



ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Клинические исследования

Дисциплина Стандарты диагностики и лечения.

Медицина, основанная на доказательствах.

Специальность 31.05.01 Лечебное дело

Лекция (2 часа)

А.И.Долгушина, д–р мед. наук, доцент
Кафедра Госпитальной терапии
Южно–Уральский государственный
медицинский университет, Челябинск, Россия

План лекции

1. Основные понятия и классификация клинических исследований
2. Обсервационные исследования
3. Аналитические исследования
4. Мета-анализ, систематический обзор
5. Тесты
6. Список рекомендуемой литературы

Научные исследования

Поисковое исследование (exploratory study) проводятся, когда необходимо понять суть проблемы, выработать какие-то идеи, выдвинуть для проверки гипотезу, собрать информацию по практическим вопросам выполнения исследования.

Исследование, проверяющее гипотезу (analytical study) подвергают статистической проверке сформулированные до начала исследования гипотезы. Позволяют выявить и количественно оценить взаимосвязи между явлениями.

Клинические исследования

Разновидность деятельности, направленной на получение и развитие обобщаемых знаний.

Такие знания включают теории, принципы, взаимосвязи или накапливаемую информацию, на которой они основаны, и могут быть подвержены приемлемым методам научного наблюдения, логического вывода и/или эксперимента

Инструмент доказательной медицины

адаптировано из CIOMS, 1993

Типы клинических исследований

Клинические исследования

Обсервационные

Описательные

- Описание случаев
- Описание серий случаев
- Одномоментные исследования

Аналитические

- «Случай-контроль»
- Когортные
- Гибридные (комбинированные)

Экспериментальные

• Клинические испытания

Мета-анализ
Систематический обзор

Первичные:

Вторичные:

Систематическая ошибка

Систематическая ошибка – неслучайное однонаправленное отклонение результатов вследствие отбора, измерений, при воздействии вмешивающихся факторов и т.д.



Правильная организация клинических исследований

Обсервационные исследования

Обсервационные – без вмешательства (кроме самого наблюдения)

ЦЕЛЬ: Поиск причин, этиологических и прогностических факторов, выявление лучших диагностических методов, оценка эффективности лечения.

*Исследователь **наблюдает** за событиями, не вмешиваясь в **процесс** лечения*



Описательные исследования

1. Описание случая, серии случаев (описательные)

Редкие случаи в клинической практике

2. Поперечные (одномоментные) исследования

Проводятся в определенный момент времени с целью оценки **распространенности** заболевания, исхода и т. д.

Описание случаев

Исследуемая популяция



Пациенты с
циррозом печени



Гастроэнтеролог

Case Report

Neisseria Gonorrhoeae Spontaneous Bacterial Peritonitis

George Mwandia , Ryan Q. Simon, Hari Polenakovik, and Katelyn J. Booher

Wright State University Boonshoft School of Medicine, Department of Infectious Diseases, Weber CHE Building, 2nd Floor E Apple St. Dayton, Dayton, OH 45409-2902, USA

Correspondence should be addressed to George Mwandia; george.mwandia@wright.edu

Received 27 June 2020; Revised 1 March 2021; Accepted 4 March 2021; Published 12 March 2021

Academic Editor: Antonella Marangoni

Copyright © 2021 George Mwandia et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

We describe a case of gonococcal spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in a 48-year-old sexually active female with alcoholic cirrhosis and chronic hepatitis B. She was admitted with fever, abdominal pain and distension without dysuria, dyspareunia, or vaginal discharge. On exam, she was icteric with features of sepsis and tense ascites. She underwent paracentesis. The ascitic fluid analysis revealed a neutrophil count of 1,050/ μ L, and culture grew *Neisseria gonorrhoeae*. Pelvic examination findings were negative for pelvic inflammatory disease; however, an endocervical swab was positive for *N. gonorrhoeae* by PCR. She was diagnosed with spontaneous bacterial peritonitis secondary to *N. gonorrhoeae* and was successfully treated with a seven-day course of IV ceftriaxone. *N. gonorrhoeae* spontaneous bacterial peritonitis is an extremely rare entity reported only twice despite the high prevalence of gonorrhoeae in the general population. We hypothesize that gonococcal SBP may be frequently undiagnosed since it responds to empiric antibiotics used to treat SBP. It is important for the clinician to be aware of gonococcus as a rare but potential pathogen in SBP. Future studies are needed to determine if routine gonococcal screening in SBP cases would be of clinical utility.

