



МОНИКИ
1 7 7 5

Шаблон и рекомендации по подготовке доклада для выступления на секции ученого совета (утверждение темы диссертации)

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского



- Цель внедрения данного шаблона – стандартизация изложения материала в ходе доклада и облегчение его восприятия членами ученого совета.
- На этапе утверждения темы от Вас, главным образом, требуется наличие четкого плана (= дизайна) исследования, владение основами научной терминологии и способность донести материал доступно и наглядно.
- Цель исследования должна быть достижима в течение срока, ограниченного сроками выполнения исследования.
- Внимательно прочитайте текст положения о присуждении ученых степеней **в актуальной редакции**.
- Согласно положению ВАК, диссертация – это **научно-квалификационная** работа. Иными словами – вы повышаете не врачебную квалификацию, а приобретаете навыки научной работы и после защиты кандидатской диссертации должны быть способным вести **самостоятельную научную работу**.



- Продолжительность выступления 7-10 минут.
- Не говорите лишних слов, четко следуйте шаблону.
- **Вы вправе отходить от шаблона там, где это действительно необходимо. Следуйте советам в этой презентации и общей методологии изложения материала.**
- Убедитесь, что все элементы презентации нормально воспринимаются с расстояния 5-10 метров.
- Используйте максимально простые шрифты, максимально контрастные сочетания цветов.
- Не используйте анимацию при переключении слайдов.
- Используйте анимацию на слайдах только там, где это действительно необходимо.
- Чтобы избежать проблем с совместимостью, лучше сохранить презентацию в формате PDF.

Структура доклада (перечень слайдов, которые должны быть представлены)



МОНИКИ
1775

- Слайд 1 («титульный»)
- Актуальность исследования
- Специальные термины / методики
- Цель исследования и задачи исследования
- Научная новизна работы
- Научно-практическая значимость работы
- Дизайн и методы исследования
- Основные гипотезы исследования и ожидаемые результаты
- Данные о заключенных НТС, особенностях финансирования исследования
- Календарный план



МОНІКІ

1775

Слайд 1 (шаблон)



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности **X.X.X «Название»**

на тему:

«Название»

Сроки выполнения исследования.

Начало работы – X квартал 202X года.

Окончание работы – X квартал 202X года.

Исполнитель: должность (аспирант/м.н.с., ассистент кафедры и т.д.) подразделение (кафедра/отделение) ФИО полностью

Научный руководитель: должность, подразделение, ученая степень, ученое звание ФИО полностью

Научный руководитель/консультант (если применимо): должность, подразделение (и учреждение для «внешнего» руководителя/консультанта), ученая степень, ученое звание ФИО полностью

- Председатель или секретарь секции представит Вас, озвучит тему, шифр и название специальности, информацию о сроках выполнения работы, соискателе, руководителе и консультанте по диссертации. **Не зачитывайте ничего из того, что представлено на слайде 1. Когда Вам предоставят слово, сразу переходите к слайду 2.**



МОНИКИ

1775

Слайд/слайды
«Актуальность исследования»
(принцип изложения материала)



- Количество пациентов с ХХХХ увеличивается/остаётся большим [ссылки: автор, год].
- Предложены методы лечения ХХХХХ: операция 1, операция 2 [ссылки].
- При указанных методах лечения существуют следующие проблемы: ХХХХХ [ссылки], ХХХХХ [ссылки], ХХХХХ [ссылки].
- Существуют предпосылки / единичные пилотные исследования, позволяющие полагать, что разработка ХХХХХХ позволит улучшить результаты лечения.

- Количество пациентов на гемодиализе ежегодно увеличивается [Регистры РДО, год; ERA-EDTA, год 9; USRDS, год 9].
- Сосудистый доступ – ключевой фактор, определяющий не только качество, но и возможность проведения гемодиализа (жизненно необходимой процедуры) 3 раза в неделю [автор, год; автор, год].
- Стеноз центральных вен (СЦВ) – большая проблема у пациентов на гемодиализе, т.к. делает невозможным формирование любого типа сосудистого доступа с ипсилатеральной стороны.
- Утрата сосудистого доступа многократно увеличивает риск смерти пациента [автор, год; автор, год].

Не изучено:

- Истинная распространенность СЦВ неизвестна. Данные разрозненных исследований дают лишь приблизительные оценки в широком диапазоне значений: 5-30% [автор, год; автор, год].
- Информативность клинических и инструментальных признаков при дифференциальной диагностике с поражением периферических отделов АВФ не изучена. Есть данные только небольших исследований по оценке информативности различных методик: УЗИ и КТ-ангиографии [автор, год; автор, год].
- В метаанализах показано, что эндоваскулярные вмешательства позволяют продлить срок функционирования АВФ, однако через год функция примерно половины АВФ безвозвратно утрачивается [автор, год; автор, год].
- В клинических рекомендациях [KDOQI, год; ESVS, год; ERBP, год] тактика применения эндоваскулярных вмешательств при различных типах поражения центральных вен не определена.
- Тактика обеспечения сосудистым доступом и показания к своевременной конверсии заместительной почечной терапии не определены.

Советы по слайдам «Актуальность исследования».



МОНИКИ

1775

- Обратите внимание: от вас требуется обосновать актуальность именно **Вашего исследования**, а не актуальность проблемы в целом. Поэтому не нужно долго раскрывать необходимость улучшения результатов лечения сердечной недостаточности, андрогенной алопеции и т.д. или повышения эффективности диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2.
- При указании распространенности различных заболеваний целесообразно ссылаться не на отдельные работы, а на данные национальных регистров крупных профессиональных сообществ или ВОЗ. Как правило, эти данные есть в открытом доступе.
- При представлении общепринятых на сегодняшний день принципов лечения/диагностики заболеваний следует в первую очередь приводить информацию, содержащуюся в клинических рекомендациях профессиональных сообществ России, США, стран Европы и т.д. Если такой информации в рекомендациях нет, приведите информацию, содержащуюся в мета-анализах и систематических обзорах. И лишь затем (при отсутствии информации в указанных выше источниках), переходите к результатам отдельных исследований.
- После этого вы должны представить информацию о том, в чем именно существующие в настоящее время принципы не соответствуют клиническим потребностям.
- Затем кратко обоснуйте, что именно позволяет Вам полагать, что результаты лечения/диагностики могут быть улучшены (в контексте Вашего исследования).
- В подавляющем большинстве случаев достаточно 1-2 слайдов.



