

УДК 616-071:006.86(045)

# Рекомендации по представлению результатов клинических исследований в диссертациях и журнальных публикациях

## Часть 1. Основные положения

**К. П. Воробьев**ГП «Луганский Государственный медицинский университет»  
кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложных состояний, Украина

### Резюме

Основное назначение рекомендаций – это разработка механизмов противодействия явлениям недобросовестной практики научных исследований в клинической науке на уровне правительственных организаций Украины. Представлены основные международные рекомендации по формату клинической публикации, на основе которых предлагается создать соответствующие национальные рекомендации. Основными проблемами современной клинической науки являются: нарушение этических принципов клинического исследования, сокрытие конфликта интересов в клиническом исследовании, обман и фальсификация материалов исследования, качество планирования исследования с точки зрения клинической эпидемиологии, распределение авторского вклада в исследование, качество статистического анализа результатов исследования. Обращается внимание на приоритет этических принципов клинического исследования и компетентности исследователя. Нарушение этики клинического исследования и некачественная его организация являются источниками систематических ошибок в клиническом исследовании, которые невозможно исправить применением качественного статистического анализа. В заключение представлена структура будущих рекомендаций.

**Ключевые слова:** формат научной публикации, клиническая наука, недобросовестная практика научных исследований.

**Клин. информат. и Телемед.**  
**2010. Т.6. Вып.7. с.166–173**

### Введение

В соответствии с теорией стадий развития общества (Э. Тоффлер) Украина только вступает в так называемую «третью волну» своего развития, что предполагает активное распространение информационных инфраструктур и использование технологий создания новых знаний. В период третьей волны новые знания становятся наиболее ценным и самодостаточным продуктом, который обеспечивает высокие темпы развития всех сфер общественной жизни. Благодаря интенсивному развитию научных коммуникаций и технологий распространения информации современная наука давно вышла за пределы отдельных государств. Для распространения и оценки качества новых знаний в международном научном сообществе разработан простой и ясный способ: новое знание представляется в унифицированном формате в рецензируемых научных журналах. Унифицированный формат научных публикаций и свободные потоки информации в современном международном научном сообществе обеспечивают независимую и квалифицированную экспертную оценку качества и ценности нового знания. Эта оценка определяет международный рейтинг национальных научных сообществ и отдельных ученых.

Ключевым фактором успешного развития мировой науки является развитие международного института научной публикации. В последние два десятилетия

целый ряд национальных и международных научных сообществ активно обсуждают различные аспекты формата современной научной журнальной публикации. При этом, особое внимание уделяется формату биомедицинских журнальных публикаций и, в особенности, публикациям по результатам клинических исследований (КИ).

В украинских биомедицинских журналах и в диссертационных исследованиях не соблюдаются современные международные рекомендации по представлению отчетов о результатах проведенных КИ. Это замедляет развитие нашего общества, выводит Украину на обочину дороги, по которой идет развитие мировой клинической науки. В недавней публикации группы ученых в Бюллетене ВАК Украины (№6, 2010) показано, что проблема качества статистического представления результатов научных исследований становится совершенно очевидной и требует скорейшего разрешения [1]. Мы считаем, что качество биостатистического анализа не является первоочередной проблемой методологии современного КИ, но эту публикацию группы известных экспертов в главном нормативном издании ВАК Украины можно рассматривать как сигнал со стороны научной элиты к началу существенных преобразований в медицинской науке. В данной работе мы предлагаем обсудить один из путей таких преобразований.

**Цель.** Разработать основные положения рекомендаций по представлению отчета о результатах КИ в научном биомедицинском журнале и в диссертационном исследовании.

## Концепция рекомендаций

Основное назначение рекомендаций — это разработка механизмов противодействия явлениям недобросовестной практики научных исследований (НПНИ) в клинической науке на уровне правительственных организаций Украины. Анализ этой проблемы показывает, что НПНИ в последнее десятилетие находится в центре внимания национальных и международных научных сообществ, а также является предметом пристального внимания целого ряда правительственных организаций экономически развитых стран. Однако известный эксперт в области НПНИ физик Д. Гудстейн считает, что проблемы НПНИ — это, в основном, проблемы клинической науки [2].

Результаты биомедицинских исследований и, в особенности, КИ тесно связаны с экономическими интересами производителей лечебных средств и мотивациями исследователей. Эти интересы существенно влияют на вероятность получения того или иного смещенного результата исследования. Вот как описывает эту проблему редактор известного и авторитетного электронного медицинского журнала «The PLoS Medicine»: «Как вся человеческая деятельность, академическое исследование и научная публикация являются, по сути, субъективными, несовершенными, склонными к предвзятости, коррупции и влиянию личных интересов» (The PLoS Medicine Editors, 2008, e199, <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0050199>).

Высокая значимость научного продукта для развития общества, субъективность исследователя и присутствие ему человеческие страсти — все это в развитой модели научного сообщества давно привело к утверждению парадиг-

мы «презумпции виновности ученого». В соответствии с этой парадигмой научный продукт ученого находится под тщательным контролем всего общества, а ученый обязан всячески, с обеспечением максимальной прозрачности, защищать качество своих научных исследований.

