждении) общественного комитета по био-медицинской этике. Образец заявления соискателя и перечень необходимых документов приведен ниже.

Этические и организационные аспекты проведения клинических исследований лекарственных препаратов являются содержанием диссертационных работ по специальности 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология». Исследования фармакологических побочных эффектов антибиотиков и химиотерапевтических препаратов в эксперименте и клинической практике относятся к специальности 14.03.07 «Химиотерапия и антибиотики».

Случайное распределение пациентов по группам обеспечивается с помощью различных методик (слепое рандомизированное исследование). Метод претендует на абсолютную объективность полученных результатов. К нему прибегают из-за известного недоверия к результатам исследования со стороны спонсирующих фармацевтических компаний. Однако, с другой стороны, при этом нельзя исключить и определенное давление на результаты исследования со стороны тех же компаний.

Второй метод заключается в сравнении результатов в двух группах — в группе исследования (опытной) и группе сравнения (контрольной). Пациентов при этом распределяют не случайно. Важным элементом этой методологии является определение критериев включения и исключения пациентов из исследования, что должно обеспечить **однородность факторов**, влияющих на результат исследования.

Объективные данные могут быть получены только при условии, что пациенты сравниваемых групп идентичны по основным показателям (полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, давности и распространенности патологического процесса, характеристикам предшествующего лечения и даже по разным условиям проживания на территории нашей обширной Родины).

Этот метод не рекомендуется использовать при метаанализе, т.е. обобщении количественных данных двух исследований и более, в том числе выполненных в разных учреждениях. Ясно, что достичь идентичности сравниваемых групп при этом чрезвычайно сложно.

Образец бланка информированного согласия пациента

Ф.И.О. исследователя:

Адрес и телефон исследователя:

Эта информация может содержать слова и медицинские термины, которые будут вам непонятны. Пожалуйста, попросите врача объяснить вам все, что вы не смогли понять.

Цель исследования (описывают цели, задачи, материалы и методы исследования). Обязательно указывают, что исследование одобрено локальным или Национальным комитетом по этике.

Риск, связанный с участием в исследовании (описывают возможные нежелательные реакции от применяемых процедур, возможный дискомфорт при проведении диагностических и лечебных процедур и другие неблагоприятные воздействия, которые могут возникнуть в ходе исследования).

Преимущества участия в исследовании (описывают предполагаемое положительное влияние на здоровье лечебного препарата, процедуры, объем врачебной и диагностической помощи).

Конфиденциальность участия в исследовании и доступ к медицинской документации (описывают условия конфиденциальности и условия доступа к медицинской документации).

Соответствие законодательству (перечисляют нормативно-правовые акты, в соответствии с которыми проводится данное исследование).

Права участника исследования на информацию (доводят до исследуемого список лиц, от которых он может получить информацию о своем правовом статусе).

Добровольность участия и право на прекращение участия в исследовании (сообщают о добровольности участия и возможности выхода из исследования без указания причин, а также о том, что отказ от участия в исследовании не повлечет за собой каких-либо санкций или потерь преимуществ, которые участник имел бы в другом случае).

Дата _____

Подписи: _____ (участник)
_____ (исследователь)

Образец заявления исследователя в комитет по биомедицинской этике

Председателю комитета по этике _____ от _____ (фамилия, имя, отчество)
Заявление
Прошу провести этическую экспертизу планируемого исследования « _____ _____ », (название исследования) которое должно быть выполнено в рамках диссертационной работы. Срок исследования _____.
Приложения: 1. Аннотация (подписанная исполнителем и научным руководителем работы). 2. Перечень критериев включения, невключения и исключения добровольцев (пациентов) в исследование. 3. План (схема) исследования. 4. Основные сведения о предмете исследования (методе или средстве, например инструкция по применению лекарственного средства). 5. Информация для пациентов. 6. Форма информированного согласия. 7. Форма индивидуальной регистрационной карты (если она есть). 8. Дневники, анкеты, которые предстоит заполнять пациентам-участникам исследования (если они планируются). 9. Сведения об исследователе.
Дата _____ Подпись _____

В связи с этим следует остановиться подробнее на таком понятии, как **доказательная медицина**. Специалистами клинической эпидемиологии Р. Флетчер, С. Флетчер и Э. Вагнер¹ была разработана так называемая концепция доказательной медицины, основанная на таких результатах клинических исследований, в которых решение врача должно

¹ Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347 с.

базироваться на обоснованных и точно доказанных научных фактах. Однако факты, доказанные в биологии и медицине, совсем не похожи на факты, доказанные в математике, так как объекты изучения в биологии и медицине имеют намного более сложную сущность (структуру, функцию), чем объекты исследования в математике. J.R. Stradling и соавт. (1997) не без сарказма писали в авторитетном медицинском издании: «Доказательная медицина осуществляется людьми неизвестных способностей, опыта и навыков с использованием методов, неясность которых препятствует оценке полученных сведений». В 2004 г. вышло в свет великолепное руководство Т. Гринхалх «Основы доказательной медицины», где автор также иронически констатирует: «Доказательная медицина является все более модным направлением, исходящим от молодых, самоуверенных и крайне многочисленных медиков, стремящихся принизить работу опытных клиницистов путем сочетания эпидемиологического жаргона и манипуляций статистическими методами».

