

О. В. Красько¹, М. Ю. Ревтович²

ОСНОВНЫЕ ДИЗАЙНЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГНУ «Объединенный институт проблем информатики
Национальной академии наук Беларуси»,¹
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Качество исследования и достоверность результатов, которые могут быть получены в ходе его выполнения, напрямую зависят от правильности выбора дизайна исследования. В связи с этим грамотный выбор дизайна является основополагающим фактором на этапе планирования исследования и залогом его успеха. В статье представлены основные дизайны клинических исследований и этапы их планирования.

Ключевые слова: дизайн клинического исследования, виды дизайна, этапы планирования исследования.

O. V. Krasko¹, M. Yu. Reutovich²

BASIC CLINICAL RESEARCH DESIGNS

United Institute of Informatics Problems «National Academy of Sciences»,¹
Educational Institution «Belarusian State Medical University»²

The quality of the study and the reliability of the results that can be obtained during its implementation directly depend on the correctness of the choice of the study design. In this regard, a competent choice of design is a fundamental factor at the planning stage of research and the key to its success. The article presents the main clinical trial designs and the stages of their planning.

Key words: clinical trial design, types of design, stages of trial planning.

Качество исследования и достоверность результатов, которые могут быть получены в ходе его выполнения, напрямую зависят от правильности выбора дизайна исследования. В связи с этим выбор дизайна является основополагающим фактором на этапе планирования научно-исследовательской работы. Начиная рассматривать вопрос дизайнов научных исследований, перечислим этапы, которые следует выполнить при планировании конкретной научно-исследовательской работы.

Этап 1: Сформулируйте цель исследования, основные гипотезы.

Этап 2: Спланируйте исследовательский проект, а именно определите дизайн планируемого исследования, определите объект и предмет исследования, порядок формирования выборки, объем исследования, разработайте учетные документы.

Этап 3: Соберите данные, релевантные вашим целям и гипотезам.

Этап 4: Сведите данные с помощью описательной статистики.

Сводка данных включает в себя

– общие сведения: количество наблюдений (строк), количество переменных (столбцов), типы данных (числовые, категориальные, текстовые и т. д.), число пропущенных значений;

– описательные статистики: для количественных переменных – это меры центральной тенденции (среднее, медиана и мода), меры разброса (интерквартильный размах, дисперсия, среднееквадратическое отклонение), перцентильные меры; для категориальных переменных – это частотный анализ событий или явлений (абсолютная частота, относительная частота или процент, мода);

– анализ форм распределения;

– графическое представление (гистограммы, ящики с усами (boxplot), диаграммы рассеяния, столбиковые и круговые диаграммы) – для визуализации распределения и структуры данных.

Этап 5: Проверьте гипотезы с помощью методов проверки гипотез и/или оцените эффекты с помощью статистических расчетов.

Этап 6: Интерпретируйте результаты.

Этап 7: Экстраполируйте на исследуемую популяцию. Исследуемая популяция – это вся совокупность индивидов (объектов), на которые направлено исследование и на которую предполагается обобщение его результатов. В клинической эпидемиологии и других научных дисциплинах это теоретическая или реальная группа, обладающая общими характеристиками (например, возраст, регион проживания, наличие определенного заболевания), из которой отбирается выборка для анализа.

В настоящей статье речь пойдет только о втором этапе, а именно об этапе планирования исследовательского проекта или точнее о выборе дизайна клинического исследования. Остановимся только на основных дизайнах клинических исследований, принимая во внимание большое их многообразие, описанное в литературе [1].

Прежде, чем перейти к рассмотрению особенностей различных дизайнов клинических исследований, рассмотрим базовые понятия эпидемиологии и доказательной медицины, которые позже будут определять дизайн исследования, возможные методы анализа данных, интерпретацию результатов и возможную экстраполяцию.

Клинические исследования проводятся ради конечной цели, в качестве которой могут рассматриваться:

а) снижение риска развития заболевания, что подразумевает под собой нивелирование или снижение интенсивности воздействия, приводящего к возникновению заболевания;

б) снижение риска (вероятности) неблагоприятного исхода при уже развившемся заболевании. Под исходом понимается состояние пациента (параметра пациента), зафиксированное в процессе исследований. Основные исходы – это смерть, заболевание, дискомфорт, инвалидизация, неудовлетворенность (качество жизни), выздоровление (ремиссия), когда речь идет о сравнении методов лечения.