Научный обман и некомпетентность являются наиболее общими явлениями НПНИ и причинами так называемых «систематических ошибок», которые смещают результат исследования в ту или иную сторону. Наличие систематической ошибки обычно так искажает результат исследования, что любой анализ этих результатов неизбежно приводит к ложным выводам. С другой стороны, в нашей стране существует распространенное заблуждение о том, что биостатистика является единственной методологической проблемой КИ. Выбор адекватного статистического метода исследования позволяет лишь оценить и минимизировать так называемую «случайную ошибку». Поэтому минимизация и учет возможных систематических ошибок является первоочередным условием организации классического исследования, а в КИ вероятность возникновения систематических ошибок является наиболее высокой.

Наша концепция рекомендаций основывается на анализе состояния обсуждаемых проблем в международном научном сообществе. В частности, этот анализ недавно представлен в серии из шести публикаций, которые посвящены формату современной журнальной публикации по результатам КИ [3–8] (находятся в свободном доступе в сети Интернет, <http://www.umj.com.ua>). Концепция будущих рекомендаций основана на обобщении этих аналитических работ в виде следующей классификационной таблицы 1.

Исходя из данной классификационной таблицы, предлагаем рассмотреть основные положения будущих рекомендаций.

## Основные положения рекомендаций

**Международные рекомендации по формату представления результатов КИ** являются наиболее ценным источником информации при разработке национальных аналогов. Перечень и анализ основных международных рекомендаций по организации КИ представлен нами в специальной публикации [4]. Эти рекомендации малоизвестны отечественному исследователю, так как отечественная публикационная практика легко обходится более простыми устаревшими принципами, которые к тому же не соблюдаются. При разработке будущих рекомендаций предлагается во введении дать краткую характеристику следующим основным международным декларациям и рекомендациям:

- Хельсинкская декларация (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>);
- Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: правила написания и редактирования материалов [9, <http://www.icmje.org>];
- рекомендации Совета научных редакторов (CSE) [10, <http://www.CouncilScienceEditors.org>, [http://www.councilscienceeditors.org/publications/style\\_toc.cfm](http://www.councilscienceeditors.org/publications/style_toc.cfm)];
- рекомендации Всемирной ассоциации медицинских редакторов (WAME, <http://www.wame.org>, <http://www.wame.org/resources/publication-ethics-policies-for-medical-journals#study>);
- рекомендации Европейской ассоциации научных редакторов (EASE) [11, <http://www.ease.org.uk>, <http://www.ease.org.uk/esedown.html>];
- рекомендации Европейской ассоциации медицинских авторов (EMWA)

Табл. 1. Классификация основных проблем и предметов методологии КИ.

Основные проблемы научного исследования	Предметы, определяющие решение проблем научного исследования	Типы ошибок научного исследования	Необходимые нравственные и квалификационные качества исследователя
Мошенничество и обман в науке	Этические и правовые принципы в науке	Систематические	Честность
Качество организации исследования	Клиническая эпидемиология		Компетентность
Качество анализа результатов исследования	Биостатистика	Случайные	

[12, <http://www.emwa.org/index.html>, <http://www.emwa.org/index.html>, <http://www.emwa.org/Jornal.html>];

- «Единые стандарты представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний» (CONSORT, <http://www.consort-statement.org>);
- «Качество публикаций по результатам метаанализа» (QUOROM, <http://www.consort-statement.org/quorom.pdf>);
- «Стандарт для отчетов диагностической точности» (STARD, <http://www.clinchem.org/cgi/reprint/49/1/1>);
- «Укрепление отчетов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии» (STROBE, <http://www.strobe-statement.org/index.html>);
- «Метаанализ обсервационных исследований в эпидемиологии» (MOOSE, <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/283/15/2008>);
- «Стандарт надлежащей клинической практики» (GCP, <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>), «Руководство по добросовестной публикационной практике» (GPP, <http://ebasic.easily.co.uk/03100E/00605D/GPP.pdf>).

Существует еще две группы источников информации для разработки Рекомендаций. К ним относятся монографии по эпидемиологии неинфекционных заболеваний и биостатистике, а также журнальные публикации, в которых анализируются вопросы рекомендаций.

## Этические и правовые вопросы методологии КИ

При планировании классического научного исследования, в первую очередь, необходимо исключить возможные систематические ошибки, наличие которых может полностью нивелировать усилия исследователей на этапе анализа полученных данных. При этом честность, в сравнении с компетентностью, является более ценным качеством ученого, так как компетентность может увеличиться со временем, а плохие нравы обычно являются более устойчивой характеристикой индивидуума. Исходя из этого, в недавней публикации сотрудников наиболее развитой национальной правительственной организации (США) по контролю за качеством научных исследований (Office of Research Integrity — ORI) первый пункт рекомендаций звучит следующим образом: «необходимо создать климат нулевой терпимости к явлениям НПНИ» [13].

Данный тезис предполагает нулевую терпимость, прежде всего, к обману со стороны ученых и высокий приоритет этических и правовых принципов, соблюдение которых позволяет избежать грубых систематических ошибок. Все это определяет главное место вопросов этики в иерархии методологии КИ.

## Объявление конфликта интересов или конкурирующие интересы

Одним из наиболее распространенных факторов систематической ошибки в КИ являются различные конфликты интересов, которые могут быть обусловлены желанием исследователя получить запланированный результат.

Конфликт интересов «... это некий факт, известный участникам процесса публикации, который в случае раскрытия после опубликования отчета об исследовании может у рационально мыслящего читателя вызвать ощущение, что его обманывают или вводят в заблуждение (или у автора, рецензента, редактора — желание оправдываться) ... Они могут быть личными, коммерческими, политическими, академическими или финансовыми. К последним относят сохранение рабочего места, финансирование научных проектов (полученное или перспективное), владение акциями, патентами или долями предприятия, получение гонораров за лекции, командировки и консультации, нефинансовую поддержку или любой доверительный интерес в компании» [14]. Это определение конфликта интересов Всемирной ассоциации медицинских редакторов кратко и емко раскрывает основную сущность данного явления.

