

И. Н. Кожанова, М. Ю. Ревтович

МЕТОДОЛОГИЯ И ЛОГИКА НАУЧНОГО ПОИСКА. ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь*

Ключевой особенностью медицинской науки является этически детерминированная методология, обусловленная уникальностью ее объекта — человека. Эта специфика, уходящая корнями в философское осмысление науки как диалектического единства эмпирии и теории, нашла свое институциональное воплощение в международных Правилах надлежащей клинической практики (GCP). Данный стандарт возник как эволюционный ответ на исторические этические вызовы (Нюрнбергский кодекс, Хельсинкская декларация) и трагические события (талидомидовая катастрофа). Его ключевая цель — обеспечить приоритет прав, безопасности и благополучия участников исследований над научными интересами, а также гарантировать достоверность и целостность собираемых данных для последующей регистрации лекарственных средств. Центральным принципом GCP является информированное добровольное согласие — обязательный документ, подтверждающий осознанное решение пациента.

В основе доказательной медицины лежит четкая иерархия дизайнов исследований, где рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) сохраняет статус «золотого стандарта» благодаря максимальной внутренней достоверности. Его строгость достигается за счет трех ключевых инструментов: рандомизации (устранение систематической ошибки отбора), ослепления (исключение «смещения ожидания» у участников и исследователей) и формирования репрезентативной выборки на основе статистического расчета мощности. Ключевой методологической задачей является баланс между этой внутренней достоверностью (уверенность, что эффект обусловлен вмешательством) и внешней обобщаемостью (возможность применить результаты в реальной практике), что часто требует прагматичного дизайна.

В XXI веке методологический ландшафт значительно дополняется данными реальной клинической практики (RWD/RWE), такими как электронные карты, регистры и данные носимых устройств. Они не отменяют контролируемые дизайны, но играют возрастающую роль в постмаркетинговых исследованиях, разработке терапии для редких заболеваний (как внешний контроль) и расширении показаний. Это формирует динамическую экосистему исследовательских подходов — от РКИ и систематических обзоров до обсервационных когортных исследований. Навигация в ней требует от ученого развитого научно-практического суждения для методологически корректной интеграции разноуровневых доказательств. Таким образом, современная методология клинического поиска представляет собой комплексный синтез философских принципов науки, строгих процедур GCP и статистического анализа, а также непреложных этических императивов, направленный на генерацию надежного знания для улучшения здоровья человека.

Ключевые слова: методология науки, доказательная медицина, клиническое исследование, правила надлежащей клинической практики.

I. N. Kozhanova, M. Yu. Reutovich

METHODOLOGY AND LOGIC OF SCIENTIFIC RESEARCH. GOOD CLINICAL PRACTICE RULES

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Abstract. Medical science is fundamentally characterized by an ethically determined methodology, a necessity arising from its unique object of study — the human being. This ethical foundation, reflecting the philosophical synthesis of empiricism and theory, is institutionally

realized in international Good Clinical Practice (GCP) guidelines. These standards, a response to historical ethical failures and tragedies like the thalidomide disaster, prioritize participant rights, safety, and well-being over scientific objectives, while ensuring data reliability for regulatory approval. The cornerstone of GCP is informed consent, a formal process confirming voluntary and understanding participation.

Evidence-based medicine (EBM) is built upon a hierarchy of study designs, with the randomized controlled trial (RCT) remaining the «gold standard» for establishing causal inference due to its high internal validity. This validity is achieved via key methodological safeguards: randomization (mitigating selection bias), blinding (preventing expectation bias), and statistically powered sampling. A central challenge lies in balancing this internal validity with external generalizability—often necessitating pragmatic trial designs to ensure real-world relevance.

The 21st-century methodological landscape is now significantly expanded by real-world data and evidence (RWD/RWE), derived from sources like electronic health records and patient registries. While not supplanting controlled trials, RWD/RWE plays an increasingly critical role in post-marketing surveillance, orphan drug development, and expanding therapeutic indications. This creates a dynamic ecosystem of complementary research approaches, from RCTs to observational studies. Successfully navigating this ecosystem requires researchers to exercise sophisticated scientific and practical judgment to integrate evidence across methodologies.

In conclusion, modern clinical research methodology represents a deliberate synthesis of scientific philosophy, rigorous procedural standards (GCP and statistics), and uncompromising ethics. This integrated framework is designed to generate robust, actionable knowledge for improving human health.

Key words: methodology of science, evidence-based medicine, clinical trial, good clinical practice.

Проблемам методологии и логики научного поиска посвящено огромное количество работ. Исторически эволюция научного познания прошла путь от повседневного опыта, магии, мифа, искусства, религии к философии науки как изучения природы, методов, границ и значения науки, осмысления значения и структуры научного знания, его места в культуре, способах познания мира, отличиях от других форм деятельности, социальных и культурных функциях. Медицина же, как явление, стала одним из первых видов познания в древнем мире, наряду с математикой, геометрией, физикой и астрономией.