В ряде ситуаций исследования проводятся для оценки возможности снижения стоимости лечения. В этом случае речь идет о «неувеличении» (приемлемости) рисков и неблагоприятных исходов при использовании предлагаемого метода лечения при снижении его стоимости.

Прогностический фактор (предиктор) – идентифицирует группы пациентов с одинаковым заболеванием, но различным прогнозом его исхода. Такие факторы могут быть благоприятными и неблагоприятными. Установление причинно-следственной связи между фактором и исходом – важнейший аспект медицинских исследований [2].

Дизайн исследования – это тот план, который является основой реализации научного проекта (исследования) для достижения поставленной цели и реализации сформулированных задач на этапе I планирования. Именно дизайн исследования определяет порядок сбора, анализа

и интерпретации данных в соответствии с целями и задачами исследования. В клинических исследованиях – основной единицей исследования является пациент (испытуемый, доброволец и др.) [3]. Попытаемся разобраться в видах клинических дизайнов, рассмотрев их классификацию (рисунок 1).

Ниже приводим классификацию дизайнов клинических исследований [4, 5]:

I. По цели исследования:

– описательные – описывают признаки, распространённость или поведение явлений, групп или состояний, без попытки установить причинно-следственные связи;

– аналитические, основная цель которых выявление и количественная оценка взаимосвязей между факторами и исходами, а не просто описание наблюдаемых явлений, также данная разновидность дизайна может использоваться для проверки гипотез, оценки причинно-следственных связей, сравнения эффективности методов лечения, выявления прогностических факторов, оценки факторов риска; (повтор)

– экспериментальные – есть наличие активного воздействия (вмешательства), результат которого должен дать определенный эффект (например, оценка эффективности нового способа хирургического вмешательства, нового лекарственного средства).

II. По направлению исследования:

– выдвигающие гипотезу исследования (exploratory studies), эти исследования направлены на выявление новых закономерностей, формулирование гипотез, постановку новых научных вопросов. Они часто используются на ранних этапах изучения явлений, когда еще недостаточно информации для формулировки четкой гипотезы.

– проверяющие гипотезу исследования (confirmatory studies), эти исследования направлены на проверку уже сформулированных гипотез. Обычно они имеют четкую структуру, используют количественные методы и статистический анализ.

III. По временной структуре:

– поперечные – данные собираются в один момент времени (хотя это может быть несколько дней, недель, даже месяцев), не показывают динамику;

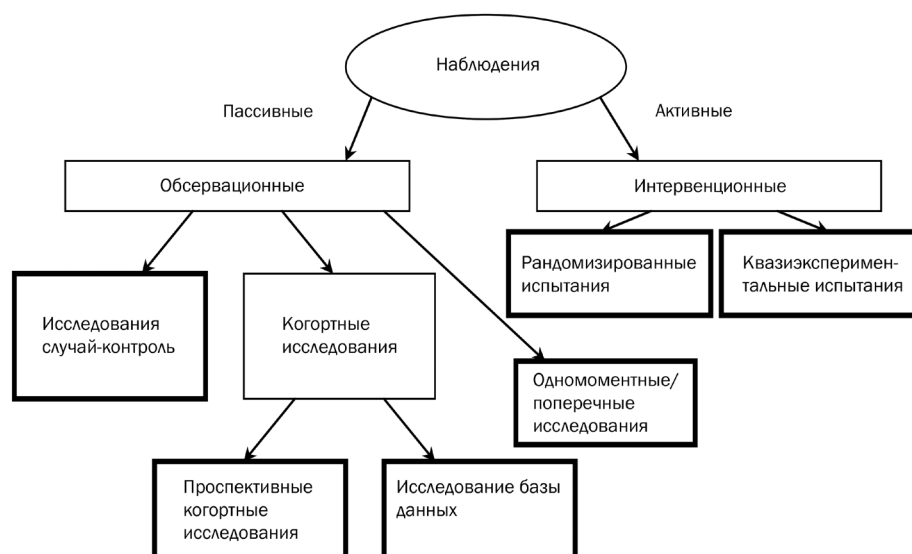


Рисунок 1. Виды дизайнов клинических исследований

□ Молодому ученому

– продольные – данные собираются в течение некоторого временного интервала (неоднократно) и позволяют отслеживать изменения (динамику) в исследуемых признаках (данных) пациентов.