- 48-летняя женщина с алкогольным циррозом печени и хроническим гепатитом В.
- Поступила с лихорадкой, болями в животе. При осмотре: желтуха, напряженный асцит.
- Анализ асцитической жидкости показал количество нейтрофилов 1050/мкл, в культуре росли *Neisseria gonorrhoeae*.
Лечение: семидневный курс внутривенного введения цефтриаксона.
- Спонтанный бактериальный перитонит, вызванный *N. gonorrhoeae*, — чрезвычайно редкое заболевание, о котором сообщалось только дважды

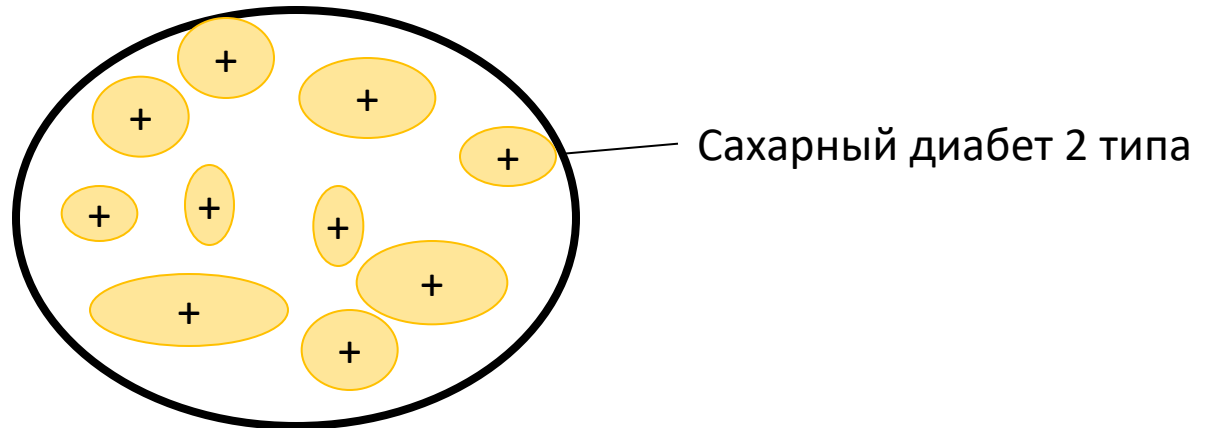
Преимущества и недостатки одномоментных исследований

<i>Вид</i>	<i>Пример</i>	+	-
Описание случая	<ul style="list-style-type: none">• Отчет о 5 случаях пневмоцистной пневмонии у гомосексуалистов	<ul style="list-style-type: none">• Формирование гипотез и планирование исследование• Обмен опытом	<ul style="list-style-type: none">• Неточность отбора пациентов (случайность или истина)

Дизайн одномоментных исследований

Частота СД 2 типа среди молодых мужчин?

Исследуемая популяция



- Челябинская область

- Мужчины 18-44 лет

Пример одномоментных исследований

- Национальное обследование здоровья и питания (NHANES) - это программа исследований, проводимая Национальным центром статистики здравоохранения (NCHS) для оценки состояния здоровья и питания взрослых и детей в США
- Опрос сочетает в себе интервью (демографические, социально-экономические, диетические и связанные со здоровьем вопросы), физикальное обследование и лабораторные тесты, проводимых медицинским персоналом.
- Первый NHANES был проведен в 1971 году, а в 1999 году обследования стали ежегодным мероприятием; первый доклад на эту тему был опубликован в 2001 году.

Преимущества и недостатки одномоментных исследований

<i>Вид</i>	<i>Пример</i>	+	-
Одномоментные исследования	Национальное обследование состояния здоровья и питания в США (распространенность ожирения) NHANES – National Health and Nutrition Examination Study 1999-2003 гг	<ul style="list-style-type: none">• Достоверность (большие группы)• Недорого• Распространенность основных заболеваний и известных факторов риска заболеваний• Основа национальных стандартов	<ul style="list-style-type: none">• Для редких болезней очень большая выборка