В дополнение к этому определению приведем высказывание редактора электронного медицинского журнала «The PLoS Medicine», который, говоря о причинах конфликтов интересов, говорит: «В действительности профессиональные сходства и конкуренция, семейственность, научное или технологическое соревнование, религиозные верования, политические или идеологические представления — все это является топливом для наших страстей и для наших карьер; частные конкурирующие интересы являются, возможно, еще более мощными, чем финансовые». (The PLoS Medicine Editors, 2008, e199, <http://www.plosmedicine.org/article/journal.pmed.0050199> info:doi/10.1371/journal.pmed.0050199).

«Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские

журналы: правила написания и редактирования материалов», в разделе II. D. «Conflicts of Interest» следующим образом определяют проблему конфликта интересов. «Общественное доверие к публикации частично определяется тем, насколько раскрыты конфликты интересов со стороны автора, рецензента и редактора».

В феврале 2005 г. рабочая группа CSE разработала и выложила на своем сайте в свободном доступе достаточно подробные рекомендации по формам объявления конфликта интересов в журнальных публикациях. В этом материале не только приведены обширные списки возможных вопросов для раскрытия конфликта интересов, но также предлагаются ссылки на уже действующие опросные листы в других журналах ([http://www.councilscienceeditors.org/events/retreat\\_paper\\_2005-02.pdf](http://www.councilscienceeditors.org/events/retreat_paper_2005-02.pdf)).

Национальная академия наук США также широко обсуждает проблему конфликта интересов. На сессии академии 2005 г. была принята новая политика в области конфликтов интересов, в соответствии с которой надо «не устранять конфликт интересов», а «управлять им». Под управлением конфликтом интересов подразумевается открытое заблаговременное раскрытие конфликта интересов, который может возникнуть в связи с финансовыми или служебными обязательствами.

Подробный анализ проблемы конфликта интересов [8] показывает, что этот вопрос малопонятен для отечественного исследователя, но очень активно обсуждается мировой научной общественностью в последнее десятилетие. Внедрение практики объявления конфликта интересов в научных публикациях обязательно столкнется с серьезными проблемами со стороны непонимающих эту проблему, но еще в большей степени против этого нововведения будет протестовать нынешняя научная клиническая элита.

## Фальсификация, плагиат и доступ к первичным данным исследования

Проблема НПНИ тесно связана с конфликтом интересов. Наиболее серьезным проявлением НПНИ является фальсификация данных и плагиат. Для предотвращения этих явлений необходимы два условия: обеспечение доступа к первичным данным исследования и обеспечение свободного доступа к текстам научных отчетов, прежде всего к текстам диссертаций.

Существует распространенное мнение, что обеспечение открытого доступа к материалам исследования — это деликатный вопрос. На самом деле первичный материал КИ не является собственностью автора с точки зрения классической науки. Как правило, в сборе информации участвуют многие специалисты и, соответственно, такой первичный материал является, в определенной степени, общественной собственностью.

Первичный материал исследования не может считаться интеллектуальным продуктом. *Интеллектуальный продукт* — это гипотеза, идея исследования, оригинальный дизайн и оригинальная трактовка результатов исследования. Как только автор вынес все эти интеллектуальные продукты на суд научного сообщества, он также обязан отказаться от исключительного права на первичный материал исследования. Такой подход не только поможет убедить научное сообщество в высоком качестве проведенного исследования, но также является хорошей почвой для развития науки в целом, так как доступ к этому первичному материалу позволяет различным исследователям предложить новые интерпретации ранее полученных фактов.

В развитых моделях научной деятельности вопрос доступа к первичному материалу КИ определен однозначно. Во введении рекомендаций WAME четко определена возможность доступа редактора журнала к первичным данным исследования: «Данные и отчеты должны быть сохранены и доступны для ознакомления по запросу». В рекомендациях по этике публикаций COPE предлагается «сохранение данных на длительный срок (до 15 лет); эта обязанность обычно возлагается на главного исследователя». В Германии этические рекомендации специальной правительственной организации (DFG) предлагают во всех случаях, когда это только возможно, первичные данные исследований сохранять в течение 10 лет [15]. Таким же образом рекомендует поступать ORI (Department of Health and Human Services, 2005, §93.103B1; [http://ori.dhhs.gov/documents/42\\_cfr\\_parts\\_50\\_and\\_93\\_2005.pdf](http://ori.dhhs.gov/documents/42_cfr_parts_50_and_93_2005.pdf)).

Свободный доступ к текстам научных отчетов, журналов и диссертаций в нашей стране пока остается нерешенным. В частности, доступ к текстам диссертаций во многих библиотеках страны закрыт для обычных пользователей, что резко снижает вероятность выявления плагиата и является прекрасной почвой для процветания НПНИ. В рекомендациях предлагается четко описать механизм доступа к первичным данным исследо-

вания, и в авторефератах диссертаций дать точную электронную ссылку на полный текст диссертации на этапе ссылки авторефератов. Всяческие возражения против такой практики — это всего лишь способ скрыть недостатки научной работы.