Является ли доказательная медицина синонимом использования для доказательства истины исключительно методом статистической обработки?

Ответ на этот вопрос ясно изложен в справочнике К. Хенегана и Д. Баденог «Доказательная медицина» (2011).

Доказательная медицина — это «сознательное, четкое и рассудительное использование лучших доказательств в принятии решений о помощи конкретным пациентам». Также приводится определение D.L. Sackett и соавт. (2000), согласно которому «доказательная медицина подразумевает интеграцию личного клинического опыта с лучшими клиническими данными систематизированных научных исследований». Другими словами, в основе доказательной медицины все же должны лежать личный клинический опыт и здравый смысл.

С этой точки зрения требованиям доказательной медицины может отвечать любая добротная диссертация, в которой содержатся:

- определение клинических вопросов, на которые следует найти ответ (цель исследования);
- поиск доказательств (формулировка задач, материалы и методы исследования);
- критическая оценка полезности и достоверности доказательств (качественный или количественный метод исследования, группы сравнения, клинические примеры);
- принятие решения путем сопоставления данных собственного клинического опыта (обсуждение);
- оценка результатов проделанной работы (заключение, выводы).

Следует подчеркнуть, что независимо от использования методики получения результатов исследования большая и очевидная разница показателей, полученная при их сравнении, может быть выражена просто в процентах, без использования сложных статистических методов. Например, снижение частоты осложнений с 10 до 5% при достаточно большом массиве наблюдений является вполне достоверным подтверждением эффективности проделанной работы.

Кстати, нередко встречается такое недоразумение, когда автор существенно принижает эффективность своей работы, считая, что при этом произошло снижение частоты осложнений на 5%, в то время как на самом деле — в 2 раза.

Применять методы сложного статистического анализа в целях придания работе «научообразия» не следует. В свое время А.А. Любищев в статье «Об ошибках в применении математики в биологии»¹ справедливо отметил, что часто встречается несоответствие средств и цели, а именно — применение слишком сложной методики обработки данных там, где в ней нет надобности... «Из пушек начинают стрелять по воробьям, причем нередко не попадают в воробьев».

В.П. Леонов и П.В. Ижевский, анализируя описание методов статистического анализа в научных статьях и диссертациях², также ставят вопрос: «Зачем использовать математико-статистические таблицы, если в этом нет никакой необходимости?»

Однако при отсутствии явной разницы показателей необходима тонкая и адекватная их статистическая обработка. В настоящее время для этой цели чаще всего используют различные пакеты компьютерных программ.

Если автор диссертации использовал методы статистической обработки, он должен указать не только название пакета программы и статистические критерии (t — критерий Стьюдента, критерий χ^2), но и интерпретации величины p , которая может иметь двоякий смысл. Часть авторов подразумевают под знаком p уровень значимости, другая — уровень доверительного интервала. Доверительный интервал — это диапазон колебаний значений, полученных в данной группе наблюдений. Если эти величины в 95% соответствуют ожидаемому диапазону, а случайные отклонения от него составляют не более 5% ($p < 0,05$), полученные данные следует считать статистически достоверными. То же самое относится и к характеристике так называемых выборок, т.е. показателей определенной группы обследованных пациентов ($M \pm m$).

¹ Журнал общей биологии, 1969. — № 5. — С. 572–584.

² Международный журнал медицинской практики, 1998. — № 4. — С. 7–12.

При этом если все авторы под выражением $M \pm m$ понимают M как среднюю величину, то ряд из них под знаком m понимают стандартное (среднее квадратичное) отклонение, другие — как стандартную ошибку средней (равную $\frac{m}{\sqrt{n}}$, где n — число наблюдений), а третьи — так называемую полуширину доверительного интервала.

Поэтому в изложении методов исследования не рекомендуется ограничиваться фразами: «Результаты обработаны статистически»; «Результаты исследования обработаны статистически общепринятым способом, различие считали на уровне вероятности не менее 95%»; «Статистическую обработку проводили методом определения среднего квадратического отклонения от средней величины»; «Достоверность значений определяли по t-критерию Стьюдента».

И уж совсем недопустима собственная терминология автора, иногда скрывающая (или, скорее, демонстрирующая) его вопиющее невежество: «Статистическую обработку данных осуществляли по методу Стьюдента с применением критерия χ^2 »; «...обработку осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента при $p > 0,05$ »; «Выборка осуществлена при доверительном коэффициенте 95%»; «Результаты обрабатывали статистически с определением средней арифметической стандартной ошибки и доверительного интервала при $p \leq 0,05$ ».

В то время как обозначение $p < 0,05$ означает, что произведено сравнение нескольких статистических гипотез и, в частности, равенство двух важных составляющих — генеральных средних значений и коэффициентов корреляций.