История медицинской науки тесно связана с именами Гиппократ (около 460–377 до н. э.), Галена (131–201 гг. н. э.), Ибн-Сины (980–1037 гг. н. э.), труды которых составляли ядро медицинского канона в университетах эпохи Средневековья и Возрождения. На значимость научного метода указывал Леонардо да Винчи (1452–1519), при этом определяя практический опыт как основу познания: «Опыт никогда не ошибается, ошибаются только ваши суждения, ожидая от него такого действия, которое не является следствием ваших экспериментов... Мудрость – дочь опыта» [1]. На связь медицины с достижениями физики, химии, физиологии указывал в своих трудах Парацельс (1493–1541) [2]. Современная медицина представляет собой интегрированный комплекс, вовлекающий в свою орбиту разнообразные, нередко далекие друг от друга области научного познания. Каждая из них имеет свой предмет, задаваемый соответствующей ему

системой исходных абстракций и допущений, специфический набор общих методов и средств его исследования [3]. Эксперимент по-прежнему является основой научного познания в медицине. А особенности основного объекта исследования – человек и его здоровье – требуют особого внимания к используемым методам, осторожности в выводах, внимания к этичности, принципиальности в реализации результатов.

Одним из основоположников эмпирического метода в науке Нового времени принято считать английского философа Ф. Бэкона (1561–1626), полагавшего целью познания мира опытно-экспериментальное исследование природы. Он решительно отстаивал опыт, эксперимент в научном познании и объяснении природы и ее фрагментов (индуктивный метод). Медицину он определял по трем ее функциональным разделам: поддержание здоровья, лечение болезней и продление жизни [4]. В дальнейшем разработка теории и методологии научного познания в медицине, в частности расширение чисто «механистического» экспериментального подхода на человека как объект в целом (современная концепция психосоматической медицины) были связаны с именем Декарта (1596–1650) [5]. В философском осмыслении науки и научных методов познания грандиозный шаг был сделан И. Кантом (1724–1804) и Г. Гегелем (1770–1831), которые предприняли попытку понять саму природу и условия возможности научного знания [3].

Таким образом, в философской рефлексии наука предстает как диалектическое единство

эмпирии (греч. *empeiria* – опыт) и теории (греч. *theorem* – смотреть умом) как высшей ступени научного познания [3], выделяя два основных уровня познания – эмпирический уровень (ощущение, восприятие и представление) и теоретический уровень (понятие, суждение, умозаключение). В более детальных моделях выделяют три или даже четыре уровня: чувственный, эмпирический, теоретический и метатеоретический, охватывая все – от наблюдений до философских обобщений [6]. Важнейшими признаками научного познания являются объективность (отсутствие влияния предубеждений исследователя), рациональность (опора на логику), доказательность (опора на факты), системность (упорядоченность фактов), проверяемость (верифицируемость), воспроизводимость результатов, использование специального языка (терминологии) и стремление к постижению объективной истины, отражающей закономерности действительности. Научное знание отличается от обыденного строгостью методов и направленностью на сущность явлений, а не только на внешние проявления. В науках, и особенно в медицине, наряду с изучением и осмыслением понятия истины как достоверного знания активно используется понятие «факт» (лат. *factum* – сделанное, совершившееся) как особого рода знание, фиксирующее опытно-эмпирический результат начального исследования. В научном познании совокупность фактов образует эмпирическую основу для выдвижения гипотез и создания теорий. Всякое научное исследование природы вещей, предметов, явлений, процессов и т. д. начинается с поиска, накопления, систематизации и обобщения фактов. Научная ценность факта состоит именно в том, что он дает ученому основание для теоретического мышления. Научные факты играют решающую роль в подтверждении или отрицании гипотез. Расхождение фактов с гипотезой и тем более с теорией не означает, что их надо сразу же отвергать. Только в случае, когда все попытки устранения противоречий между гипотезой или теорией и новыми фактами оказываются безуспешными, ученые отказываются от гипотезы или теории. При этом они вырабатывают новую, принципиально иную гипотезу [3].

Современное интегральное определение медицинской науки может быть дано следующим образом: это комплекс наук о здоровье, болезнях, их диагностике, лечении, профилактике и реабилитации, охватывающий как точные, так и гуманитарные аспекты познания человека, и использующий информационные технологии для анализа данных и улучшения медпомощи. С конца 80-х годов XX века в клиническую науку и практику прочно вошли концепции «доказательной меди-

цины» (ДМ) и надлежащей клинической практики – GCP (сокр. от англ. *good clinical practice* – надлежащая клиническая практика), а конец первой четверти XXI века с развитием цифровых технологий и возможности обработки больших массивов популяционных данных был ознаменован появлением таких понятий как RWD/RWE (сокр. от англ. *Real-World Data/Real-World Evidence* – реальные клинические данные/реальные клинические доказательства).