## Авторство

Учет и оценка авторского вклада в исследование всегда являлись актуальными вопросами науки. В современной науке при продвижении новых знаний с личностного уровня на уровень общественного знания эта проблема становится еще острее на фоне увеличения популярности науки и стремления ученых одержать победу в академическом соревновании. Эта тема также очень активно обсуждается в последнее десятилетие в мировом научном сообществе.

В странах постсоветского пространства эта проблема даже не обозначена. В течение многих лет в СССР проводилась селекция ученых, которые заранее отказывались от личностных амбиций в пользу государства и научных коллективов. Тем не менее, авторы новых знаний в СССР, все же получали сравнительно высокие привилегии на фоне общего равномерно низкого социального уровня.

Войдя в новую экономическую форму «дикого капитализма» Украина, как государство, не смогло защитить и сохранить интеллект нации, и не обеспечила авторам новых знаний должные социальные приоритеты, а для работы в рыночной науке в отечественном научном сообществе еще не сформировалось понимание новых правил. Следствием этих проблем является значительное «постарение» научной элиты страны. Проблема роста молодых ученых существовала во все времена и во всех социальных моделях общества. Однако, в нашей стране из-за неопределенности и невыполнения существующих правил в науке, а также из-за сравнительно низкого социального уровня ученого доминирующая научная элита старается всеми силами сохранить свои привилегии и всячески блокирует создание конкурентных условий для развития национальной науки. Простой иллюстрацией этого положения вещей является повсеместное так называемое **«гостевое» и «подарочное» авторство** представителей нашей научной элиты, при котором всякого рода начальники паразитируют на интеллекте истинных авторов научных публикаций.

Полное пренебрежение отечественными биомедицинскими журналами общепринятых международных рекомендаций о декларации авторского участия в научных публикациях является прекрасной почвой для процветания указанного явления в нашей науке. Проблемы авторства подробно представлены нами в специальной обзорной публикации [7].

Целесообразность объявления авторских вкладов в исследование в нормальной модели науки уже давно не обсуждается. Чаще идут дискуссии о том, что считать авторским вкладом.

Общепринятым и наиболее известным правилом являются рекомендации всемирной ассоциации медицинских редакторов [14]. Самым простым способом объявления авторского вклада является перечисление того, что сделал каждый соавтор в исследовании. Кроме того, существует целая серия образцов декларации авторского вклада (опросные листы) в различных рейтинговых журналах и в университетах:

- JAMA (<http://jama.ama-assn.org/cgi/data/293/14/1788/DC1/1>, <http://jama.ama-assn.org/misc/ifora.dtl>, [http://jama.ama-assn.org/misc/auinst\\_crit.pdf](http://jama.ama-assn.org/misc/auinst_crit.pdf));
- The Lancet (<http://download.thelancet.com/flatcontentassets/authors/lancet-information-for-authors.pdf>);
- Annals of Internal Medicine ([http://www.annals.org/shared/author\\_info.shtml](http://www.annals.org/shared/author_info.shtml), <http://www.annals.org/shared/AuthorsForm.pdf>);
- Arch ophthalmol ([http://archotol.ama-assn.org/misc/auinst\\_crit.pdf](http://archotol.ama-assn.org/misc/auinst_crit.pdf));
- Neurology (<http://www.neurology.org/misc/AuthorDiscl.pdf>);
- Harvard University ([http://www.hms.harvard.edu/fa/guide\\_doc.html](http://www.hms.harvard.edu/fa/guide_doc.html));
- University of Michigan Medical School (<http://www.msu.edu/~biomed/rcr/authorship.htm>);
- PLoS Biology (<http://journals.plos.org/plosbiology/authors.php>);
- Nature (Nature Publishing Group, 2006).

Одну из таких форм объявления авторского вклада необходимо принять в обсуждаемых рекомендациях, но при этом мы предлагаем четко отделить интеллектуальный вклад автора от вкладов другого рода, которые могут быть отражены в конце публикации в разделе «Благодарности».

## Теоретические основы современного КИ

Эпидемиология неинфекционных заболеваний и ее раздел «Клиническая эпидемиология» является общепризнанной во всем мире теоретической основой КИ. Это «наука, позволяющая осуществить прогнозирование для каждого конкретного пациента на основании изучения клинического течения болезни в аналогичных случаях с использованием строгих научных методов изучения групп больных для обеспечения точности прогноза» [16, с. 12]. Фраза «строгие научные методы» подчеркивает фундаментальность этой новой клинической дисциплины, которая, к сожалению, пока не преподается в медицинских университетах Украины и, вообще, малоизвестна отечественным клиницистам. Предмет этой науки определяет целый ряд важнейших аспектов методологии КИ [17]. В рамках данного обсуждения упомянем некоторые вопросы, наиболее актуальные для будущих рекомендаций.

### Типовые дизайны КИ

Вопрос определения типовых дизайнов КИ концентрирует в себе основные теоретические положения клинической эпидемиологии. В различных международных рекомендациях предлагается обязательно указывать тип дизайна исследования. В рекомендациях по добросовестной практике научных публикаций рабочая группа COPE обращает внимание на то, что дизайн исследования должен соответствовать целям КИ. Рабочая группа ORI (Office of Public Health and Science, U. S. Department of Health and Human Services, <http://ori.dhhs.gov>) также указывает на необходимость четкого соответствия дизайна целям КИ. Знание теории клинической эпидемиологии позволяет исследователю выбрать и модифицировать типовой дизайн КИ в соответствии с поставленными в исследовании задачами.