Аналитические исследования

Цель: оценка гипотез о факторах риска

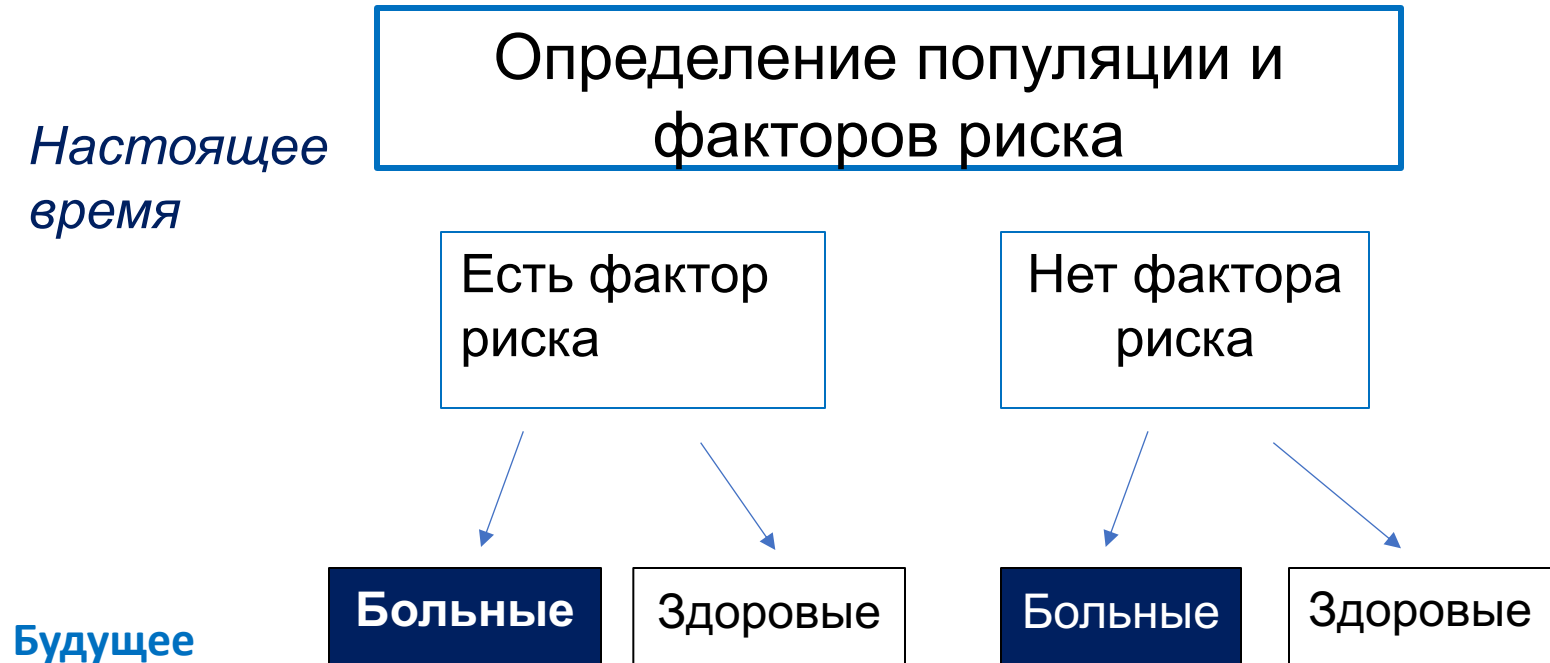
1. Когортные исследование
2. Исследования типа случай-контроль
3. Гибридные (комбинированные) исследования

Когортные исследования (проспективные, продольные)

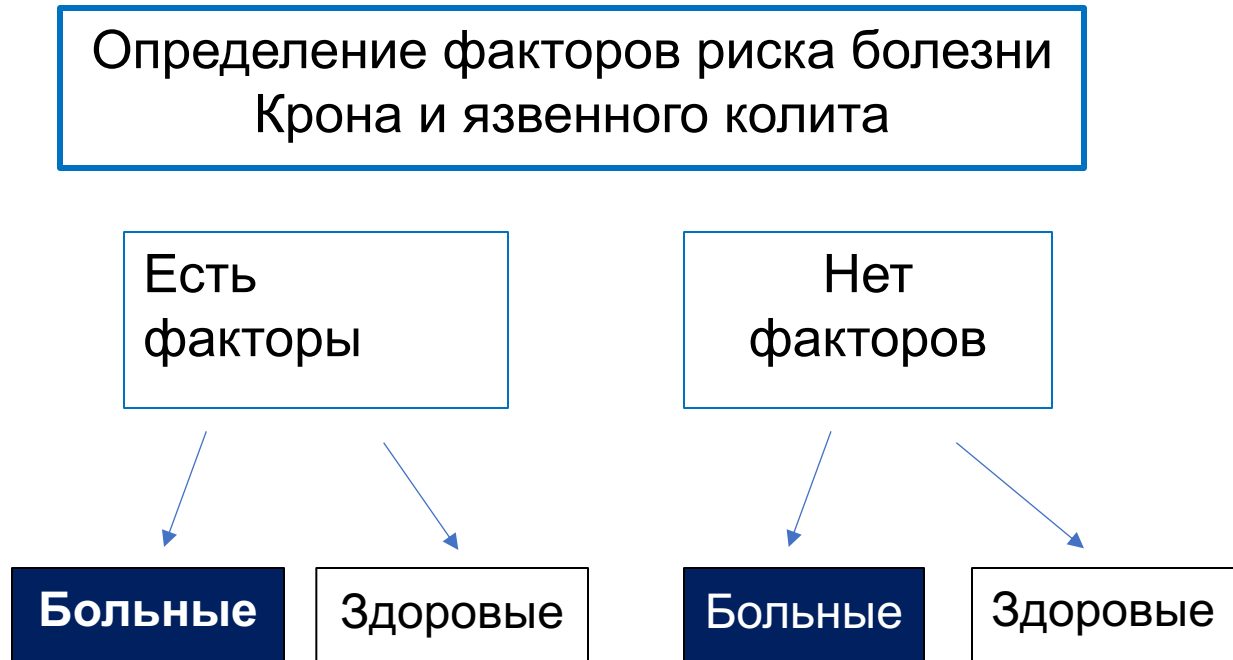
Ведение наблюдений для выявления статистической связи между специфическим воздействием или фактором риска и последующим развитием заболевания