Основными постулатами ДМ являются следующие:

- каждое решение врача должно основываться на научных данных;
- вес каждого факта тем больше, чем строже методика научного исследования, в ходе которого он получен.

ДМ является концепцией для врачей, исследователей, администраторов в отрасли здравоохранения. Методической основой ДМ является клиническая эпидемиология – наука, разрабатывающая методы клинических исследований, которые дают возможность делать научно обоснованные заключения, сводя к минимуму влияние систематических и случайных ошибок на результаты исследования [7]. Клиническое исследование (КИ) – это научный эксперимент с участием людей (добровольцев или пациентов), направленный на оценку безопасности и эффективности новых лекарств, методов лечения или медицинских изделий, а также на поиск лучших способов профилактики и лечения болезней. Таким образом, КИ обладают уникальной особенностью, отличающей их от любых других экспериментов – живой человек в качестве объекта. Эта особенность требует соблюдения значительного количества методологических и этических ограничений, что в 1996 году было реализовано в виде специального международного документа – Правил Надлежащей Клинической Практики (GCP). Этот документ закономерно стал развитием инициатив (Нюрнбергский кодекс 1947 г. и Хельсинкская декларация 1964 г.), возникших под влиянием медицинских экспериментов во время Второй мировой войны, а также ответом на ряд трагических событий, связанных с ошибками применения лекарственных средств (талидомидовая трагедия, отравления сульфаниламидом с гликолем). Ключевыми причинами разработки GCP были: этическая защита участников – обеспечение того, чтобы права, безопасность и благополучие участников исследований имели приоритет над научными и общественными интересами; достоверность данных – гарантирование точности, надежности и целостности данных, собираемых в ходе испытаний, для подтверждения безопасности и эффек-

тивности новых лекарственных средств; унификация стандартов – создание единого международного стандарта для проведения КИ, что упростило их взаимное признание разными странами; ответ на этические вызовы – развитие и систематизация этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации; повышение качества лекарств – поддержка высокого качества процессов разработки лекарств, чтобы конечные продукты были безопасными и эффективными для пациентов. Основным принципом GCP является добровольность участия исследуемых в КИ. Информированное добровольное согласие – обязательный документ для участия в клинических исследованиях, подтверждающий, что пациент полностью проинформирован о цели, процедурах, рисках и преимуществах исследования и согласен участвовать добровольно, понимая право отозвать свое согласие в любое время. Оно должно быть оформлено письменно и включать информацию о конфиденциальности данных, контакты ответственных лиц и условия досрочного прекращения участия [8]. Традиционно правила GCP относятся к исследованиям лекарственных средств, но, как видно из определения, следование принципам данного документа является необходимым при проведении любых КИ. Таким образом, GCP – это международные этические и научные стандарты для планирования, проведения, регистрации и представления результатов КИ с участием людей, которые гарантируют защиту прав, безопасности и благополучия участников, а также достоверность данных. В ЕАЭС они основаны на принципах Международного совета по гармонизации (ICH E6) и Хельсинкской декларации, регулируя действия исследователей, спонсоров и этических комитетов, и направлены на признание результатов исследований во всем мире [9]. Помимо этических ограничений, медицинские КИ намного более сложны по сравнению с биологическими экспериментами чисто технически: на человеке эксперимент возможен лишь в ограниченных рамках, поэтому задание необходимых условий исследования существенно ограничено; фиксируемые эффекты часто невелики (не превышают 20 % от уровня в контрольной группе/популяции); выборки неоднородны. Поэтому планирование, проведение, обработка данных и интерпретация результатов в современных КИ является сложной и многоступенчатой задачей.

В методологии доказательной медицины существует несколько ключевых классификаций КИ, основанных на разных критериях.

По цели исследования различают экспериментальные исследования (исследователь активно вмешивается в процесс, назначая воздействие).

К ним относятся рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), нерандомизированные контролируемые исследования, неконтролируемые когортные исследования. Обсервационные (наблюдательные) исследования (исследователь не вмешивается, а наблюдает и анализирует существующие связи). К ним относятся когортные исследования по наличию воздействия, случай-контроль, серии случаев, описание популяции.

По времени наблюдения различают проспективное (планирование и перспективное наблюдение в реальном времени) и ретроспективное (исследование начинается после того, как исход наступил; данные берутся из медицинской документации).