Как всякая фундаментальная наука, клиническая эпидемиология имеет развитую специфическую терминологию. Исследователь должен хорошо знать эту терминологию, поэтому в разрабатываемых рекомендациях необходимо определить основные термины. Со всем недавно на русском языке вышел «Эпидемиологический словарь» [18]. В создании этого словаря приняли участие известные профессиональные

эпидемиологи, поэтому определение основных эпидемиологических понятий в этом словаре заслуживает доверия и может быть использовано в обсуждаемых рекомендациях.

Для лучшего понимания понятия «дизайн КИ» в рекомендациях необходимо привести классификацию типовых дизайнов КИ и представить их сравнительную табличную характеристику. Все эти вопросы мы попытались отразить в специальной публикации [5], материал которой предлагаем взять за основу этого раздела рекомендаций.

Наименование дизайна исследования должно быть однозначно объявлено в начале раздела «Материалы и методы». Здесь же после объявления типа дизайна описываются отдельные характеристики этого дизайна. Обращаем внимание на некоторые из них.

### Критерии включения/исключения в/из исследование

Это важнейшая характеристика КИ, которая определяет селективность группы и таким образом характеризует вероятность систематической ошибки исследования. *Критерии включения и исключения* определяются заранее на этапе планирования КИ, что особенно важно для дизайна рандомизированного КИ. Отсутствие этой характеристики дизайна исследования, как правило, свидетельствует о низком качестве самого исследования.

### Референтные критерии и клинические исходы

Эти два понятия характеризуют качество классификационных характеристик групп исследования. Особенно важны эти характеристики в сравнительных исследованиях, при оценке эффективности лечения и в диагностических исследованиях.

*Референтный метод диагностики* (золотой стандарт диагностики) — это некоторый точный способ определения болезни, то есть заслуживающий доверия [16, с. 62]. Выбор референтного метода диагностики должен быть обоснован.

*Клинические исходы* — это исходы, имеющие наибольшее значение для больных и для медицинского персонала (смерть, наличие заболевания, дискомфорт, инвалидизация, неудовлетворен-

ность). [16, с. 16]. С учетом новизны этих понятий для отечественного исследователя в рекомендациях необходимо представить подробную характеристику этих понятий.

## Определение целевых цифровых эпидемиологических параметров КИ

Результат любого исследования должен быть представлен в цифровом виде. Речь идет не о статистической характеристике вероятности изучаемого явления, а о специальных эпидемиологических характеристиках заболеваемости, рисков и цифровых характеристиках качества диагностических тестов. Эти показатели имеют, в первую очередь, клиническое значение и являются общепринятым языком современной медицинской литературы, которую, к сожалению, наши врачи часто не понимают из-за отсутствия современных эпидемиологических знаний.

Для каждого дизайна исследования подразумеваются соответствующие выходные цифровые эпидемиологические характеристики результатов исследования. Эти целевые характеристики КИ должны быть прямо определены в разделе «Материалы и методы».

### Биостатистика

Несмотря на актуальность этого раздела КИ, мы хотим вначале привести одно замечание современных эпидемиологов: «Некоторые специалисты в принципе возражают против статистической обработки данных, подверженных смещению из-за плохо составленного плана исследования, поскольку это не дает ничего, кроме ложного впечатления наукообразия работы, не заслуживающей доверия» [16, с. 23]. То есть в конкретном исследовании оценка качества биостатистического анализа имеет смысл, если конкретное исследование не демонстрирует нарушений этики КИ и для решения цели исследования выбран адекватный дизайн КИ.

Тема качества биостатистики активно обсуждается в мировом и российском научных сообществах [6]. В Украине эта тема обсуждается недостаточно, но в одном из последних Бюллетеней ВАК Украины группа известных украинских ученых высказала «основные

пожелания (критерии, требования) к изложению математических приемов» [1], то есть были предложены определенные рекомендации по представлению статистических результатов биомедицинского исследования. Эта статья, по сути, является согласованным мнением авторитетных экспертов и поэтому требует анализа.

В первую очередь, следует заметить, что мы разделяем озабоченность экспертов плачевным состоянием биомедицинской науки в этом аспекте, и согласны с основными положениями упомянутой публикации. Однако есть ряд вопросов, которые нуждаются в уточнении и обсуждении.

В частности, при оценке различий нормально распределенных данных авторы предлагают указывать такие результаты статистических вычислений как «значение коэффициента Стьюдента и ошибку вывода ( $p$ )». Мы считаем, что указание числового значения **критерия Стьюдента ( $t$ )** является избыточной информацией.

Уровень значения « $p$ » авторы обозначили «ошибкой вывода». В другой фразе при обозначении этого понятия авторы употребили термин «Значение вероятности (ошибки статистического вывода —  $p$ )» и «уровень достоверности».

Правильное наименование данной статистической характеристики имеет принципиальное значение, так как исследователь, употребив определенный статистический термин, может не знать деталей расчета теста, но обязан понимать суть статистического теста. При оценке различий двух выборок оценивается не вероятность этих различий, а проводится проверка альтернативной гипотезы о равенстве этих выборок. И только проверив данную гипотезу, в соответствии с основополагающей философской концепцией науки, исследователь может через отрицание равенства говорить о неравенстве изучаемых выборок. Поэтому термины «вероятность» или «достоверность» различий по отношению к значению « $p$ » являются неверными, по сути. Например, вычислив значение « $p$ » на уровне 0,05 автор правильно утверждает наличие неравенства изучаемых выборок, но, иногда, формулирует это утверждение наоборот: «с вероятностью (достоверностью) равной 0,05». Такая фраза подразумевает 5% доверие исследователя полученному результату.