IV. По степени вмешательства в процесс лечения или распределения пациентов:

– обсервационные (наблюдательные) – исследователь не вмешивается в процесс лечения или распределения пациентов. Обсервационные исследования в свою очередь делятся на три основных вида: исследования случай-контроль; когортные исследования; одномоментные/поперечные исследования [6].

– интервенционные (экспериментальные) исследования – предполагают активное вмешательство исследователя в процесс лечения путем назначения различного лечения в группах сравнения. Проведение подобных исследований подразумевает выполнение рандомизации, оценку эффекта вмешательства на исход заболевания. Рандомизация не является обязательным атрибутом интервенционных исследований, которые могут осуществляться и без неё. В связи с этим различают нерандомизированные и рандомизированные контролируемые испытания контролируемые.

V. В зависимости от наличия группы контроля/сравнения:

– контролируемые исследования (случай-контроль, когортное исследование, рандомизированное клиническое испытание);

– неконтролируемые исследования.

Рассмотрим варианты обсервационных исследований.

Когортное исследование предполагает использование когорты, то есть группы лиц, объединенной общим признаком и наблюдаемых в течение определенного периода времени, чтобы проследить, что с ними произойдет в дальнейшем. Это исследование по временному признаку и формированию выборки является продольным (longitudinal) или исследованием возникновения заболеваний (событий/исходов). Последнее предполагает, что группа (когорта) сформирована в настоящее время

и будет прослежена в будущем для оценки возникновения определенного исхода заболевания (при воздействии фактора). Также исследование когорты может проводиться по архивным документам. В этом случае это историческое когортное исследование (database study/historical cohort study/nonconcurrent cohort study), однако оно не перестает быть проспективным по сути: события в сформированной когорте оцениваются по архивным документам (медицинская карта стационарного пациента, медицинская карта амбулаторного пациента).

Основной целью когортного исследования является изучение возникновения исхода (события, состояния, заболевания). Когорта может набираться не в определенный момент времени, например, изучение развития сопутствующего заболевания при сахарном диабете – когорта может формироваться из тех, кому диагностирован сахарный диабет в течение 2015–2018 гг. и далее в рамках наблюдения будет определено время развития сопутствующей патологии (если таковая разовьется) в течение 10 лет с момента включения пациента в исследование. Календарно точки наблюдения будут разнесены, но относительно когорты исследуемых – время для них будет течь с момента заболевания, то есть год спустя начала основного заболевания, два года и т. д.

Когортное исследование – это «зеркало» исследуемой популяции, то есть его результаты демонстрируют то, что будет происходить в масштабах данной популяции, при условии правильного планирования дизайна когортного исследования. Отвечает на вопрос – что произойдет (хотя, возможно, согласно медицинским документам уже произошло) относительно точки во времени, в которой измерены факторы риска.

Выборка в данном исследовании является естественной, при котором участники выбираются случайным образом из всей популяции исследования, позволяет распространить выводы на популяцию исследования.

На рисунке 2 ниже приведена простейшая схема когортного исследования для такого события как развитие заболевания.