МОНИКИ

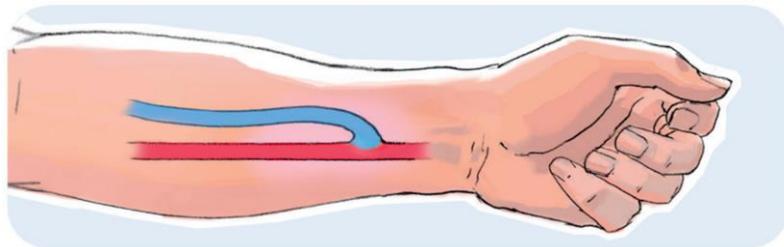
1775

Слайд/слайды
«Специальные термины / методики»
(пример)

Сосудистый доступ для гемодиализа

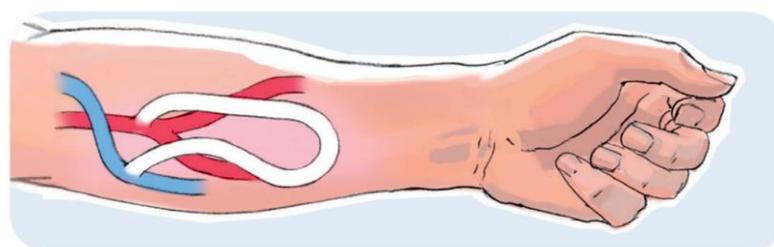


МОНИКИ
1775



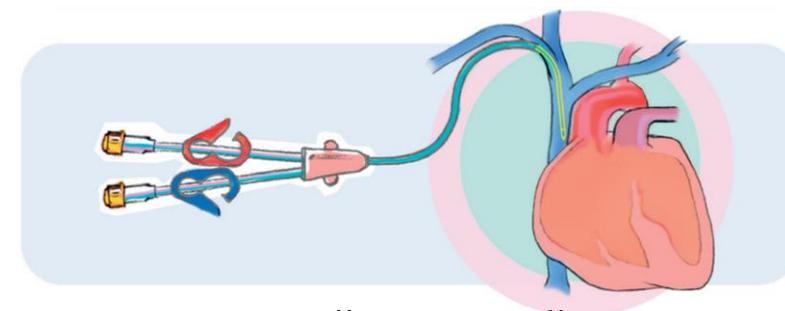
Нативная AV фистула (АВФ)

- **Постоянный** сосудистый доступ.
- Оптимальный сосудистый доступ.
- Риски смерти и дисфункции доступа минимальным по сравнению с другими типами сосудистого доступа.
- Нативная АВФ должна быть сформирована у каждого пациента с ХБП 5ст., если возможно.



Синтетический сосудистый протез (ССП)

- **Постоянный** сосудистый доступ.
- Формируется при невозможности формирования АВФ.
- ССП сопряжены с небольшим увеличением риска смерти и значительным увеличением риска дисфункции.
- ССП имеет меньший риск развития синдрома обкрадывания по сравнению с АВФ



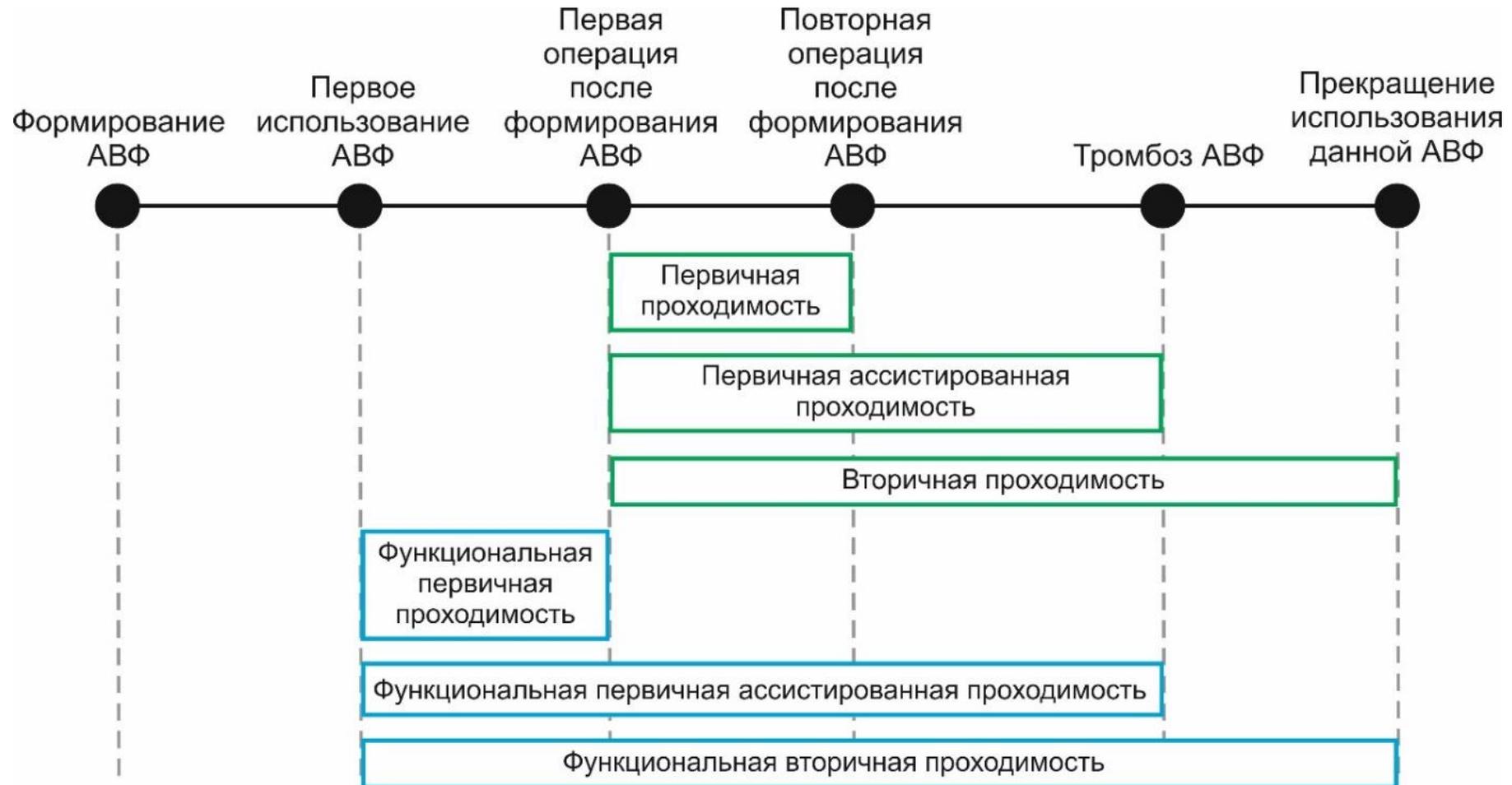
Центральный венозный катетер (ЦВК)

- **Временный** сосудистый доступ.
- Применяется при невозможности создания нативной АВФ или АВФ с использованием ССП.
- Применение ЦВК сопряжено со значительным увеличением риска смерти, дисфункции, инфекционных осложнений, **стеноза центральных вен.**

Принципы оценки срока функционирования сосудистого доступа для гемодиализа



МОНИКИ
1775





- Специализация большей части членов ученого совета, вероятно, будет отличаться от Вашей. Кратко ознакомьте членов совета со специфическими методиками / терминами, которые будут использоваться в Вашей работе.
- Представьте только основные термины / методики, необходимые для изложения сути предполагаемой работы на этапе планирования, но не все методики, которые будут так или иначе использованы в работе.
- Обратите внимание: в примере нет слайдов о том, что такое эндоваскулярные вмешательства и зачем они нужны при стенозе центральных вен. Для большинства докторов это очевидно. При этом есть общие данные о том, что такое сосудистый доступ, дана краткая характеристика его типов и представлены способы оценки «проходимости» доступа в соответствии с клиническими рекомендациями.
- В подавляющем большинстве случаев достаточно 1-2 слайдов.



МОНИКИ

1775

Слайд
«Цель и задачи исследования»
(пример)

Цель исследования – разработать алгоритм долгосрочного обеспечения пациентов постоянным сосудистым доступом для гемодиализа на фоне развития стеноза центральных вен.