Этот вопрос подобно разъясняют профессиональные биостатистики [19]. Исходя из этого, в рекомендациях следует показать данную проблему и строго предложить величину « $p$ » обозначать как «уровень статистической значимости».

Далее в обсуждаемой публикации авторы предлагают так описывать вычисленные значения « $p$ »: «приводить в тексте диссертации либо в традиционной форме сравнения на трех уровнях значимости (например,  $p > 0,05$  или  $p < 0,001$ ), или, что целесообразней, приводить его точное значение ( $p = 0,031$ ). При этом представление « $p$ » должно быть одинаковым на протяжении всей работы». В соответствии с современными рекомендациями наиболее авторитетных (рейтинговых) международных медицинских журналов для обоснования новых научных фактов предлагается использовать только точные значения уровня « $p$ ». С другой стороны, действительно, нет необходимости использовать точные значения « $p$ » при его величинах меньше 0,001. В то же время, при проведении поискового фрагмента исследования, когда не проводится проверка заданной гипотезы, вполне уместно использовать общепринятые три границы значений « $p$ ».

Исходя из вышеизложенного, мы предлагаем в обсуждаемых национальных рекомендациях этот вопрос представить в следующей редакции: «При проверке гипотез и обосновании выводов публикации следует использовать точные значения уровня статистической значимости « $p$ », а при проведении поисковых фрагментов исследования для обнаружения определенных закономерностей допустимо использовать заранее определенные диапазоны значений « $p$ »».

Выбор используемого в исследовании теста проводится на этапе планирования научной работы, поэтому мы считаем неверной рекомендацию: «приводить результаты только одного наименее эффективного подхода, например, при использовании критерия Стьюдента и критерия Фишера — приводить те значения, которые наиболее достоверные». Каждый статистический тест имеет определенные условия применения, поэтому если эти условия не соблюдаются, тогда уровень вычисленного значения « $p$ » непредсказуемо изменится в обоих направлениях от истинного значения. С другой стороны, подготовленный читатель сможет сам сделать выводы при использовании разных статистических тестов.

Мы предлагаем этот вопрос изложить в такой редакции: «При обработке результатов исследования используются статистические тесты, которые определены заранее в плане исследования до начала набора материала исследования». При использовании альтернативных статистических подходов по отношению к решению одной и той же статистической задачи автор обязан представить соответствующие обоснования и разъяснения.

Формулировка основных положений обсуждаемых рекомендаций в части «Методы статистического анализа» является ответственной и непростой задачей. При решении этой задачи следует учитывать два возможных крайних варианта. В первом случае — этот раздел рекомендаций может превратиться в подобие учебника по теории вероятности с подробным описанием сложных методов статистического анализа. Во втором случае — существует соблазн максимально упростить этот раздел, опустившись до существующего в научном сообществе среднего уровня знаний.

Предлагается срединный вариант, который будет основываться на рекомендациях наиболее авторитетных экспертов и рейтинговых медико-биологических журналов. При этом следует акцентировать внимание, что исследователи обязаны строго выполнять рекомендации этого раздела. То есть рекомендации этого раздела будут приближаться к понятию «Стандарт».

Мы считаем, что в разделе «Биостатистика» обсуждаемых рекомендаций, прежде всего, должны быть изложены рекомендации по использованию биостатистических методов в следующих случаях: описание выборочных характеристик, сопоставлении двух групп; множественные сравнения, анализ связанных выборок; особенности анализа в диагностических исследованиях, построение математических моделей, визуализация результатов статистического исследования.

Основные проблемы современной биостатистики, анализ примеров некачественного представления результатов КИ, и лучшие рекомендации по использованию статистических методов в медико-биологических исследованиях описаны нами в специальной публикации [6].

## Структура рекомендаций

На основе вышеизложенного материала мы предлагаем следующую структуру рекомендаций.

1. Этические и правовые вопросы методологии КИ;
  - 1.1. Современные международные рекомендации по формату биомедицинской публикации;
  - 1.2. Соблюдение прав пациента в КИ;

- 1.3. Конфликт интересов в КИ;
- 1.4. Недобросовестная практика КИ
  - 1.4.1. Фальсификация данных КИ;
  - 1.4.2. Плагиат;
- 1.5. Правила предоставления доступа к первичному материалу исследования;
- 1.6. Авторство;
  - 1.6.1. Теневое авторство;
  - 1.6.2. Гостевое авторство;
  - 1.6.3. Интеллектуальный вклад в КИ
2. Методология современного КИ;
  - 2.1. Клиническая эпидемиология – теоретическая основа современного КИ;
  - 2.2. Типовые дизайны КИ;
  - 2.3. Критерии включения/исключения в/из исследование;
  - 2.4. Референтные критерии и клинические исходы;
  - 2.5. Определение целевых цифровых эпидемиологических параметров КИ;
3. Биостатистика;
  - 3.1. Формат описания выборочных характеристик;
  - 3.2. Сопоставление двух групп;
  - 3.3. Множественные сравнения;
  - 3.4. Анализ «до–после»;
  - 3.5. Анализ диагностических КИ;
  - 3.6. Визуализация статистических результатов

## Заключение

В сравнении с другими науками биомедицинская публикация имеет целый ряд особенностей и в большей степени подвержена проявлениям НПНИ. Поэтому исследователь-клиницист обязан в равной мере обладать двумя ключевыми качествами: честностью и компетентностью. Знание теории клинического исследования и навыки в биостатистике позволяют *сфабриковать* качественную по форме научную клиническую публикацию на основе несуществующих данных, либо таким образом изложить результаты клинического исследования, при котором автор представляет желаемый, смещенный по отношению к истине результат. Исходя из такой возможности, этические проблемы при организации клинического эксперимента выходят на первый план, но компетентность остается необходимым условием для выполнения качественного КИ.