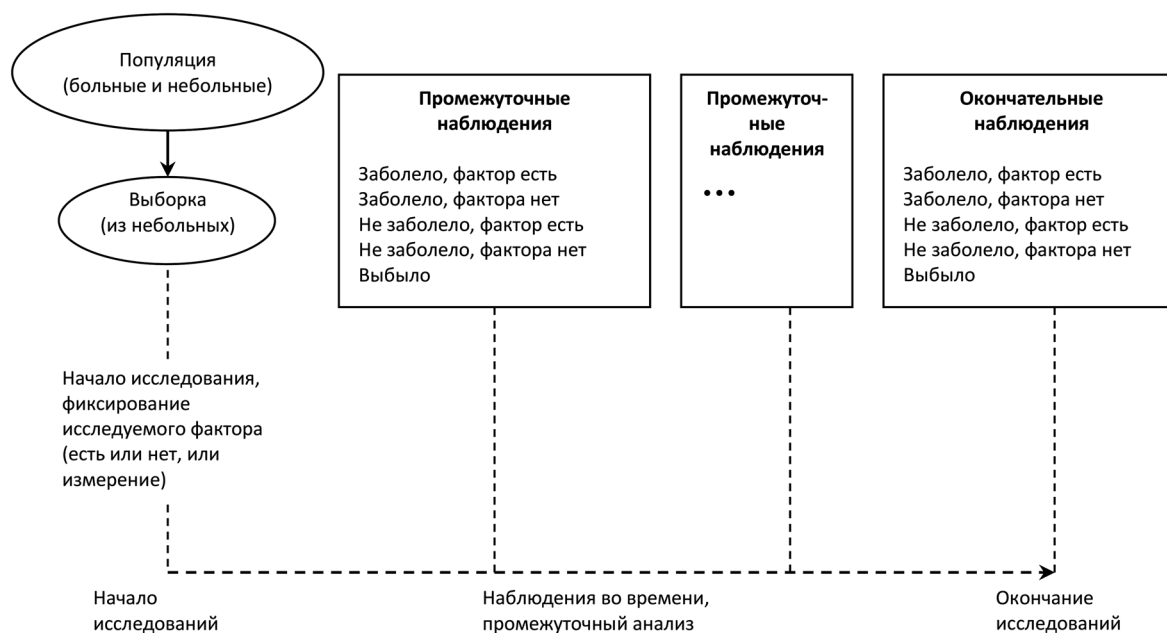


Рисунок 2. Схема когортного исследования

При описании дизайна когортного исследования (например, в статье или диссертации) необходимо [1]:

1. Определить критерии включения и исключения в исследование в соответствии с целями исследования и целевой популяцией.

2. Оценить имеются ли у исследуемой когорты риск развития исхода (например, риск развития заболевания), поскольку бессмысленно наблюдать пациентов, у которых исход уже имеет место, или не наступит никогда.

3. Определить все ли члены когорты завершили исследование, поскольку выбывание в процессе исследования может приводить к систематическим ошибкам.

4. Отметить одинаково ли проводилось выявление исходов, поскольку это также может быть причиной систематической ошибки. Под систематической ошибкой понимают устойчивое отклонение результатов измерений или наблюдений от истинного значения, возникающее из-за дефектов в методологии, оборудовании или процедуре организации исследования.

Исследование «случай-контроль»

В исследованиях «случай-контроль» («case-control» study) сравнивается распространенность предполагаемого фактора риска в группе с некоторым заболеванием (явлением) и в группе сравнения. Основной вопрос исследований «случай-контроль» – это установление степени ассоциации между риском исхода и факторами, включенными в исследование. Иными словами, в исследованиях с подобным дизайном будет оцениваться степень, с которой данные факторы могут быть ассоциированы с исходом. Если заболевание является редким, исследование «случай-контроль» может помочь в определении различий в группах, связанных с исследуемыми факторами. Однако, в исследовании «случай-контроль» невозможно определить частоту возникновения исхода (заболевания) в исследуемой популяции, поскольку группы подбираются искусственно для выявления факторов, связанных с исходом. Этот тип исследования более склонен к смещениям (систематическим ошибкам), и более подходит к исследованию редких заболеваний.

Выборка в данном исследовании носит название целевой, исследователь выбирает участников исследования на основе определённых критериев, которые соответствуют целям исследования.

В отличие от когортных исследований, в которых исследуется соотношение подверженных и неподверженных предполагаемому фактору риска по отношению к исходу (например, заболеванию), исследование «случай-контроль» обычно сравнивает пациентов с исходами (группа «случай») и без исходов (группа «контроль») по отношению к уровню воздействия предполагаемого фактора риска. Иными словами, исследование «случай-контроль» – это исследование разницы в проявлении факторов между двумя (или более) группами, одна из которых является контрольной (базовой, группой не имеющих заболевания, интересующего исследователя). Подобное исследование не может отражать соотношение страдающих/не страдающих от изучаемого заболевания в исследуемой популяции, однако может отобразить разницу в частоте изучаемого фактора для пациентов,