По длительности и характеру наблюдения различают лонгитюдные (наблюдение за одной и той же группой лиц в течение длительного времени – когортные исследования, некоторые РКИ) и поперечные (данные собираются в один конкретный момент времени).

По наличию группы контроля и способу ее формирования выделяют контролируемые (есть группа сравнения (контроля), не получающая изучаемое вмешательство или получающая плацебо/стандартную терапию) и неконтролируемые (нет группы сравнения – например, когортное исследование), исследование с историческим контролем (в качестве контроля используются данные пациентов, лечившихся в прошлом, данные из медицинской документации).

По количеству исследовательских центров различают одноцентровые и многоцентровые.

Основные концепции КИ включают концепцию клинических исходов, популяции и выборки, систематической и случайной ошибки, достоверности и обобщаемости [10].

Клинические исходы в КИ могут рассматриваться в качестве жестких, мягких и суррогатных конечных точек. Жесткие точки – это объективные, измеримые исходы (смерть, выздоровление, размер опухоли, частота переломов, развитие инфаркта миокарда). Мягкие точки – субъективные, зависящие от оценки пациента или врача (качество жизни, улучшение симптомов, например, интенсивность боли, изменение функционального класса). О суррогатных конечных точках говорят в ситуациях, когда некий симптом, который легко и быстро измеряется (например, цифры артериального давления, уровень холестерина или глюкозы крови) четко связан с долгосрочной конечной точкой, определение которой невозможно (слишком долго, дорого) в рамках планируемого КИ (развитие инсульта, осложнений диабета). Следует отметить, что суррогатная конечная точка не может считаться эквивалентной

жесткой, пока не получено прямого доказательства их взаимосвязи.

Популяция – это большая группа людей, проживающих в определенном географическом регионе (например, в Республике Беларусь) или обладающих определенным признаком (например, старше 40 лет). Выборка – это часть популяции, полученная путем отбора. КИ обычно проводятся на выборках. Выбор испытуемых в КИ практически никогда не бывает случайным и задается достаточно строгими критериями включения и исключения, которые представляют собой четкие правила, определяющие, кто может и кто не может участвовать в научном исследовании, чтобы обеспечить достоверность результатов, безопасность участников и соответствие выборки целям исследования, охватывая демографию (возраст, пол), диагнозы (стадия, тип), анамнез, сопутствующие заболевания и другие факторы. Критерии включения устанавливают необходимые характеристики, а критерии исключения – состояния, препятствующие участию, например, беременность, тяжелые сопутствующие патологии, или отказ от участия.

Концепция ошибки в КИ может включать систематическую ошибку – это постоянное, предсказуемое искажение, направленное в одну сторону (переоценка или недооценка), которое приводит к ложным выводам и устраняется только правильным дизайном исследования (рандомизация, ослепление, контроль) и случайную ошибку – это непредсказуемые флуктуации, которые отклоняются от истинного значения случайным образом и компенсируют друг друга в больших выборках. Таким образом, случайная ошибка может быть компенсирована объемом выборки (мощность исследования). Основными препятствиями для увеличения объема выборки в реальном КИ являются технические (отсутствие достаточного количества испытуемых с требуемым набором признаков) и финансовые (чем большее количество испытуемых необходимо включить, тем дороже исследование). Поэтому, как правило, при формировании выборки в нее включают статистически рассчитанное количество объектов, достаточное для обнаружения именно запланированного изначально клинического эффекта [11, 12].

Систематические ошибки могут быть отнесены к трем основным категориям:

ошибка, обусловленная отбором (когда сравниваемые группы пациентов различаются не только по изучаемому признаку, но и по другим факторам, влияющим на исход);

ошибка, обусловленная измерением, когда в сравниваемых группах используются разные методы измерения;

ошибка, обусловленная вмешивающимися факторами, когда один фактор связан с другим и эффект одного искажает эффект другого (таблица).

Еще одним очень важным аспектом медицинских исследований, особенно длительных, является ошибка, обусловленная потерей объектов наблюдения. То есть при проведении анализа данных только для пациентов, которые полностью завершили исследование (*per-protocol analysis*), будет создаваться завышенная оценка переносимости и заниженная – токсичности, так как к концу исследования останутся только «откликнувшиеся» и хорошо переносящие исследуемый метод люди. Обязательное проведение анализа по принципу «намерение лечить» (*intention-to-treat, ITT*), при котором все рандомизированные пациенты анализируются в исходных группах, независимо от завершения исследования позволит устранить ошибку потери для наблюдения и повысит точность выводов.