- Параллельные
- Исторические

Дизайн когортного исследования



Дизайн когортного исследования



Nurses'Health Study - 26 лет, 170,776 женщин

Курение - повышение риска БК, но не ЯК

Прием пищевых волокон в сутки снижение риска БК

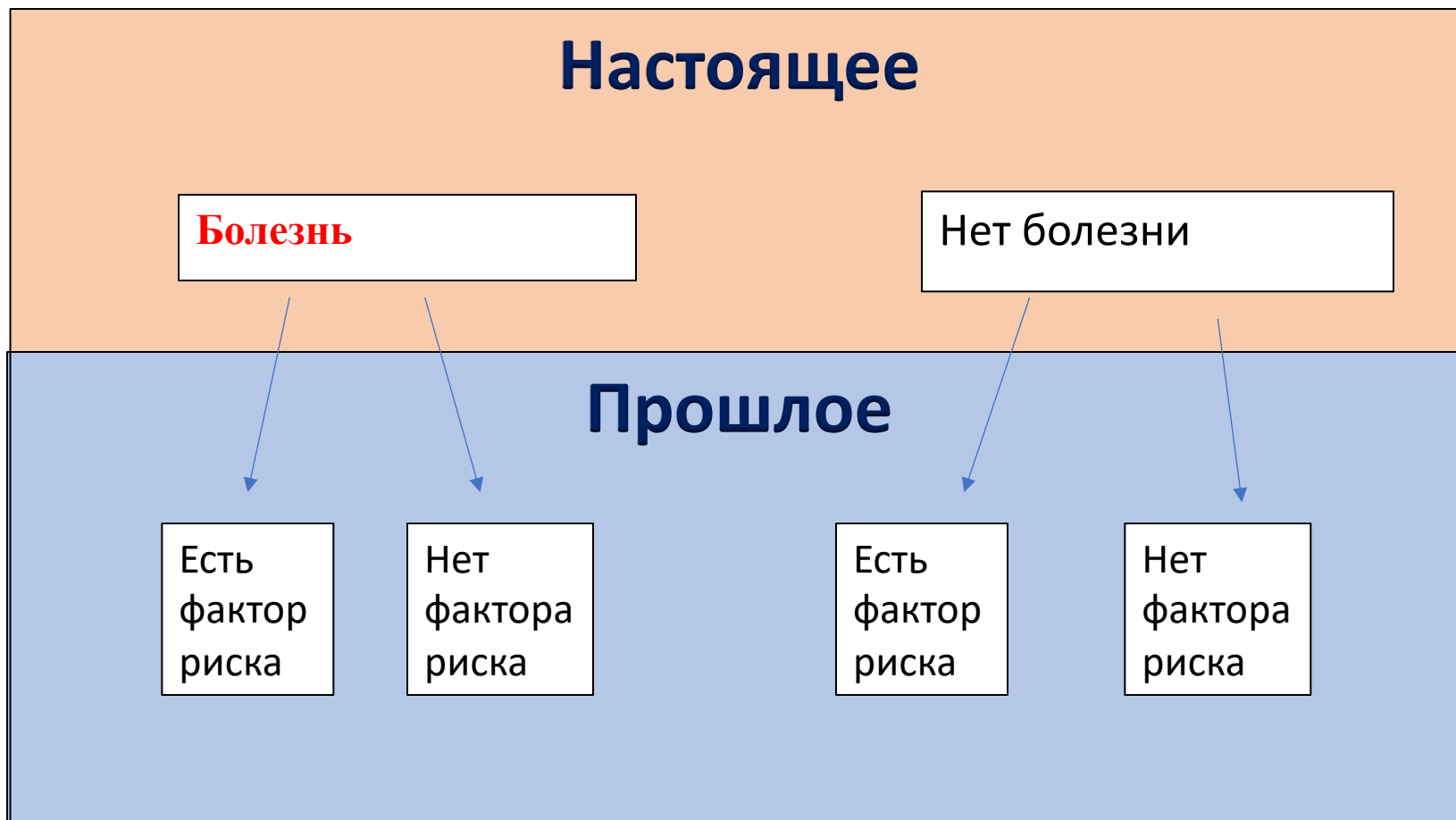
Когортное исследование

<i>Пример</i>	+	-
<ul style="list-style-type: none">•Фремингемское исследование – начато в 1949 г. для определения факторов риска ИБС. 5209 человек в возрасте 30-59 лет, проживающих во Фремингеме (США)•Риск рака легких у курильщиков - подтверждение через 50 лет (Doll R., Hill A.V., 1954)	<ul style="list-style-type: none">•Вклад в изучение патогенеза•Позволяет оценить широкий диапазон исходов•Минимизация системной ошибки, т.к. исходы неизвестны заранее	<ul style="list-style-type: none">•Длительность исследования →люди выбывают, ↓приверженность, меняются провоцирующие факторы, подходы к диагностике и т.д.•Дорого•Для оценки редких заболеваний – очень большие популяции•Неточность отбора пациентов (случайность или истина)

Исследование «случай-контроль»

Выявление возможных связей между изучаемым заболеванием и одним или несколькими предполагаемыми факторами риска

Дизайн исследования «случай контроль»



Исследование «случай-контроль»

<i>Пример</i>	+	-