Следует учитывать общественное и экономическое значение биомедицинских исследований, что определяет целый ряд конфликтов интересов при организации, проведении и интерпретации результатов биомедицинских исследований. Исходя из этих условий, острым становится вопрос обеспечения целостности (research integrity) научной биомедицинской публикации. Под целостностью научной публикации подразумеваются определенные гарантии рецензируемого медицинского журнала (оппонентов) в том, что авторы использовали верные подходы для организации анализа результатов клинического исследования (методология), а результаты исследования базируются на реальных данных. Рабочая группа комитета по целостности научных исследований (ORI, Office of Public Health and Science, U.S. Department of Health and Human Services, <http://ori.dhhs.gov>) заявляет, что целостность публикации обеспечивается путем явного определения следующих вопросов: использовании соответствующего дизайна исследования, решении проблемы авторства, этических вопросов, обеспечение редакторской свободы и целостности, а также объявлением конфликтов интересов.

Автор, несущий ответственность за целостность научной публикации, обязан сделать следующее заявление: «у меня был полный доступ ко всем данным в этом исследовании, и я беру полную ответственность за целостность данных и точность анализа данных».

Сведение проблем биомедицинской публикации только к вопросам биостатистики является следствием непонимания проблемы целостности биомедицинской публикации и обусловлено существенным отставанием наших исследователей в области знаний предмета клинической эпидемиологии и современных принципов этики КИ. Нарушение определенных условий соблюдения целостности биомедицинской публикации приводит к грубым систематическим ошибкам в исследовании и, в таком случае, никакие статистические методы не позволят достичь цели исследования.

Стандартизация формата представления результатов биомедицинского исследования является условием необходимым как для развития национальной медицинской науки, так и для интеграции Украины в международное научное медицинское сообщество. Эта проблема активно обсуждается и развивается различными международными организациями и государственными органами экономически развитых стран. Украина существенно отстает, как в понимании этих проблем, так

и в создании собственных национальных рекомендаций по формату современной биомедицинской публикации.

Использование лучших международных рекомендаций по формату современной биомедицинской публикации в научной деятельности является прямым и наиболее эффективным способом приобщения украинских ученых к мировому биомедицинскому научному сообществу. Этот шаг также позволит вывести биомедицинскую науку на качественно новый более высокий уровень развития.

Украина, наряду с другими странами постсоветского пространства, имеет уникальную ситуацию, при которой уже существует правительственный орган по контролю качества национальной науки – ВАК Украины. В экономически развитых странах эти организации были созданы только в последнее десятилетие. Такая организация науки в Украине позволяет быстро улучшить ситуацию путем директивного введения в действие согласованных национальных рекомендаций по формату современной журнальной публикации. Эти директивы должны касаться как научных журналов, которые входят в перечень рекомендованный ВАК для представления результатов диссертационных исследований, так и формата диссертаций и авторефератов.

В следующей части публикации мы предложим для обсуждения проект текста рекомендаций по представлению результатов биомедицинского исследования в журналах и диссертациях.

## Литература

1. Сердюк А. М., Антомонов М. Ю., Бардов В. Г., Лехан В. М., Прилуцкий О. С. Подання результатів математичної та статистичної обробки даних медичних і біологічних досліджень у дисертаційних роботах // Бюлетень ВАК України, 2010. – № 6. – С. 30–32.
2. Гудстейн Д. Обман у науці // Морфологія, 2007. – № 1(4). – С. 98–103. (<http://www.morphology.dp.ua/pub/MORPHO-2007-01-04/07redoun.pdf>).
3. Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Ч. 1. Сущность проблемы // Український медичний часопис, 2007. – № 6(62). – С. 18–26. (<http://www.umj.com.ua/archiv/62/2165.php>; <http://www.umj.com.ua/pdf/62/2165.pdf>).
4. Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Ч. 2. Международные рекомендации // Український медичний часопис, 2008. – № 1(63). – С. 58–66.