Ниже определены некоторые основные термины, имеющие отношение к КИ [14]:

исследование клиническое многоцентровое – клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре и, более чем одним исследователем;

исследование динамическое (продольное) – это тип исследования, при проведении которого участников (в отличие от одномоментного (поперечного) исследования) наблюдают в течение промежутка времени для оценки изменения состояния здоровья или возникновения каких-либо событий и факторов, на них влияющих;

исследование когортное – исследование, в котором определенная когорта пациентов прослеживается в течение некоторого периода времени;

исследование контролируемое (КИ) – исследование, в котором данные собираются от основной и контрольной групп. Групп может быть несколько;

исследование контролируемое рандомизированное (РКИ) – эксперимент, в котором субъекты случайным образом распределяются (рандомизируются) в группы, обычно называемыми группами (исследуемого) вмешательства и контроля, для того чтобы им проводились либо не проводились экспериментальные профилактические или терапевтические вмешательства;

исследование обсервационное (или исследование-наблюдение) – это тип исследования, в котором исследователь не вмешивается в естественный ход событий и лишь фиксирует их, без какого-либо воздействия со своей стороны;

исследование открытое – исследование, в котором не применялся слепой метод («ослепление»);

Таблица. Систематические ошибки в КИ. Примеры искажений и методы устранения

Категория ошибки	Пример	Способ коррекции	Источник литературы
Ошибка, обусловленная отбором	Проспективные когортные исследования часто выявляют ассоциацию между приемом мультивитаминовых комплексов и снижением риска некоторых заболеваний. Однако эта связь, как правило, исчезает или существенно ослабевает при проведении рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Причиной является систематическая ошибка отбора: потребители добавок в популяции в среднем имеют более высокий уровень образования и дохода, привержены к здоровому питанию и регулярным физическим нагрузкам, а также реже курят. Таким образом, сравниваемые группы изначально несопоставимы по фундаментальным детерминантам здоровья. Данное смещение, обусловленное поведенческими и социально-экономическими факторами, крайне сложно полностью нивелировать статистическими методами, что требует осторожной интерпретации наблюдаемых ассоциаций и делает РКИ «золотым стандартом» для оценки истинной причинно-следственной связи	Проведение проспективного контролируемого рандомизированного исследования	17
Ошибка, обусловленная измерением	При оценке субъективных или поведенческих исходов, таких как интенсивность боли, уровень тревоги или качество жизни, отсутствие ослепления участников и исследователей систематически искажает результаты в пользу экспериментальной группы. Это явление, известное как «смещение ожидания» (expectation bias), особенно выражено в исследованиях психотерапии, физиотерапии или применения медицинских устройств, где полное ослепление часто технически невозможно. Пациенты, знающие о получении инновационного лечения, склонны сообщать о более значимом улучшении из-за повышенного внимания и веры в эффективность (эффект плацебо). Врачи-оценщики, не будучи слепыми к распределению, могут непреднамеренно интерпретировать неоднозначные симптомы в пользу гипотезы исследования при сборе данных. Данное смещение приводит к завышению величины эффекта интервенции в открытых исследованиях по сравнению с двойными слепыми плацебо-контролируемыми испытаниями	Ослепление при проведении контролируемого исследования	19
Ошибка, обусловленная вмешивающимися факторами	Классическим примером смещения, обусловленного вмешивающимся фактором (конфаундингом), в клинических исследованиях является «парадокс ожирения» (obesity paradox), наблюдаемый при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Многочисленные обсервационные исследования выявляют U-образную или обратную связь между индексом массы тела (ИМТ) и смертностью: у пациентов с избыточным весом или ожирением I степени прогноз часто лучше, чем у пациентов с нормальным ИМТ или истощением. Первоначальная интерпретация этой ассоциации как защитного эффекта лишнего веса методологически ошибочна. Ключевым вмешивающимся фактором здесь выступает кахексия – патологическое истощение, являющееся прямым следствием терминальной стадии тяжелых хронических заболеваний, включая ХСН, рак и ХОБЛ. Низкий ИМТ в таких когортах часто является не исходной характеристикой, а маркером уже существующей и прогрессирующей катаболической болезни. Таким образом, связь между низким ИМТ и высокой смертностью опосредована тяжестью основной патологии (конфаундер), а не является причинно-следственной. Без учета этого фактора анализ дает искаженную картину, якобы свидетельствующую о пользе ожирения	Проведение проспективного рандомизированного контролируемого исследования	20, 21

исследование проспективное – исследование, которое планируется в реальном времени, группы формируются до сбора данных и отслеживаются также в реальном времени;

исследование ретроспективное – исследование, в котором группы формируются после сбора данных, изучается прошлое набранных исследуемых объектов;

исследование серии случаев – изучение серии (группы) пациентов, как правило численностью 10 человек и более, имеющих определенное заболевание/исходы. Контрольная группа в исследовании серии случаев отсутствует;

исследование слепое – исследование, в котором исследователи и/или участники не знают, к какой группе принадлежат участники в экспе-