•Связь между приемом стильбэстерала женщинами во время беременности и появлением редкой опухоли у детей через много лет	•Изучение этиологии редких заболеваний •Сравнительно быстро •Оценка различных факторов риска	•Проблемы с сбором информации •Достоверность ниже по сравнению с когортным •Не подходит для редких факторов риска

Анализ данных при обсервационных исследованиях

- **Относительный риск**

- Используется прежде всего в когортных исследованиях.

- **Соотношение шансов**

- Используется главным образом в исследованиях типа «случай-контроль»

Построение таблицы 2x2

Относительный риск

	Болезнь	Нет болезни	Всего
Фактор действует	a	b	a + b
Фактор не действует	c	d	c + d

$$\text{Относительный риск (RR)} = \frac{\text{действует}}{\text{не действует}} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

$$\text{Абсолютный риск} = a / (a + b)$$

Отношение шансов

	Болезнь	Нет болезни	Всего
Фактор действует	a	b	a + b
Фактор не действует	c	d	c + d

СООТНОШЕНИЕ ШАНСОВ (OR) = $\frac{a \times d}{b \times c}$

Интерпретация проверок на связь

Результаты	Соотн. шансов	Относит. риск
<1	Отрицательная связь или защитный фактор	Отрицательная связь или защитный фактор
1	Связь (родство) отсутствует	Связь (родство) отсутствует
>1	Положительная связь	Положительная связь