Задачи исследования:

1. Проанализировать распространенность и факторы риска развития стеноза центральных вен.
2. Проанализировать информативность диагностических признаков при стенозе центральных вен.
3. Оценить влияние редукции объемной скорости кровотока по АВФ на выраженность клинических симптомов и показатели проходимости сосудистого доступа для гемодиализа.
4. Провести сравнительный анализ эффективности изолированной баллонной ангиопластики и баллонной ангиопластики, дополненной стентированием.

- Цель исследования достигается в результате последовательного решения задач.
- Во многих случаях цель исследования формулируется с использованием слов «разработать», «оценить», «изучить» и т.д., но не «улучшить результаты лечения» или «повысить эффективность» и т.д.

Положение ВАК: *«Диссертация на соискание ученой степени кандидата наук должна быть научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний,*

либо

изложены новые научно обоснованные технические, технологические или иные решения и разработки, имеющие существенное значение для развития страны.»

- При этом вторая часть данного пункта положения о присуждении ученых степеней допускает сугубо практическую направленность работы с адекватным научным обоснованием.

- В ретроспективных исследованиях вы можете лишь изучить что-то, но не «улучшить». Об улучшении результатов лечения можно говорить лишь в случае проспективного (в худшем случае - амбиспективного) исследования.
- При ретроспективном исследовании Вы можете лишь сформулировать определенные теоретические положения, но без их внедрения и проспективной оценки **в рамках (= тексте) диссертации**, вы не можете сделать вывод, что это позволило «улучшить результаты лечения».
- Положение ВАК вполне допускает проведение ретроспективного исследования исключительно теоретической направленности:
*«В диссертации, имеющей прикладной характер, должны приводиться сведения о практическом использовании полученных автором диссертации научных результатов, **а в диссертации, имеющей теоретический характер, - рекомендации по использованию научных выводов.**»*
- Поэтому в случае ретроспективного исследования (что вполне допустимо), не ставьте целью «улучшить что-то», т.к. вы рискуете не достигнуть цели исследования.



МОНИКИ

1775

Слайд
«Научная новизна работы»
(пример)



1. На большой выборке пациентов будет изучена распространенность стеноза центральных вен, в том числе и при субклиническом течении, а также выявлены наиболее важные факторы развития этого осложнения.
2. Будет проведена оценка скрининговой и прогностической эффективности клинических, косвенных диализных и инструментальных признаков (УЗИ, КТ-ангиография, чрезкожная ангиография) при стенозе центральных вен.
3. Впервые будут оценены результаты редукции объемной скорости кровотока по артериовенозной фистуле при стенозе центральных вен.
4. Впервые будет проведена оценка комплекса факторов, которые снижают эффективность и ухудшают долгосрочные результаты эндоваскулярных вмешательств при стенозе центральных вен у пациентов на программном гемодиализе.



МОНИКИ

1775

Слайд

«Научно-практическая значимость работы»
(пример)



1. Анализ факторов риска позволит, во-первых, выявить группу больных с повышенным риском развития стеноза центральных вен для целенаправленной диагностики, а во-вторых, сформулировать рекомендации по профилактике стенозов центральных вен.
2. Исследование скрининговой и прогностической эффективности признаков позволит определить наиболее информативные из них и сформулировать рекомендации по диагностике стеноза центральных вен у пациентов на гемодиализе.
3. Сравнительный анализ долгосрочных результатов редукции объемной скорости кровотока по АВФ позволит обосновать ее целесообразность при стенотических поражениях центральных вен.
4. Сравнительный анализ эффективности различных эндоваскулярных методов ангиопластики стенозов центральных вен, а также факторов, ассоциированных с их неудовлетворительными результатами, позволит разработать рекомендации по выбору оптимального метода лечения при различных типах поражения.

Комментарии к примеру

(«Цель и задачи исследования», «Научная новизна», «Научно-практическая значимость»)



МОНИКИ

1775

Задачи	Что нового (суть кратко)?	Что это даст (суть кратко)?
<p>1. Проанализировать распространенность и факторы риска развития стеноза центральных вен.</p>	<p>В настоящее время распространенность СЦВ колеблется в широких пределах. Все авторы используют разные критерии СЦВ. Распространенность субклинического течения СЦВ не известна вовсе, есть лишь предположения. Это крупнейшее исследование такого плана, что и определяет новизну этой задачи.</p>	<p>Анализ факторов риска позволит, во-первых, выявить группу больных с повышенным риском развития стеноза центральных вен для целенаправленной диагностики, а во-вторых, сформулировать рекомендации по профилактике стенозов центральных вен.</p>
<p>2. Проанализировать информативность диагностических признаков при стенозе центральных вен.</p>	<p>Известно лишь, что УЗИ во многих случаях не позволяет судить о типе поражения центральных вен, чрезкожная ангиография позволяет диагностировать СЦВ, но не определить его тип. КТ-ангиография позволяет и диагностировать, и определить тип поражения, но зачем это нужно? Каких пациентов нужно отправить на КТ-ангиографию, если при УЗИ данных за СЦВ нет? При этом скрининговая и диагностическая эффективность всех этих методик неизвестна.</p>	<p>Исследование скрининговой и прогностической эффективности признаков позволит определить наиболее информативные из них и сформулировать рекомендации по диагностике стеноза центральных вен у пациентов на гемодиализе.</p>

Комментарии к примеру

(«Цель и задачи исследования», «Научная новизна», «Научно-практическая значимость»)



МОНИКИ

1775

Задачи	Что нового (суть кратко)?	Что это даст (суть кратко)?
<p>3. Оценить влияние редукции объемной скорости кровотока по АВФ на выраженность клинических симптомов и показатели проходимости сосудистого доступа для гемодиализа.</p>	<p>Будет применена новая методика, которую именно при СЦВ никто не применял.</p>	<p>Сравнительный анализ долгосрочных результатов редукции объемной скорости кровотока по АВФ позволит обосновать ее целесообразность при стенотических поражениях центральных вен.</p>
<p>4. Провести оценку комплекса факторов, которые снижают эффективность и ухудшают долгосрочные результаты эндоваскулярных вмешательств при стенозе центральных вен у пациентов на программном гемодиализе.</p>	<p>Все знают, что эндоваскулярные методики эффективны в большинстве случаев, но иногда они дают очень плохие результаты. Крупных исследований не было.</p>	<p>Сравнительный анализ эффективности различных эндоваскулярных методов ангиопластики стенозов центральных вен, а также факторов, ассоциированных с их неудовлетворительными результатами, позволит разработать рекомендации по выбору оптимального метода лечения при различных типах поражения.</p>

Комментарии к примеру

(«Цель и задачи исследования», «Научная новизна», «Научно-практическая значимость»)



МОНИКИ

1775

Цель	Что нового (суть кратко)?	Что это даст (суть кратко)?
<p>Цель исследования: разработать алгоритм долгосрочного обеспечения пациентов постоянным сосудистым доступом для гемодиализа на фоне развития стеноза центральных вен.</p>	<p>Данный алгоритм в настоящее время отсутствует. Существуют лишь исследования об эффективности отдельных методов лечения, результаты которых оставляют желать лучшего. Когда и что нужно делать – в рекомендациях не сказано.</p>	<p>Совокупность проведенных исследований (решенных задач) позволит определить оптимальную тактику обеспечения пациентов постоянным сосудистым доступом при стенозах центральных вен. Иными словами, мы поймем, как диагностировать СЦВ, каким методом его надо лечить в разных ситуациях, а когда его лечить уже поздно и надо формировать новый сосудистый доступ.</p>

Комментарии к примеру

(«Цель и задачи исследования», «Научная новизна», «Научно-практическая значимость»)



МОНИКИ

1775

- Решение каждой задачи должно обладать научной новизной. Иначе зачем ее решать в рамках научной работы? Если эту задачу уже кто-то пробовал решить до вас, вы должны строить свое исследование с учетом результатов и ограничений предыдущих исследований, дополняя представление о чем-то, но не просто повторяя предыдущие исследования.
- Тезис «за рубежом это знают, а «у нас» это никто не изучал» – плохой тезис, т.к. пока «нам» не отключили интернет, мы все живем в едином информационном пространстве.
- Если Вы считаете, что новизна Вашего исследования определяется тем, что оно будет проведено именно в России, то обоснуйте, в чем именно определяется новизна. Чем плохи существующие иностранные рекомендации? Какие особенности есть в России: не зарегистрированы препараты, используемые за рубежом, нет диагностических аппаратов и т.д.?