рименте (какому вмешательству подвергаются), или из какой популяции участники были выбраны при неэкспериментальном исследовании;

исследование случай-контроль – это эпидемиологическое обсервационное аналитическое динамическое (продольное) ретроспективное исследование, в котором две исследуемые группы, различающиеся по полученному результату, сравниваются на основе предполагаемого влияющего фактора. Исследования с контрольной группой часто используются для определения факторов, которые могут повлиять на состояние здоровья, путем сравнения участников, у которых есть заболевание («случаи») и участников, у которых оно отсутствует («контроли»);

контрольная группа – это группа участников, которая не получает нового изучаемого лечения (например, новое лекарство или метод), а вместо этого получает плацебо, стандартное лечение или не получает лечения вовсе, чтобы служить базовым показателем для сравнения эффектов с экспериментальной группой.

Основной задачей всех этих особенностей планирования и проведения КИ является достижение достоверности (валидности) и обобщаемости (генерализуемости) его результатов. Достоверность отражает степень, в которой дизайн и проведение исследования минимизируют систематические ошибки, обеспечивая уверенность в том, что выявленные эффекты действительно обусловлены изучаемым вмешательством (внутренняя достоверность). Обобщаемость определяет возможность распространения этих выводов на более широкие популяции пациентов и условия реального здравоохранения (внешняя достоверность). Оптимальное исследование стремится к балансу между максимальной внутренней достоверностью (например, через рандомизацию и ослепление) и достаточной обобщаемостью (через репрезентативную выборку и прагматичный дизайн), поскольку вывод, надежный лишь в узких рамках протокола, имеет ограниченную практическую ценность [13].

Накопление значительного количества данных, полученных при проведении КИ самого разного качества, электронные базы данных (PubMed, The Cochrane Library и др.), развитие статистических методов обработки данных позволили в итоге сформировать современную концепцию ДМ, включающей, наряду с КИ, более высокие уровни обобщения данных – систематические обзоры и метаанализы. Систематический обзор – это строгий научный метод поиска, критической оценки и обобщения всех существующих исследований по конкретной теме, а метаанализ – это статистический инструмент, который часто применяется

внутри систематического обзора для объединения численных данных нескольких исследований в один крупный анализ, создавая более надежные и точные выводы, в том числе за счет увеличения мощности исследования, что зачастую невозможно в рамках проведения отдельного РКИ. По сути, систематический обзор – это процесс сбора доказательств, а метаанализ – это статистическое «сложение» этих доказательств для получения единого результата [15].

Современный этап получения научных данных об эффективности и безопасности методов лечения, профилактики, диагностики и реабилитации у пациентов связан с использованием больших электронных баз данных реальной клинической практики (электронные карты, страховые данные, регистры пациентов, носимые устройства, опросы) – RWD/RWE, то есть необработанные данные о здоровье пациентов, собираемые вне КИ. И если в недавнем прошлом в отношении лекарственных препаратов постмаркетинговые (после регистрации в стране) исследования ассоциировались исключительно с проблемами безопасности, то в настоящее время выделяют перспективы использования RWD/RWE при разработке лекарств в следующих основных шести категориях:

лекарственные взаимодействия (drug–drug interaction, DDI);

подбор дозы лекарственного средства в особых группах населения, таких как пациенты с нарушением функции органов элиминации;

дозирование лекарственных средств у детей;

использование количественной клинической фармакологии в разработке лекарственных средств на основе моделей (modelinformed drug development, MIDD);

использование RWE в качестве параллельного источника данных, дополняющего результаты РКИ, для расширения показаний;

RWD/RWE для создания внешнего контроля при редких заболеваниях [16].

Очевидно, что технический прогресс позволит расширить методологический аппарат RWD/RWE, разрабатываемый для лекарственных средств, на другие медицинские технологии (оборудование, услуги, методы диагностики, профилактики).

Таким образом, историко-философский анализ демонстрирует, что методология современной медицины сформировалась в результате диалектического синтеза эмпирической традиции, восходящей к Бэкону, и рационалистического подхода, инициированного Декартом, что привело к осознанию науки как многоуровневой системы, где взаимодействие факта и теории является движущей силой познания. Уникальность медицины как

науки заключается в необходимости постоянного методологического баланса между строгостью экспериментального исследования и этической ответственностью, обусловленной спецификой ее объекта – человека. Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) сохраняет статус «золотого стандарта» в клинической медицине. Его научная значимость и достоверность напрямую зависят от методологической строгости, которая закладывается на этапе планирования и реализуется в ходе проведения. Ключевые элементы такого дизайна – рандомизация, ослепление и формирование репрезентативной выборки – служат единой цели: минимизации систематических ошибок (смещений отбора, измерения и влияния вмешивающихся факторов) для получения внутренне достоверных и обобщаемых результатов.