Доверительный интервал

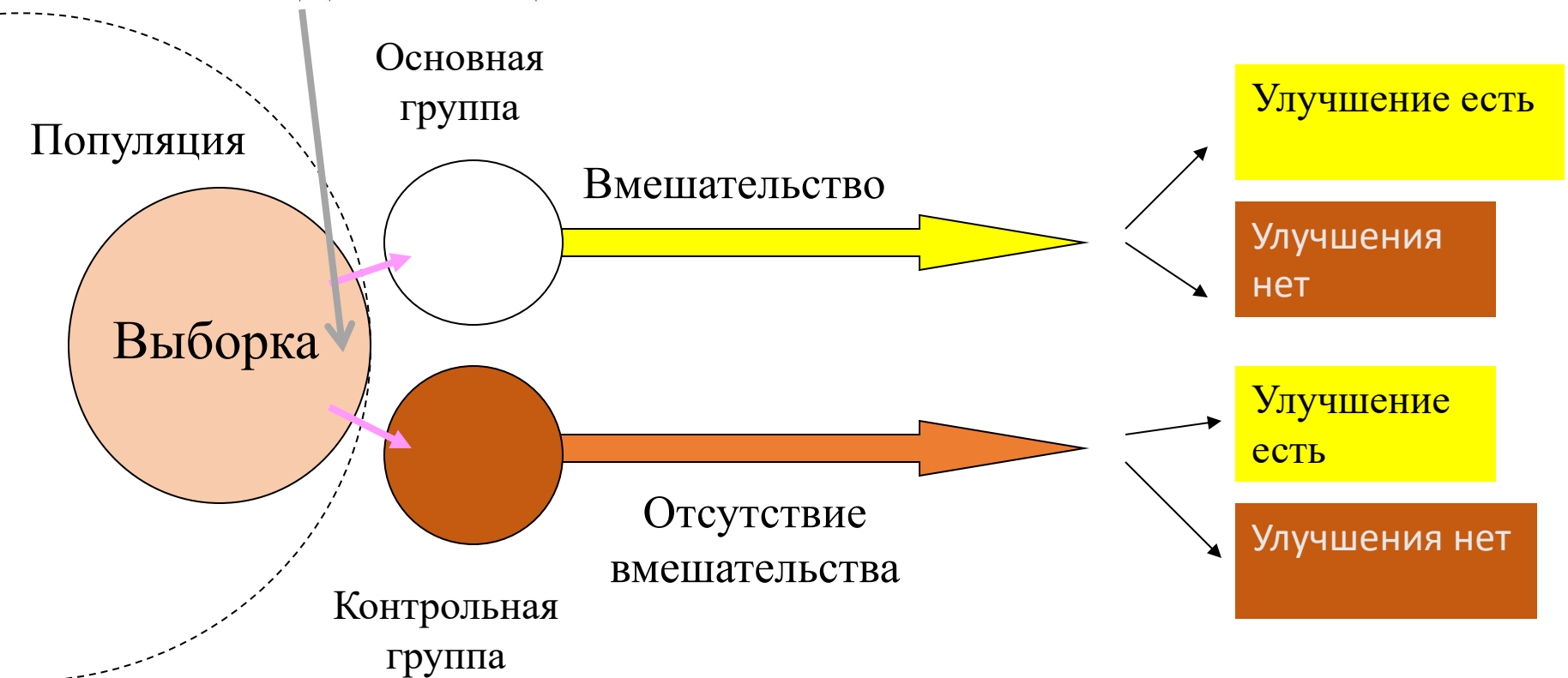
- Мера точности оцениваемого параметра
- С 95% точностью мы можем утверждать, что истинное значение лежит в этих пределах
- Например:
 - Отношение шансов = 4.5
 - 95% доверительный интервал: 95%CI [2.1-7.3]
- Если повторить исследование бесконечное число раз, оценка отношения шансов оказалась бы между 2.1 и 7.3 по крайней мере в 95% случаев

Экспериментальные исследования (клинические испытания)

- Системное научное исследование лекарственного препарата (или процедуры, или устройства) посредством применения его у человека с целью оценки его эффективности и безопасности
- Сравнение *исходов* в исследуемой и контрольной группах *после* вмешательства
- «Золотой стандарт» проведения клинических исследований – **рандомизированные клинические исследования (РКИ)** исследования с применением двойного слепого метода.

Рандомизированное клиническое исследование

РАНДОМИЗАЦИЯ



Экспериментальные исследования (клинические испытания)

1. Рандомизация (распределение пациентов случайным образом)

- Рандомизированные
- Нерандомизированные

2. «Слепота» исследования

- Неслепое (открытое)
- Простой слепой метод
 - Исследователь знает, а испытуемые не знают
- Двойной слепой метод
 - Ни участники испытания, ни исследователи не знают

Экспериментальные исследования (клинические испытания)

3. Виды контроля

• Плацебо-контроль

- Сравнение одной и более групп пациентов, получающих лечение, с группой пациентов, получающих такую же лекарственную форму, не содержащую активное вещество.

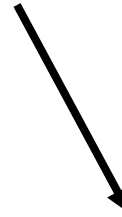
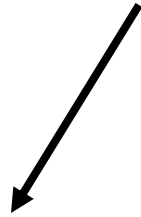
• Методы лечения

- Сравнение двух и более групп пациентов, получающих лечение разными препаратами

• Исторический контроль

- Сравнение результатов текущего исследования с результатами подобных исследований, проведенных в прошлом.