Комментарии к примеру

(«Цель и задачи исследования», «Научная новизна», «Научно-практическая значимость»)



МОНИКИ

1775

- Обратите внимание, что вы описываете предполагаемую **научно-практическую** значимость, но не только практическую. Возможно, решение какой-то задачи ничего не даст практическому здравоохранению, но существенно дополнит представления о чем-то, что впоследствии станет основой для последующих исследований.
- Например, вы докажете, что в развитии какой-то болезни важен определённый патогенетический механизм. А думать о том, как же надо лечить пациентов уже будет кто-то другой на основании результатов Вашего исследования.
- Не путайте скрининговую и прогностическую эффективность диагностических методик (частая ошибка). В качестве ликбеза – почитайте про Se / Sp и PPV / NPV и поймите разницу между этими показателями.



МОНИКИ

1775

Слайд

«Дизайн и методы исследования»



- Последовательное и внятное описание дизайна исследования – один из важнейших аспектов при планировании диссертации.
- Первое – опишите общий дизайн исследования, представив следующий типовой конструктор: одноцентровое (многоцентровое) ретроспективное (проспективное) когортное исследование (исследование случай-контроль / поперечное исследование).
- В случае, если в рамках проспективного исследования предполагается какое-то воздействие (операция / терапия), укажите является ли исследование наблюдательным или интервенционным.
- В случае, если предполагается интервенция, укажите, будет ли выполняться рандомизация. Если вы формируете группы в зависимости от того, какой метод лечения уже получил субъект исследования, а потом просто наблюдаете и оцениваете результаты, очевидно – исследование будет нерандомизированным.
- Укажите, является ли исследование открытым или слепым (двойным / тройным слепым).

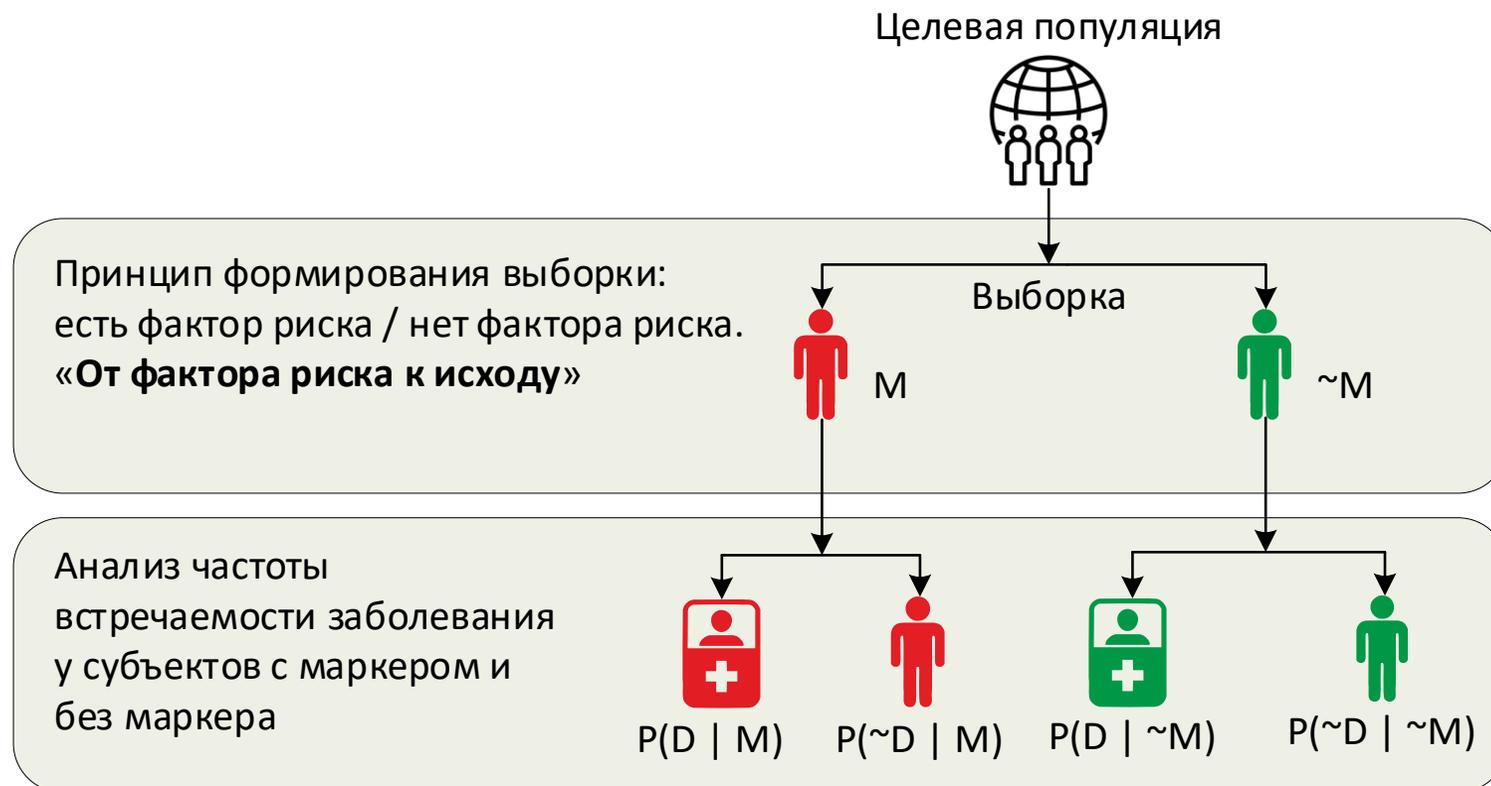


- Пример: «одноцентровое проспективное открытое когортное рандомизированное исследование». Последовательность процедур: подписание информированного согласия, определение соответствия субъекта исследования критериям включения / невключения, рандомизация (распределение в одну из групп, получающих разные воздействия случайным образом), воздействие, период наблюдения, анализ первичных конечных точек и вторичных изучаемых явлений (результатов воздействия). Доктор, пациент и статистик знают, в какую из групп был распределен субъект исследования. Исследование проводится в одном центре.
- Пример: «многоцентровое проспективное когортное нерандомизированное наблюдательное исследование». Последовательность процедур: подписание информированного согласия, определение соответствия субъекта исследования критериям включения / невключения, период наблюдения, анализ конечных точек и вторичных изучаемых явлений (результатов воздействия). Врач, пациент и статистик знают, в какую из групп был распределен субъект исследования (заслепление невозможно). Исследование проводится в двух или более центрах (нужен договор о НТС!). Обратите внимание, в данном случае мы проспективно наблюдаем за субъектами исследования, которые получили тот или иной вид терапии. В данном случае факт получения одного или другого вида терапии – один из критериев включения. Вы узнаете о нем, как о состоявшемся факте и не выбираете в какую из групп попадет субъект исследования.
- Пример: «поперечное исследование». Смысл: формируется выборка субъектов исследования, соответствующих критериям включения / невключения, затем анализируются частота встречаемости факторов риска и исходов интереса и наличие связи между ними. Исследование одномоментное, вы не наблюдаете за пациентами в течение какого-то времени. Оно почти всегда ретроспективное, т.к. исход уже наступил (не наступил), субъект исследования уже подвергался фактору риска в прошлом.