Вместе с тем следует отметить, что выбор дизайна исследования определяется первичным исследовательским вопросом (PICO: Population – популяция, Intervention – вмешательство, Comparison – сравнение, Outcome – исход). Нет «лучшего» дизайна вообще – есть наиболее подходящий для конкретной научной цели. Сила причинно-следственного вывода убывает от РКИ к наблюдательным исследованиям, в то время как обобщаемость результатов и этическая приемлемость, как правило, возрастают.

Подводя итог, можно утверждать, что эволюция медицинского познания формирует не жесткую иерархию, а динамическую экосистему исследовательских дизайнов, где ключевой компетенцией становится способность к научно-практическому суждению – методологически корректной интеграции строгих данных контролируемых исследований и доказательств из реальной клинической практики для решения конкретных задач с учетом этических императивов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Леонардо да Винчи. Избранные произведения: в 2 т. / Леонардо да Винчи; оформ. И. Рерберга. – М.; Л.: Academia, 1935. – Т. 1–2. – 364 с.
2. Миронов, В. Б. Пир мудрецов: учеб. пособие / В. Б. Миронов. – М.: [б. и.], 1994. – 301 с.
3. Философия науки и медицины: учебник для аспирантов и соискателей / Ю. М. Хрусталева, Г. И. Царегородцев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
4. Вохидова, Ш. Ш. Влияние философии Френсиса Бэкона на развитие медицинской науки / Ш. Ш. Вохидова, А. К. Черемисина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 6. – С. 954–956.
5. Фокин, С. Л. Болезнь и здоровье в философии Рене Декарта / С. Л. Фокин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Философия и конфликтология. – 2018. – Т. 34, № 3. – С. 381–390.

6. Лебедев, С. А. Структура научного знания и его уровни / С. А. Лебедев // Журнал философских исследований. – 2016. – № 1. – С. 1.
7. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
8. Ревтович, М. Ю., Голобородько Н. В., Трушель Н. А. Составление формы информированного согласия при проведении исследований на людях // Медицинский журнал. – 2025. – № 4. – С. 138–147.
9. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 1 авг. 2025 г. № 63. – [Б. м. : б. и.], 2025. – ... с.
10. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. – 3-е изд. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
11. Тихова, Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос № 1: как определить необходимый объем выборки? / Г. П. Тихова // Региональная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 57–63.
12. Баврина, А. П. Основные понятия статистики / А. П. Баврина // Медицинский альманах. – 2020. – № 3(64). – С. 101–111.
13. Гайят, Г. Путеводитель читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказанном / Г. Гайят. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 382 с.
14. Кожанова, И. Н. Оценка медицинских технологий. Терминология / И. Н. Кожанова // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2021. – № 2(107). – С. 12–26.
15. Gopalakrishnan, S. Systematic Reviews and Meta-analysis: Understanding the Best Evidence in Primary Healthcare / S. Gopalakrishnan, P. Ganeshkumar // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2013. – Vol. 2, no. 1. – P. 9–14.
16. Колбин, А. С. Применение данных реальной клинической практики с позиции клинической фармакологии при разработке лекарственных средств / А. С. Колбин, А. Р. Ниязов // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 32, № 4. – С. ...
17. Mursu, J. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study / J. Mursu, K. Robien, L. J. Harnack [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2011. – Vol. 171, № 18. – P. 1625–1633.
18. Kim, H. J. Association of multivitamin and mineral supplementation and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / H. J. Kim, H. W. Lee, S. Y. Kim [et al.] // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2018. – Vol. 11, № 7. – P. e004224.
19. Cuijpers, P. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence / P. Cuijpers, I. A. Cristea, E. Karyotaki, M. Reijnders, M. J. H. Huibers // World Psychiatry. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 245–258.
20. Oreopoulos, A. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis / A. Oreopoulos, R. Padwal, K. Kalantar-Zadeh [et al.] // American Heart Journal. – 2008. – Vol. 156, № 1. – P. 13–22.
21. Padwal, R. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data / R. Padwal, F. A. McAlister, J. J. McMurray [et al.]; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) // International Journal of Obesity. – 2014. – Vol. 38, № 8. – P. 1110–1114.

References

1. Leonardo da Vinci. Izbrannyye proizvedeniya [Selected works] / Leonardo da Vinci. – М.; Л.: Academia, 1935. – 364 p. [in Russian].