Две категории изучаемых исходов



Клинически значимые состояния или события

выздоровление, качество
жизни, инвалидизация,
смерть

«жесткие» критерии

Косвенные критерии оценки исхода

лабораторные показатели,
данные инструментальных
исследований

«суррогатные» критерии

Рандомизированные клинические исследования (РКИ)

Пример	+	-
<p>•Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание доказало эффективность аспирина в низких дозах приводит к значительному уменьшению риска ИМ 1989 г.</p>	<p>•Высокая достоверность</p>	<p>•Этические вопросы •Дороговизна исследований •Требует специальной подготовки участников</p>

Мета-анализ

Количественный анализ объединенных результатов нескольких клинических испытаний одного и того же вмешательства.

Такой подход обеспечивает большую статистическую мощность →

↑ достоверность исследований

Составление клинических рекомендаций, стандартов



Систематический обзор

- Отвечает на четко сформулированный вопрос имеющий клинический смысл;
- Основывается на результатах поиска всех источников информации, анализирует методологию получения результатов(сбор информации, обработка информации)
- Обобщает только доброкачественные данные

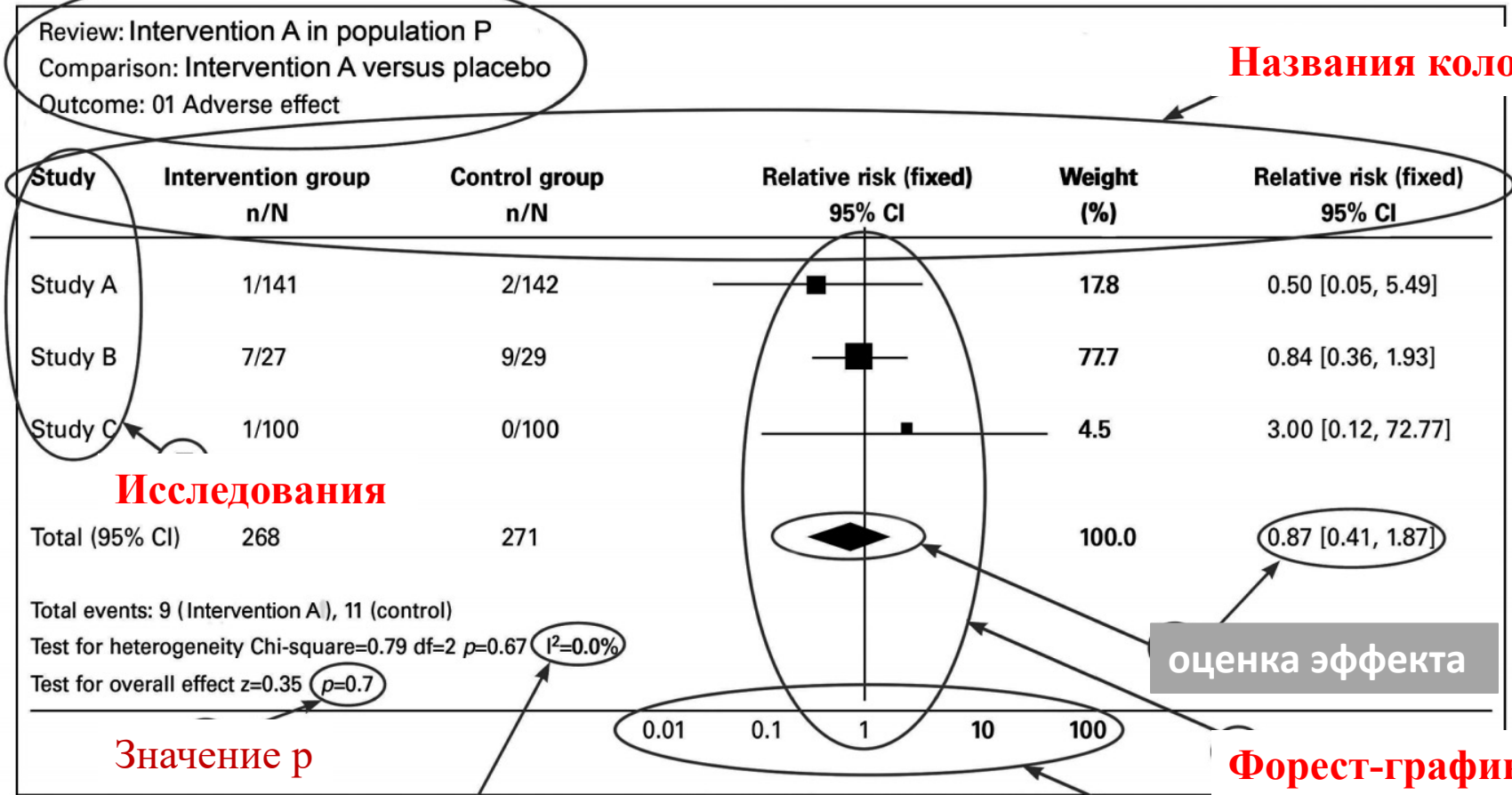
Мета-анализ

- получение интегральной количественной оценки вместе с ее доверительным интервалом для изучаемого эффекта (вмешательства / фактора риска / процедуры лечения / схемы препарата) после слияния всех данных из выбранных исследований
 - проверка статистической достоверности полученной интегральной оценки
 - проверка исходных исследований на значимую гетерогенность (т. е. определение, является ли вариация эффекта в исследованиях больше той величины, которая может быть объяснена случайностью)
- Результаты метаанализа подаются в виде графика, который должен соответствовать стандарту, определенному Кокрановскими документами

Форест-график

популяция

Названия колонок



Исследования

Значение p

Тест на гетерогенность

Логарифмическая ось

Форест-график

Пирамида доказательной способности научных исследований



Системы оценок и уровней

- Уровни достоверности доказательств (levels of evidence) *обозначается цифрами*
- Уровни убедительности рекомендаций (grades of recommendation) *обозначается буквами*
- **Уровень доказательности** – это показатель, помогающий понять, насколько рекомендации обоснованы (доказаны)
- **Класс доказательности рекомендаций** – отношение ожидаемой пользы к возможному риску.

Класс рекомендаций

Класс I	Польза и эффективность лечебного метода или диагностического вмешательства доказаны и/или общепризнаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности данного вмешательства
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны, доказательств недостаточно
Класс III	Имеющиеся данные и общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/не эффективно и в некоторых случаях может быть вредно