Основные (но далеко не все!) дизайны исследования. Когортное исследование.

Формируются группы определенной численности в зависимости от того, есть ли фактор риска (например маркер M) или фактора риска нет ($\sim M$). В качестве фактора риска может выступать тот или иной вид терапии. Исследование может быть как ретро-, так и проспективном. Затем анализируется, у кого из субъектов исследования исход интереса наступил (D), а у кого – нет ($\sim D$).



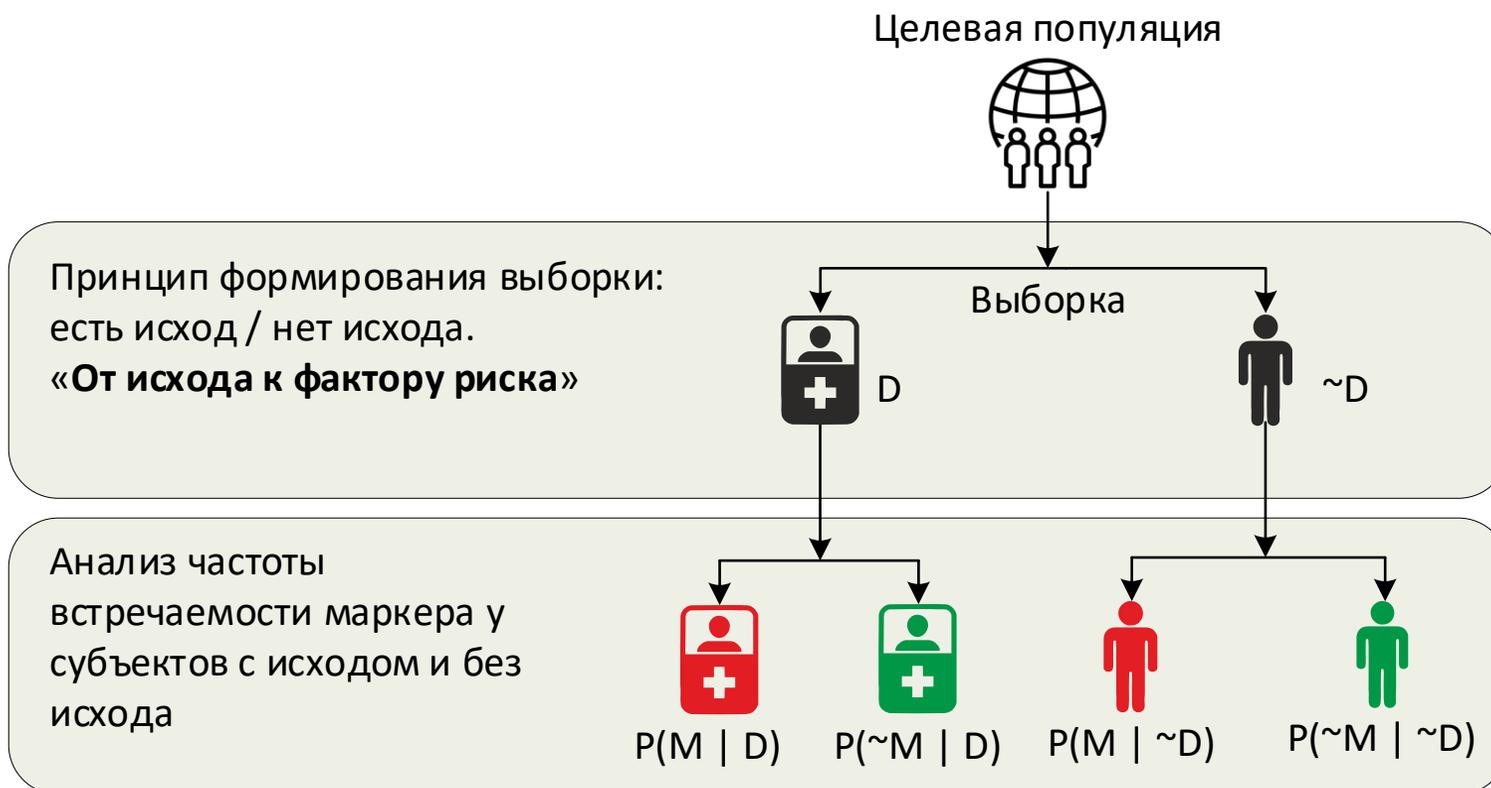


Основные (но далеко не все!) дизайны исследования. Исследование случай-контроль.

Формируются группы определенной численности в зависимости от того, наступил ли исход интереса или нет.

Поскольку факт наступления (не наступления) исхода интереса уже известен и пациент подвергался (не подвергался) фактору риска в прошлом, такие исследования почти всегда ретроспективные.

Иными словами: формируется группа субъектов с осложнениями (D) и без осложнений ($\sim D$), затем анализируется, кто из них подвергался факторам риска (один вид терапии / наличие маркера M) и – не подвергался факторам риска (другой вид терапии / отсутствие маркера $\sim M$)