2. Mironov, V. B. Pir mudretsov [Feast of the Sages] / V. B. Mironov. – M.: [s. n.], 1994. – 301 p. [in Russian].
3. *Filosofiya nauki i meditsiny* [Philosophy of science and medicine] / Yu. M. Khrustalev, G. I. Tsaregorodtsev. – M.: GEOTAR-Media, 2007. – 512 p. [in Russian].
4. Vokhidova, Sh. Sh. Vliyaniye filosofii Frensis Bekona na razvitiye meditsinskoy nauki [The influence of Francis Bacon's philosophy on the development of medical science] / Sh. Sh. Vokhidova, A. K. Cheremisina // *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy* – 2017. – Vol. 7, № 6. – P. 954–956 [in Russian].
5. Fokin, S. L. Bolezn' i zdorov'ye v filosofii Rene Dekarta [Illness and health in the philosophy of René Descartes] / S. L. Fokin // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Filosofiya i konfliktologiya*. – 2018. – Vol. 34, № 3. – P. 381–390 [in Russian].
6. Lebedev, S. A. Struktura nauchnogo znaniya i yego urovni [The structure of scientific knowledge and its levels] / S. A. Lebedev // *Zhurnal filosofskikh issledovaniy* – 2016. – № 1. – P. 1 [in Russian].
7. Rebrova, O. Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh [Statistical analysis of medical data] / O. Yu. Rebrova. – M.: Media Sfera, 2003. – 312 p. [in Russian].
8. Revtovich, M. Y u., Goloborod'ko N. V., Trushel' N. A. Sostavlenie formy informirovannogo soglasiya pri provedenii issledovaniy na lyudyakh // *Meditsinskij zhurnal*. – 2025. – № 4. – P. 138–147 [in Russian].
9. *Pravila nadlezhashchey klinicheskoy praktiki Yevraziyskogo ekonomicheskogo soyuza* [Good Clinical Practice Rules of the Eurasian Economic Union]: resheniye Soveta Yevraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 1 avg. 2025 g. № 63 – [S. l.: s. n.], 2025 [in Russian].
10. Flecher, R. Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny [Clinical epidemiology. Fundamentals of evidence-based medicine] / R. Flecher, S. Flecher, E. Vagner. – 3rd ed. – M.: Media Sfera, 2004. – 352 p. [in Russian].
11. Tikhova, G. P. Planiroym klinicheskoye issledovaniye. Vopros № 1: kak opredelit' neobkhodimyy ob'yem vyborki? [Planning a clinical study. Question № 1: how to determine the required sample size?] / G. P. Tikhova // *Regional'naya anesteziya i lecheniye ostroy boli*. – 2014. – Vol. 8, № 3. – P. 57–63 [in Russian].
12. Bavrina, A. P. Osnovnyye ponyatiya statistiki [Basic concepts of statistics] / A. P. Bavrina // *Meditsinskiy al'manakh*. – 2020. – № 3(64). – P. 101–111 [in Russian].
13. Fayatt, G. Putevoditel' chitatelya meditsinskoy literatury. Printsipy klinicheskoy praktiki, osnovannoy na dokazannom [Guide to the reader of medical literature. Principles of Evidence-Based Clinical Practice] / G. Fayatt. – M.: Media Sfera, 2003. – 382 p. [in Russian].
14. Kozhanova, I. N. Otsenka meditsinskikh tekhnologiy. Terminologiya [Health technology assessment. Terminology] / I. N. Kozhanova // *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdoravookhraneniya*. – 2021. – № 2(107). – P. 12–26 [in Russian].
15. Gopalakrishnan, S. Systematic Reviews and Meta-analysis: Understanding the Best Evidence in Primary Healthcare / S. Gopalakrishnan, P. Ganeshkumar // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 9–14.
16. Kolbin, A. S. Primeneniye dannykh real'noy klinicheskoy praktiki s pozitsii klinicheskoy farmakologii pri razrabotke lekarstvennykh sredstv [The use of real-world clinical practice data from the perspective of clinical pharmacology in drug development] / A. S. Kolbin, A. R. Niyazov // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. – 2023. – Vol. 32, № 4. – P. ... [in Russian].
17. Mursu, J. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study / J. Mursu, K. Robien, L. J. Harnack [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 171, № 18. – P. 1625–1633.
18. Kim, H. J. Association of multivitamin and mineral supplementation and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / H. J. Kim, H. W. Lee, S. Y. Kim [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2018. – Vol. 11, № 7. – P. e004224.
19. Cuijpers, P. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence / P. Cuijpers, I. A. Cristea, E. Karyotaki, M. Reijnders, M. J. H. Huibers // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 245–258.
20. Oreopoulos, A. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis / A. Oreopoulos, R. Padwal, K. Kalantar-Zadeh [et al.] // *American Heart Journal*. – 2008. – Vol. 156, № 1. – P. 13–22.
21. Padwal, R. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data / R. Padwal, F. A. McAlister, J. J. McMurray [et al.]; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) // *International Journal of Obesity*. – 2014. – Vol. 38, № 8. – P. 1110–1114.

Поступила 14.01.2026 г.