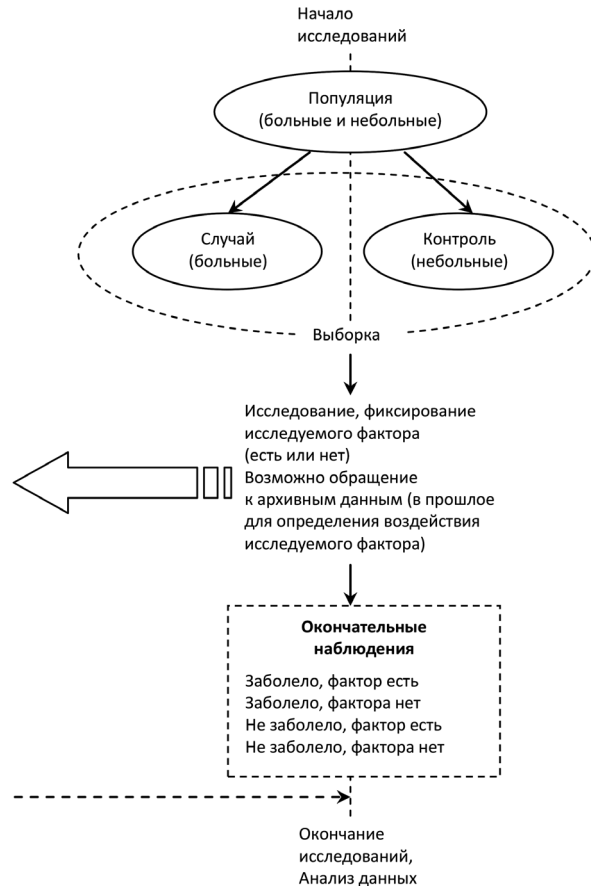


Рисунок 3. Схема исследования случай-контроль

страдающих/не страдающих от изучаемого заболевания при правильном планировании дизайна исследования. Отвечает на вопрос – что произошло и привело к исходу. На рисунке 3 представлена схема исследования случай-контроль.

При описании дизайна исследования случай-контроль (например, в статье или диссертации) необходимо [1]:

1. Определить критерии включения и исключения в исследование в соответствии с целями исследования и целевой популяцией.

2. Обратит внимание на то производилось ли включение в исследование пациентов в начале заболевания, поскольку факторы риска могут быть связаны как с началом, так и с длительностью заболевания.

3. Определить сопоставимость основной группы и группы сравнения по всем факторам, кроме изучаемого; для обоснованной оценки отношения шансов необходима сопоставимость сравниваемых групп.

4. Оценить одинаковы ли методы воздействия в основной и контрольной группах, не существует ли систематической ошибки.

Одномоментное исследование (cross-sectional or prevalence study) – вариант описательного (как правило) исследования, проводимого в определенный момент времени с целью оценки распространенности заболевания или исхода, изучения течения заболевания и т. д. Как следует из сущности такого исследования, изучается распространенность заболевания, а не случаи возникновения. Одномоментное исследование также носит название исследования распространенности, отвечая

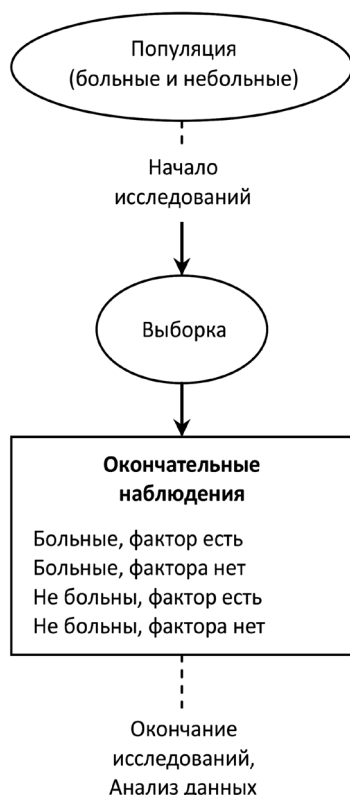


Рисунок 4. Схема одномоментного исследования

на вопрос – что происходит прямо сейчас (хотя формально исследование может продолжаться некоторое время). На рисунке 4 представлена схема одномоментного исследования.

При описании дизайна одномоментного исследования необходимо [1]:

1. Определить критерии выявления случая, поскольку распространенность зависит от того, что исследователь понимает под случаем.
2. Указать точные критерии включения исследуемых в популяцию, поскольку распространенность зависит от характеристик популяции.
3. Оценить репрезентативность исследуемой выборки, поскольку распространенность для выборки будет экстраполироваться на всю популяцию.

Несмотря на кажущуюся простоту в представленных выше признаках обсервационных дизайнов исследования, зачастую определить дизайн клинического исследования представляет определенные трудности. Приведем пример, который немного не укладывается в базовые дизайны.

Пример. Предполагается изучение эффективности системной полихимиотерапии по схеме карбоплатин + паклитаксел у пациентов после радикального хирургического лечения рака яичников в трех группах (по 50 пациентов в каждой) с различными гистологическими его вариантами (группа I – серозная карцинома, группа II – муцинозная карцинома, группа III – серозно-муцинозная карцинома). Набор пациентов в группы будет осуществляться путем последовательного включения в зависимости от результатов послеоперационного гистологического исследования. Результаты лечения будут оцениваться через 12 месяцев.