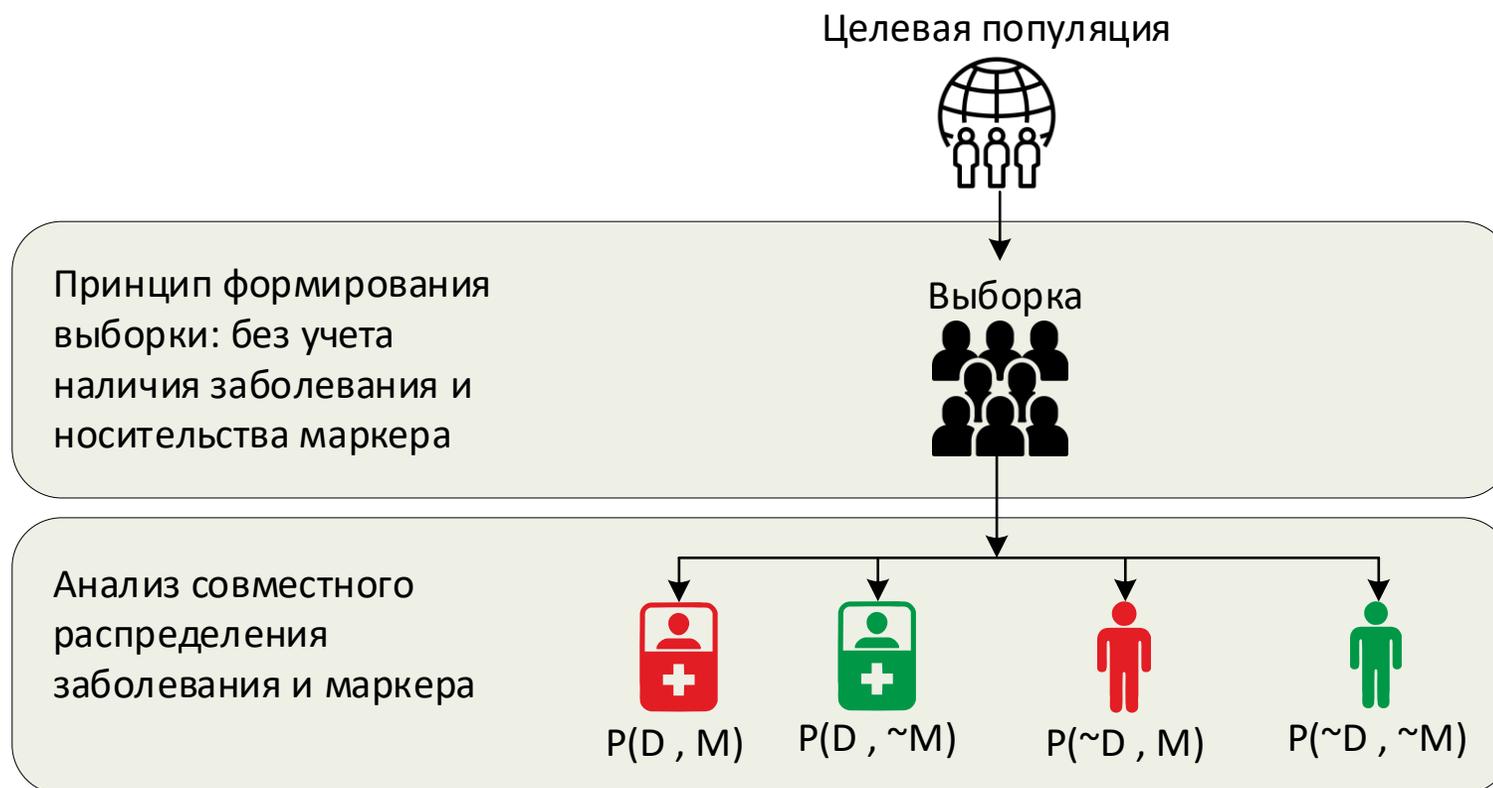


Основные (но далеко не все!) дизайны исследования. Поперечное исследование.

Формируются выборка без учета факта наличия фактора риска или его отсутствия, наступления исхода интереса или не наступления. Затем анализируется частота встречаемости факторов риска, частота исходов интереса и сила их связи.

Поскольку факт наступления (не наступления) исхода интереса уже известен и пациент подвергался (не подвергался) фактору риска в прошлом, отсутствует период наблюдения за субъектами, такие исследования часто ретроспективные.

Исследование одномоментное, т.к. факт, что субъект был подвержен фактору риска в течение определенного периода времени – это один из критериев включения.





- При помощи этих критериев вы формируете выборку субъектов, на основании которой сделаете выводы о целевой генеральной совокупности.
- Иными словами, вы сможете экстраполировать результаты вашего исследования только на совокупность субъектов, которые по своим характеристикам схожи с теми, кто участвовал в вашем исследовании.
- Например, вы изучаете влияние определенной терапии на частоту инфаркта миокарда через год после ее начала. Если частота исхода интереса будет невелика в обеих группах, вы рискуете не получить значимых различий, даже если изучаемая терапия действительно эффективна: 1 субъект с инфарктом миокарда в течение года терапии в основной группе и 3 - в группе сравнения. При численности групп по 50 субъектов в каждой $p=0,6173$. Чтобы обеспечить приемлемое количество субъектов с исходом интереса, вы вводите критерии включения: возраст более 45 лет, определенный вариант поражения коронарных сосудов (поскольку именно в этой группе частота инфаркта миокарда существенно возрастает). Тогда вы можете получить следующие результаты: 10 из 50 субъектов с инфарктом миокарда в течение года в основной группе и 30 из 50 – в группе сравнения: $p<0.0001$. При этом в обоих случаях $RR=3$: субъекты группы сравнения имеют в три раза больший риск инфаркта миокарда в течение года по сравнению с субъектами основной группы (однако в одном случае различия незначимы, а во втором – значимы, см. далее про размер эффекта)
- Вы докажете, что терапия эффективна для определенной субпопуляции пациентов (ограниченных вашими критериями включения / невключения / исключения), но не сможете сделать вывод, что эта терапия эффективна, например, для всех совершеннолетних лиц.



- В то же время, некоторые состояния / процессы у субъектов исследования могут помешать Вам оценивать связь предполагаемых факторов риска и исхода интереса.
- Например, вы можете ставить своей целью оценить влияние терапии или операции на частоту нежелательных сердечно-сосудистых событий через год после интервенции и не включаете пациентов с предполагаемой продолжительностью жизни менее года, обусловленной внешними по отношению к изучаемой проблеме факторами (субъекты с терминальной стадией онкологических заболеваний).
- При изучении качества жизни нередко исключают субъектов с психическими заболеваниями, поскольку они будут неспособны критически оценить свое состояние, заполнить опросник или их оценка будет в значительной степени искажена.
- В связи с этим, адекватный выбор критериев включения / невключения / исключения – крайне важный аспект планирования исследования.
- Помните, что некоторые критерии могут требовать соответствующего подтверждения при помощи определенных исследований. Например, если один их критериев невключения – это беременность, то вы должны провести тест на беременность.

Комментарии к слайдам «Дизайн и методы исследования»

Критерии включения / невключения / исключения



МОНИКИ
1775

- Главным образом, вы должны определить критерии включения и исключения.
- Вы можете добавить критерии невключения, обеспечив тем самым на них особенный акцент. Не всегда это требуется, но лучше это сделать.
- Чтобы определиться с критериями включения, вы должны ответить на вопрос: какие параметры (возраст, пол, показатели лабораторных анализов и т.д.) / состояния (диагноз, процесс, стадия заболевания и т.д.) должны быть у субъекта для включения его в исследования? **Оцениваются до включения в исследование.**
- Чтобы определиться с критериями невключения, вы должны ответить на вопрос: какие параметры (возраст, пол, показатели лабораторных анализов и т.д.) / состояния (диагноз, процесс, стадия заболевания и т.д.) должны быть у субъекта для невключения его в исследования?
- Например, критерии включения: возраст старше 45 лет, холестерин крови более 6,5 ммоль/л, хроническая сердечная недостаточность 1 или 2 функционального класса. При этом вы можете сделать акцент на том, что субъекты с 3 и 4 функциональным классом ХСН не будут включаться в исследование, добавив соответствующий критерий невключения. **Оцениваются до включения в исследование.**
- Критерии невключения удобно использовать, если один из предполагаемых критериев можно сформулировать как «отсутствие у участника исследования заболевания / состояния ХХХХХ». Укажите критерий невключения «заболевание / состояние ХХХХХ»
- Определите критерии исключения (т.е. причины выбытия субъекты из исследования до его завершения, **но уже после включения его в исследование**).
- Если исследование проспективное (и даже если оно не интервенционное), факт подписания информированного согласия – обязательный критерий включения, а отзыв информированного согласия – обязательный критерий исключения.