Уровень доказательств

Уровень	Характеристика исследований
A	высокая достоверность, информация основана на результатах нескольких независимых клинических исследований с совпадением результатов, обобщенных в систематических обзорах
B	умеренная достоверность, информация основана на результатах нескольких независимых рандомизированных и близких по целям клинических исследований
C	ограниченная достоверность, информация об эффективности основана на результатах одного клинического исследования
D	строгие научные доказательства отсутствуют, соответствующие клинические исследования не проводились, сведения об эффективности основаны на мнениях экспертов.

Метод Дельфи

- Метод назван по имени храма в античных Дельфах, знаменитого своими оракулами
- Основными особенностями метода являются анонимность, многоуровневость и заочность
 - формирование рабочей и экспертной группы
 - составление анкеты
 - проведение опроса
 - анализ результатов

Источники получения данных:

Тесты

Золотой стандарт

Референтный *или* **Эталонный метод**

- **Заслуживающий доверия показатель истины**
- **Необходимо иметь достоверные данные о сравнении точности исследуемых тестов с «золотым стандартом»**

Результаты исследуемого теста

	Болезнь	Болезни нет
Положительный результат теста	Истинно положительный (a)	Ложно положительный (b)
Отрицательный результат теста	Ложно отрицательный (c)	Истинно отрицательный (d)

Результаты исследуемого теста

Чувствительность теста

	Болезнь	Болезни нет
Положительный результат теста	Истинно положительный (a)	Ложно положительный (b)
Отрицательный результат теста	Ложно отрицательный (c)	Истинно отрицательный (d)

Вероятность того, что больной будет классифицирован как больной

Число больных, классифицируемых как больные – истинно «+» тест (a)

Общая численность больных (a+c)

Результаты исследуемого теста

Специфичность теста

	Болезнь	Болезни нет
Положительный результат теста	Истинно положительный (a)	Ложно положительный (b)
Отрицательный результат теста	Ложно отрицательный (c)	Истинно отрицательный (d)

Вероятность того, что здоровый будет классифицирован как здоровый

Число здоровых, классифицируемых как здоровые, истинно «-» тест (d)

Общая численность здоровых (b+d)

Тесты. Чувствительность и специфичность

- Чувствительный тест – при наличии болезни дает, как правило положительный результат
- **Высокая чувствительность** нужна, чтобы избежать ложно негативных результатов – не пропустить болезнь
- Скриннинг – отрицательный результат исключает с большой вероятностью заболевание (онкомаркеры)
- Специфичный тест – не должен дать положительный результат при отсутствии заболевания
- **Высокая специфичность** нужна, чтобы избежать ложно позитивных результатов – подтвердить диагноз
- Подтверждение диагноза (антитела к двуспиральной ДНК при СКВ)

Спасибо за внимание!