Правильным ответом на вопрос о дизайне клинического исследования будет – Обсервационное Проспективное Продолжное Сравнительное (аналитическое) исследование.

Обсервационное: исследователь не вмешивается в процесс лечения пациентов, то есть лечение одинаково для всех.

Проспективное – группы будут формироваться в течение определенного временного интервала в процессе выполнения исследования.

Продолжное – данные собираются во времени (12 месяцев).

Сравнительное – сравниваются результаты лечения трех групп.

Аналитическое – будут сделаны аналитические выводы.

В англоязычных источниках такой дизайн часто описывают как: “Prospective observational comparative study” или “Longitudinal observational study with predefined diagnostic groups”.

Рандомизированные клинические испытания (РКИ)

Цель таких исследований (experimental studies or randomized clinical trials – RCT) – определить наилучший вариант лечения среди нескольких оцениваемых. Как следует из названия такие исследования основаны на рандомизации пациентов в различные группы и минимизируют потенциальную ошибку выборки (систематическую ошибку). Рандомизация – это метод случайного распределения участников клинического исследования по группам (экспериментальной и контрольной). Цель рандомизации – минимизация систематических ошибок (смещения отбора). Благодаря случайности каждый участник имеет равные шансы попасть в любую группу, что позволяет приписывать различия в исходах именно вмешательству, а не другим факторам. Исследование является проспективным по своей сути, поскольку пациенты включаются в исследование и наблюдаются в течение некоторого периода времени после начала испытаний

Слепой метод – процедура, обеспечивающая отсутствие информации о том, к какой группе – экспериментальной или контрольной (группе сравнения) – отнесен каждый испытуемый. При простом слепом методе информация отсутствует только у испытуемых, при двойном слепом – у испытуемых и исследователей, при тройном слепом – у испытуемых, исследователей и лиц, проводящих статистическую обработку. Данная процедура применяется для устранения систематической ошибки в подобного рода исследованиях. На рисунке 5 представлена схема рандомизированного клинического испытания.

В РКИ групп может быть несколько. Однако, как правило, их две: экспериментальная (опытная, основная) группа и группа сравнения. Пациентам в группе сравнения назначается лечение, принятое к данному моменту в качестве стандарта (регламентированное действующим клиническим протоколом), в экспериментальной, как следует из названия, проводится некоторое экспериментальное лечение. Следует отметить, что пациенты сравнительной (контрольной) группы могут не получать лечения (получать плацебо).



Рисунок 5. Схема рандомизированного клинического испытания

При описании дизайна РКИ необходимо [1]:

1. Определить критерии включения и исключения в соответствии с целями исследования и целевой популяцией.

2. Обеспечить случайный характер разделения испытуемых на основную группу и группу сравнения, поскольку это надежный способ избежать систематических ошибок.

3. Определить насколько «слепым» было исследование, то есть, знали ли испытуемые, персонал и исследователь, к какой группе принадлежит каждый испытуемый. Полностью слепое исследование позволяет избежать смещения оценок. Под смещением оценок в исследовании понимают разновидность систематической ошибки, при которой статистические оценки (например, среднее значение, коэффициенты регрессии, вероятность) последовательно отклоняются от истинного значения параметра из-за дефектов в дизайне, сборе данных или анализе.

4. Оценить единообразие в группах сравнения всех их характеристик, объема лечебных мероприятий, кроме изучаемого (в основной и в группе сравнения объем лечебных мероприятий будет различаться).

5. Определить получали ли все испытуемые предписанное лечение (воздействие) или данные будут оцениваться по факту полученного воздействия. Во втором случае такое исследование превращается в когортное исследование.

В настоящее время при планировании проведения рандомизированных клинических испытаний, а также при описании их результатов следует руководствоваться требованиями CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) [7], последняя обновленная версия которых размещена на сайте – <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>.