- Многие диссертации представляют собой несколько исследований, проведенных в несколько этапов (как правило, соответствующих задачам) и объединенных общей целью.
- Не обязательно дословно зачитывать все, что будет представлено на слайдах. Опишите дизайн исследования, остановитесь на ключевых аспектах, обозначьте конечные точки.
- Облегчите задачу себе и членам секции – представьте дизайн разных этапов исследования в раздаточных материалах.
- См. пример.

Критерии включения, исключения

Ретроспективная часть исследования.

Критерии включения: возраст более 18 лет, хроническая болезнь почек 5 стадии, лечение программным гемодиализом, наличие достоверной информации об анамнезе и данных инструментальных исследований, информации о функции сосудистого доступа.

Перспективная часть исследования.

Критерии включения: возраст более 18 лет, подписанное информированное согласие, хроническая болезнь почек 5 стадии, лечение программным гемодиализом, наличие достоверной информации об анамнезе и катамнезе, наличие функционального постоянного сосудистого доступа на момент включения (АВФ/ССП), подтвержденный стеноз центральных вен.

Критерии исключения: отказ от дальнейшего участия в исследовании, выявление противоречивых данных о судьбе пациента или его сосудистого доступа.



Пример слайда «Дизайн и методы исследования»

Задача 1. Проанализировать распространенность и факторы риска развития стеноза центральных вен.

Дизайн: одноцентровое поперечное исследование (cross-sectional observational study).

Объем выборки 600-800 пациентов.

Оцениваемые факторы:

- клинические (возраст, индекс массы тела, причина ХБП, коморбидность, клинические проявления венозной недостаточности и др.),
- лабораторные (будут введены в модель, главным образом, как конфаундеры);
- инструментальные (результаты доплерографического исследования периферических сосудов, ангиографического исследования периферических и центральных вен, ЭХО-КГ исследования и др.),
- факторы, связанные с проведением гемодиализа – плановое/внеплановое начало, показатели эффективности ГД (kT/v, URR);
- факторы, связанные с сосудистым доступом: тип доступа на момент начала ГД, срок между началом ГД и формированием АВФ, количество использованных ЦВК, тип использовавшихся ЦВК, общая продолжительность катетеризации и др.);
- особенности выполненных оперативных вмешательств (характер вмешательств, технические параметры, срок проведения от момента появления стенозов, анатомические особенности и др.)

Основная конечная точка: количество тромбозов АВФ или сосудистых протезов, частота развития поражения центральных вен.

Вторичные изучаемые явления: первичная и вторичная проходимость сосудистого доступа, количество инфекционных осложнений, потребность в использовании центральных венозных катетеров.

Стат. методы: оценка связи с одним исходом - регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса (при необходимости – с ковариатами, зависящими от времени), при наличии конкурирующих рисков – модель конкурирующих рисков Fine & Gray, при оценке частоты определенных событий - регрессия Пуассона.



Пример слайда «Дизайн и методы исследования»

Задача 2. Проанализировать информативность диагностических признаков при стенозе центральных вен.

Дизайн: одноцентровое поперечное исследование (cross-sectional observational study).

Объем выборки 600-800 пациентов.

Оцениваемые факторы:

- инструментальные (результаты доплерографического исследования периферических сосудов, ангиографического исследования периферических и центральных вен, ЭХО-КГ исследования и др.),

Основная конечная точка: скрининговая (Se, Sp, AUC) и прогностическая (PPV, NPV, PVA) информативность различных клинических диагностических признаков, «непрямых диализных знаков», диагностических признаков при использовании УЗИ, чрезкожной ангиографии, КТ-ангиографии.

Стат. методы: оценка силы связи с исходом (стеноз центральных вен) – OR, RR, оценка скрининговой эффективности диагностических признаков - Se, Sp, AUC (для количественных признаков будет проведен ROC анализ), прогностическая информативность - PPV, NPV, PVA.

Пример слайда «Дизайн и методы исследования»

Задача 3. Оценить влияние редукции Qa на выраженность клинических симптомов и показатели проходимости сосудистого доступа для гемодиализа.



МОНИКИ
1775

Дизайн: многоцентровое продольное открытое обсервационное когортное исследование.

Группы: 1 – пациенты, получившие редукцию кровотока, 2 – пациенты, не получившие редукцию кровотока по АВФ.

Объем выборки 100-120 пациентов (соотношение групп 1:1).

Оцениваемые факторы:

- клинические (возраст, индекс массы тела, причина ХБП, коморбидность и др.);
- инструментальные (результаты доплерографического исследования периферических сосудов, ангиографического исследования периферических и центральных вен, ЭХО-КГ исследования и др.);
- факторы, связанные с сосудистым доступом (количество использованных ЦВК, тип использовавшихся ЦВК, общая продолжительность катетеризации и др.);
- факторы, связанные с выполняемыми оперативными вмешательствами – тип операции, ее параметры, результаты.

Основная конечная точка: первичная проходимость постоянного сосудистого доступа через год после вмешательства.

Вторичные изучаемые явления: вторичная проходимость сосудистого доступа, динамика клинических и инструментальный показателей.

Стат. методы: анализ динамики показателей - дисперсионный анализ с повторными измерениями, многофакторный ковариационный анализ и др. Оценка связи с одним исходом - регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса (при необходимости – с ковариатами, зависящими от времени), при наличии конкурирующих рисков – модель конкурирующих рисков Fine & Gray, при оценке частоты определенных событий - регрессия Пуассона.

Пример слайда «Дизайн и методы исследования»

Задача 4. Провести сравнительный анализ эффективности изолированной баллонной ангиопластики и баллонной ангиопластики, дополненной стентированием.



МОНИКИ
1775

Дизайн: многоцентровое продольное открытое обсервационное когортное исследование.

Группы: 1 – пациенты, получившие изолированную БА, 2 – пациенты, получившие БА со стентированием.

Объем выборки 80-100 пациентов (соотношение групп 1:1).

Оцениваемые факторы:

- клинические (возраст, индекс массы тела, причина ХБП, коморбидность и др.);
- инструментальные (результаты доплерографического исследования периферических сосудов, ангиографического исследования периферических и центральных вен, ЭХО-КГ исследования и др.);
- факторы, связанные с сосудистым доступом (количество использованных ЦВК, тип использовавшихся ЦВК, общая продолжительность катетеризации и др.);
- факторы, связанные с выполняемыми оперативными вмешательствами – тип операции, ее параметры, результаты.

Основная конечная точка: первичная проходимость постоянного сосудистого доступа через год после вмешательства.

Вторичные изучаемые явления: вторичная проходимость сосудистого доступа, динамика клинических и инструментальный показателей.

Стат. методы: анализ динамики показателей - дисперсионный анализ с повторными измерениями, многофакторный ковариационный анализ и др. Оценка связи с одним исходом - регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса (при необходимости – с ковариатами, зависящими от времени), при наличии конкурирующих рисков – модель конкурирующих рисков Fine & Gray, при оценке частоты определенных событий - регрессия Пуассона.



- Часто дизайн исследования удобно представить в виде схемы.

Но в любом случае вы должны представить основные аспекты дизайна исследования!