В заключение отметим, что в диссертационных работах при многофакторном анализе приветствуется использование более сложных современных статистических методов, таких как факторный, дискриминантный и кластерный анализы. Эти методики доступны в современных компьютерных программах, но использовать их необходимо не для «научообразия», а строго в соответствии с целью и задачами диссертационной работы. Не случайно в среде молодых ученых родилась такая фраза: «Во многих случаях диссертант использует статистические методы в тех же целях, что и пьяный использует фонарный столб — не для освещения, а для поддержки».

Нельзя слепо применять компьютерные программы, стремясь получить ответы на любые вопросы. Наиболее правильный выход — совместная работа медиков и математиков — специалистов по статистике. Медики не могут самостоятельно овладеть всеми тонкостями математической обработки материала, равно как и математики не смогут правильно проанализировать результаты статистической обработки

и дать им медицинскую интерпретацию. При ясном понимании основных принципов научного анализа все же необходимо четкое разграничение сфер компетенции специалистов по клинической медицине и математиков.

Используются следующие компьютерные программы.

1. С 1991 г. появилась первая программа такого рода — *Microsoft Excel*, которая обновляется ежегодно. В этой программе доступны простейшие параметрические статистические методы (критерий Стьюдента): для этого нужно иметь лишь навыки работы с опцией «формула». Однако возможность использования непараметрических критериев в этой программе отсутствует.
2. С 1999 г. используется более емкая программа *Statistica for Windows* фирмы Stat Soft, включающая современные статистические методы, применимые в медицине. Результаты, полученные по этой программе, могут быть перенесены как в систему *Word*, так и в систему *Excel*.
3. Наиболее сложной программой, требующей участия математиков, является программа *Windows* фирмы SPSS.

В заключение еще раз приведем цитату из классического труда Т. Гринхальх: «Врачи традиционно придают большое значение данным, основанным на числах, которые в действительности могут вводить в заблуждение, носить редуционный (упрощенный — уточнение М.А.) подход и вообще не иметь отношения к реальным проблемам».

В заключение этого раздела необходимо остановиться на правовых и моральных аспектах использования животных в эксперименте.

В 1977 г. министр здравоохранения СССР академик Б.В. Петровский подписал приказ № 755, утверждающий правила проведения научных работ с использованием экспериментальных животных. Эти правила были продублированы еще раз в 1984 г. (приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13 ноября 1984 г.).

Приведем выдержки из этих правил.

Все процедуры на животном, которые могут вызвать у него боль или иного рода мучительное состояние, проводятся при достаточном обезболивании под местной анестезией или наркозом.

В период введения в эксперимент животное должно адаптироваться к обстановке лаборатории и привыкнуть к экспериментатору.

При доставке в лабораторию крупных животных запрещается применение силовых или болезненных приемов.

Мелких животных следует брать осторожно, применять корнцанги только с резиновыми насадками, не сжимать животных сильно руками, что причиняет животным травмы и боль.

Животное можно фиксировать только после того, как подействует наркоз.

Повязки на конечностях животного должны быть мягкими, не препятствовать кровообращению; животному не должна быть придана неудобная поза с вывернутыми конечностями.

Нанесение болевых раздражений, вызывающих голосовую и активную двигательную (оборонительную) реакции, запрещается.

Развитие стрессовых состояний у животных в результате болевых раздражений и других мучительных состояний недопустимо.

В случае применения миорелаксантов и искусственного дыхания животное должно оставаться в лаборатории до полного восстановления дыхания.

Животное в хроническом опыте должно быть помещено в удобную клетку, облегчающую условия наблюдения и ухода и получать адекватное обезболивание.

Выведение животного из эксперимента путем эвтаназии должно производиться быстро и безболезненно, не сопровождаться у него чувством страха и тревоги.

Эти правила, так же как и условия содержания животных в вивариях, строго соблюдались. Они были более подробными и конкретными, чем «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях», утвержденная для стран ЕС Протоколом серии европейских договоров № 123 от 18 марта 1986 г. с изменениями в протоколе № 170 от 2 декабря 2005 г.

К сожалению, ни в Национальном стандарте Российской Федерации (ГОСТ Р 53434-2009) «Принципы надлежащей лабораторной практики», ни в других нормативных документах нашей страны четко регламентированные правила обращения с экспериментальными животными не утверждены до сих пор. В Приложении к приказу Минздравсоцразвития № 708н от 23 августа 2010 г. «Правила лабораторной практики» имеется только указание об использовании животных при проведении доклинических исследований «в соответствии с правовыми нормами» (п. 7). В пп. 48, 49 и 58 опять упоминаются «правовые и этические нормы обращения с животными».

Именно поэтому этическая и моральная ответственность соискателей ученых степеней может рассматриваться только в рамках обще-

ственного комитета по биомедицинской этике, который существует при научном (образовательном) учреждении и который должен давать соответствующую оценку выполненным экспериментам на животных.

Хотя официального заключения комитета по биомедицинской этике не требуется, наличие такого заключения в списке документов, представленных в диссертационном совете, и упоминание об этом в разделе диссертации и автореферате «Материалы и методы исследования» характеризуют соискателя самым лучшим образом.