Квазиэкспериментальные исследования. Основное их отличие от РКИ заключается в том, что по некоторым причинам (этическим, законодательным и др.) рандомизация не может быть проведена. Хотя может показаться, что группы отличаются только уровнем некоторого

фактора (например, стандартное (то есть регламентированное действующими клиническими протоколами) и экспериментальное лечение, но эти группы не образуются путем рандомизации по этому фактору. Отсутствие рандомизации, а также неспособность контролировать с помощью дизайна уровень воздействия изучаемого фактора и иных связанных с исследованием факторов, делают такой вид исследования менее желательным для установления причинно-следственной связи между фактором риска и исхода. Но, тем не менее, такие исследования возникают во врачебной практике. Типичный пример – это исследования, которые планируются не заранее, а исходя из опыта врача-клинициста. Например, врач-психотерапевт несколько лет ведет прием пациентов с повышенной тревожностью. Лечение проводится согласно действующим клиническим протоколам (стандартам) лечения рассматриваемой в исследовании патологии. Исходом является состояние пациента спустя год после начала лечения. Накопив практический опыт, врач понимает, что стандартный метод можно улучшить. Следующие несколько лет пациенты, включаемые в исследование, проходят лечение по измененному (усовершенствованному) методу, также фиксируется их состояние спустя год после начала лечения. Фактический материал, накопленный по двум группам (стандартного и экспериментального лечения) должен послужить доказательством, что усовершенствованный метод дает лучшие результаты лечения. Обращаем внимание, что подобный вариант исследования относится по структуре своего дизайна к когортным исследованиям, а не к рандомизированным клиническим. Лечение по разным методам будет рассматриваться как фактор, влияющий на исход заболевания. Исследование будет квазиэкспериментальным, и после учета всех вмешивающихся в исследование факторов в аналитической части исследования, можно будет оценить эффект от изучаемого фактора – измененного (усовершенствованного) метода лечения.

Более полно дизайн данного исследования следует сформулировать как: когортное, продольное, сравни-

тельное, квазиэкспериментальное, аналитическое, проспективное с историческим контролем.

Когортное – оцениваются результаты лечения в двух когортах пациентов с различными вариантами лечения, проведенными в различные временные интервалы, при этом группа сформированная первой является группой с историческим контролем.

Продольное – пациенты наблюдаются в течение года.

Сравнительное – сравниваются две группы: стандартное и изменённое лечение.

Квазиэкспериментальное – то есть характер лечения был изменен без введения рандомизации.

Аналитическое – будут сравниваться группы.

Проспективное с историческим контролем, поскольку часть пациентов уже прошла наблюдение, а часть, у которой будет использован новый подход к лечению – будет проходить наблюдение в течение года. Первая группа набрана ранее второй и результаты уже известны, а новые пациенты наблюдаться в течение следующего года.

Подводя итог изложенному выше, следует сказать, что представленный материал представляет собой очень краткие сведения о дизайне клинических исследований. Более подробно о дизайнах клинических исследований изложено в руководстве Р. Флетчера и соавт. (1998) [1]. Хотелось бы подчеркнуть, что качество исследования и достоверность результатов, которые могут быть получены в ходе его выполнения, напрямую зависят от правильности выбора дизайна исследования, который является основополагающим фактором на этапе его планирования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с. Fletcher R. Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noj mediciny [Clinical Epidemiology. Fundamentals of Evidence-Based Medicine] / R. Fletcher, S. Fletcher, E. Vagner. – М.: Медиа Сфера, – 1998. – 352 s. [In Russian].
2. Ahrens, W., Pigeot I. and (Eds.). Handbook of epidemiology. – New York: Springer, 2014. – 2498 p.
3. Van Belle, G. Biostatistics: A Methodology for the Health Sciences. Longitudinal Data Analysis / G. Van Belle, L. Fisher, P. J. Heagerty [et al.]. – New York, NY: John Wiley and Sons, 2004. – 289 p.
4. Эпидемиология: учебник / В. В. Власов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 496 с. Epidemiologiya: uchebnik [Epidemiology: textbook] / V. V. Vlasov. – 3-e izd., pererab. i dop. – М.: GEOTAR-Media, 2021. – 496 s. [In Russian].
5. Rothman, K. J., Greenland S., Lash T. L. Types of epidemiologic studies // Modern epidemiology. 2nd ed: Lippincott Raven. – 1998. – P. 74–75.
6. von Elm, E., Altman D. G., Egger M. et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies // BMJ. – 2007. – Vol. 335, № 7624. – P. 806–808.
7. Turner, L. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals / L. Turner, L. Shamseer, D. G. Altman [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – Vol. 11(11). – doi: 10.1002/14651858.MR000030.pub.

Поступила 09.09.2025 г.