- (<http://www.umj.com.ua/archive/63/7.html>; [http://www.umj.com.ua/archive/63/pdf/7\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/63/pdf/7_rus.pdf)).
5. Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Ч. 3. Дизайн клинического исследования // Украинский медицинский часопис, 2008. – № 2(64). – С. 150–160. (<http://www.umj.com.ua/archive/64/28.html>; [http://www.umj.com.ua/archive/64/pdf/28\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/64/pdf/28_rus.pdf)).
  6. Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Ч. 4. Биостатистика // Украинский медицинский часопис, 2008. – № 6(68). – С. 79–91. (<http://www.umj.com.ua/archive/68/1109.html>, [http://www.umj.com.ua/archive/68/pdf/1109\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/68/pdf/1109_rus.pdf)).
  7. Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Ч. 5. Авторство // Украинский медицинский часопис, 2009. – № 2(70). – С. 82–90. (<http://www.umj.com.ua/archive/70/1401.html>, [http://www.umj.com.ua/archive/70/pdf/1401\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/70/pdf/1401_rus.pdf)).
  8. Воробьев К. П. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Часть 6. Недобросовестная практика научных исследований // Украинский медицинский часопис, 2009. – № 3. – С. 82–90. (<http://www.umj.com.ua/archive/71/1444.html>, [http://www.umj.com.ua/archive/71/pdf/1444\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/71/pdf/1444_rus.pdf)).
  9. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (2008) (<http://www.icmje.org/>).
  10. Council of Science Editors CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications. Editorial Policy Committee, 2006. ([http://www.councilscienceeditors.org/editorial\\_policies/whitepaper/entire\\_whitpaper.pdf](http://www.councilscienceeditors.org/editorial_policies/whitepaper/entire_whitpaper.pdf)).
  11. EASE. The Science Editors' Handbook. EASE: Guilford, 2003. 406 p. (<http://www.ease.org.uk/ese.html>).
  12. Jacobs A., Wager E. European Medical Writers Association (EMWA) guidelines on the role of medical writers in developing peer-reviewed publications // Curr. Med. Res. Opin., 2005. – № 21(2). – P. 317–322. (<http://www.emwa.org/Mum/EMWAGuide-lines.pdf>).
  13. Titus S. L., Wells J. A., Rhoades L. J. (2008) Repairing research integrity. Nature, 453(19): 980–982. ([http://ori.dhhs.gov/research/intra/documents/gallup\\_commentary.pdf](http://ori.dhhs.gov/research/intra/documents/gallup_commentary.pdf)).
  14. Всемирная ассоциация медицинских редакторов Рекомендации всемирной ассоциации медицинских редакторов по принципам этики научных публикаций в медицинских журналах // Международный журнал медицинской практики, 2005. – № 5. – С. 24–30. (<http://www.mediasphera.ru/journals/practik/169/2382>).
  15. Bostanci A. Germany Gets in Step With Scientific Misconduct Rules // Science, 2002. № 296 (5574). P. 1778. (<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/296/5574/1778a>).
  16. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. Медиа Сфера, Москва, 1998, 350 с.
  17. Воробьев К. П. Доказательная медицина — новая методология медицинской практики. Часть III. Клиническая эпидемиология — методологическая основа доказательной медицины // Украинский медицинский альманах, 2005. – № 2. – С. 32–36.
  18. Эпидемиологический словарь. Ред. Джон М. Ласта, М., 2009, 316 с.
  19. Леонов В. П. Ошибки статистического анализа биомедицинских данных // Международный журнал медицинской практики, 2007. – № 2. – С. 19–35.
  20. Department of Health and Human Services Public Health Service Policies on Research Misconduct; Final Rule // Federal Register, 2005. – № 70(94). ([http://ori.dhhs.gov/documents/42\\_cfr\\_parts\\_50\\_and\\_93\\_2005.pdf](http://ori.dhhs.gov/documents/42_cfr_parts_50_and_93_2005.pdf)).

### Recommendations about representation of results of clinical researches in dissertations and journal publications. A part 1. Substantive provisions

**K. P. Vorobyov**

*The state institution «Lugansk State medical university», chair of anesthesiology, resuscitation and urgent cases, Ukraine*

#### Abstract

The basic purpose of recommendations is a working out of mechanisms of counteraction to the phenomena of scientific misconduct in a clinical science at level of the governmental organizations of Ukraine. The basic international recommendations about a format of the clinical publication on which basis it is offered to create corresponding national recommendations are presented. The basic problems of a modern clinical science is: infringement of ethical principles of clinical research, concealment of the conflict of interests in clinical research, a deceit and falsification of materials of research, quality of planning of research from the point of view of clinical epidemiology, distribution of the author's contribution to research, quality of the statistical analysis of results of research. The attention to a priority of ethical principles of clinical research and competence of the researcher is paid. Infringement of ethics of clinical research and its poor-quality organization are sources of regular errors in clinical research which

cannot be corrected application of the qualitative statistical analysis. The structure of the future recommendations is in summary presented.

**Key words:** format of the scientific publication, clinical science, malpractice of scientific researches.

### Рекомендації щодо надання результатів клінічних досліджень в дисертаціях і журнальних публікаціях. Частина 1 Основні положення

**К. П. Воробйов**

*Держане підприємство «Луганський Державний медичний університет», кафедра анестезіології, реанімації та невідкладних станів, Україна*

#### Резюме

Основне призначення рекомендацій — це розробка механізмів протидії явищам недобросовісної практики наукових досліджень в клінічній науці на рівні урядових організацій України. Представлені основні міжнародні рекомендації по формату клінічної публікації, на основі яких пропонується створити відповідні національні рекомендації. Основними проблемами сучасної клінічної науки є порушення етичних принципів клінічного дослідження, приховування конфлікту інтересів в клінічному дослідженні, обман і фальсифікація матеріалів дослідження, якість планування дослідження з погляду клінічної епідеміології, розподіл авторського внеску в дослідження, якість статистичного аналізу результатів дослідження. Звертається увага на пріоритет етичних принципів клінічного дослідження і компетентності дослідника. Порушення етики клінічного дослідження і неякісна його організація є джерелами систематичних помилок в клінічному дослідженні, які неможливо виправити застосуванням якісного статистичного аналізу. Наприкінці публікації представлена структура майбутніх рекомендацій.

**Ключові слова:** формат наукової публікації, клінічна наука, недобросовісна практика наукових досліджень.

#### Переписка

д.мед.наук, **К. П. Воробьев**

ул. Польского, 4, к. 10

Луганск, 91055, Украина

тел.: +380(068)165 40 75

эл.почта: hbo\_vorobyov@mail.ru

тексты публикаций автора:

<http://www.vkp.dsjp.net>