Дизайн исследования – ретроспективный этап

Задача 1. Выявить ключевые факторы риска развития осложнений постоянного сосудистого доступа у больных на программном гемодиализе



Предполагаемые факторы риска

- Особенности пациента:
 - причина ХБП,
 - возраст,
 - коморбидность,
 - ИМТ,
 - анамнез (пациента и доступа) и др.
- Инструментальные
 - анатомич. особенности,
 - показатели функции АВФ,
 - ЭХО-КГ и ЭКГ,
 - б/х показатели и др.
- «Диагностические» показатели и др. (доза, рецир., сопротивление, V кровотока)

Исследуемые явления

- Первичная проходимость АВФ/ССП.
- Вторичная проходимость АВФ/ССП.
- Количество и тип инфекций.
- Потребность в ЦВК.
- Адекватность ГД.
- Выживаемость пациентов
- Возможно:
 - количество и продолжит. госпитализации,
 - количество операций,
 - связь с опытом центра и др.

Статистический анализ

- Сопряженность факторов и событий (OR, RR, IRR).
- Информативность маркеров:
 - частные показатели (Se, Sp, PPV, NPV)
 - интегральные показатели (AUC, PBA, Acc, F-мера, LR, MCC)
- Скорректированная оценка риска
 - Связь с одним исходом – лог. регр. (OR), регр. Кокса (HR)
 - Анализ частоты событий – регр. Пуассона (IRR)
 - Расчет кумулятивной инцидентности (sdHR)
- И др.



- Существуют международные рекомендации по оформлению дизайна исследования. В несколько упрощенном виде их можно применить и к диссертационным работам.

Сокращение	Полное название	Область применения
CARE	The CAse REport (CARE) – сообщение о клиническом случае	Клинические случаи
STROBE	STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology – Повышение качества отчетов об обсервационных исследованиях в эпидемиологии	Наблюдательные исследования (когортные исследования и исследования «случай-контроль»)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials — консолидированные стандарты докладов результатов исследований — Единые стандарты представления результатов рандомизированных исследований	Рандомизированные исследования
STARD	STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy — Стандарты представления результатов исследований по диагностической точности	Исследования по оценке точности диагностики
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – Предпочтительные моменты для представления результатов систематических обзоров и мета-анализов (ранее QUOROM)	Систематические обзоры и метаанализы



- Статистический анализ данных.

- В случае, если вы плохо представляете себе, как проводится анализ данных, лучше не пишите про «статистику» вообще.
- На данном этапе вы должны уметь рассчитать объем выборки и **примерно** представлять себе, при помощи каких методов будет проводиться анализ. Например, если вы ставите своей целью вычисление относительного риска (и схожих оценок), то исследование случай-контроль не позволит вам этого сделать. Если вы планируете оценить скрининговую эффективность диагностических признаков (Se, Sp, AUC), то не сможете это сделать в результате когортного исследования.
- В большинстве случаев объём выборки определяется исключительно тем количеством пациентов, результаты лечения которых будут вам доступны. Даже в этом случае желательно предварительно оценить мощность исследования для ожидаемого размера эффекта по основным конечным точкам. В противном случае вы рискуете не достичь цели. Иными словами, вы можете не найти значимых различий там, где хочется.
- Имейте в виду, что на защите тезис «тут вот почти значимо, хотя и не значимо...Но это все из-за малого размера выборки» - плохой тезис. Т.к. в этом случае вы или делаете вывод о том, что значимых различий не получено (это не равно «различий нет»!) и ставите точку. Или проводите апостериорный анализ мощности исследования и если мощность будет достаточной (80% и более), вы можете утверждать, что различий (при определенном размере эффекта) действительно нет, а не что вы просто не смогли их выявить. Не доказать, что «различия есть» - не равно доказать, что «их нет»!
- Поэтому всегда, планируя работу, полезно сделать предположение о ожидаемом размере эффекта и попытаться рассчитать объем выборки для основных конечных точек хотя бы примерно.

Мощность исследования

- Критический уровень значимости $\alpha=0,05$
- Мощность исследования $(1-\beta)$ 80-90%
- Ожидаемый размер эффекта 15%.



- Статистический анализ данных.
-
- В качестве конечных точек могут выступать как «жесткие конечные точки»: смерть от всех причин, смерть от конкретных причин, развитие инфаркта миокарда, ОНМК, утрата функции почечного трансплантата и т.д.
 - Конечные точки могут быть комбинированными: нежелательные сердечно-сосудистые события (из определенного перечня событий), развитие одного из осложнений язвенной болезни желудка и ДПК и т.д.
 - Конечные точки могут быть суррогатными: клинические или лабораторные показатели, которые ассоциированы с определенными исходами, но не являющиеся сами по себе прямыми показателями этого исхода. Т.е. динамика креатинина крови, динамика показателей липидограммы, качество жизни и т.д.



- Статистический анализ данных.
- Заключение о качестве статистического анализа данных в диссертации пока нередко носит формальный характер.
- Тем не менее некорректный анализ данных значительно снижает вероятность публикации в более-менее авторитетных журналах, поскольку наличие статистика в штате сотрудников редакции сейчас встречается все чаще и чаще.
- Избегайте принципа ДДПР («давай-давай, потом разберемся»).
- Поскольку ВАК постоянно ужесточает требования к работам и журналам, в которых должны быть опубликованы основные результаты работы, не рискуйте. Хорошо планируйте свою работу в самом начале.
- На данном этапе от Вас требуется четкая формулировка клинических гипотез, которые вы проверяете, и выбор оптимального дизайна исследования (\approx протокола).
- Определенный дизайн исследования позволит проверить лишь некоторые клинические гипотезы. Поэтому сформулировать их заранее просто необходимо.



МОНИКИ

1775

Слайд

«Основные гипотезы исследования и
ожидаемые результаты»

Комментарии к слайдам «Основные гипотезы исследования и ожидаемые результаты»

- Избегайте абстрактных выражений «улучшить качество жизни...», «улучшить результаты лечения...», «повысить качество диагностики...», «изучить динамику...». Они вполне допустимы при формулировании цели и задач исследования, но не в качестве ожидаемых результатов.
- Сформулируйте клинические гипотезы для основных конечных точек. Возможно, не для всех, но для наиболее важных.
- Плохая клиническая гипотеза: «я улучшу качество жизни пациентов». Хорошая клиническая гипотеза: «применение XXXXXXX (нового метода) позволит повысить качество жизни пациентов по SF-36 при таком-то заболевании не менее, чем на 10% по сравнению с XXXXXX (традиционным способом лечения)»
- Формулировать клинические гипотезы удобно (и правильно) с использованием **PICO framework**.
- Далее вы должны сделать предположение об ожидаемом размере эффекта.
- В большинстве работ вы оцениваете эффективность какого-то нового метода диагностики и лечения по сравнению с каким-то уже известным методом. Таким образом, основные (наиболее важные для вас) показатели уже более-менее известны для существующего «золотого стандарта»: выживаемость, длительность госпитализации, динамика б/х показателей, динамика качество жизни после операции и т.д.

Комментарии к слайдам «Основные гипотезы исследования и ожидаемые результаты»

- Вы определяете наиболее существенные для вас конечные точки (выживаемость, показатели эффективности диагностических тестов, динамика биохимических показателей и т.д.) и даете относительную или абсолютную оценку размера эффекта, который ожидаете получить при применении вашего нового метода (снизится / увеличится на / во столько-то раз, на столько-то единиц).
- **ВАЖНО!** Даже в том случае, если у вас абсолютно новый метод, который никто и никогда не изучал, нет даже пилотных исследований на эту тему, то вы выносите предположение не об ожидаемом размере эффекта, а о размере эффекта, который будет приемлем с клинической точки зрения для вас.
- Представление об основных конечных точках вашего исследования при применении уже известного метода и предположение об ожидаемом (приемлемом для вас) размере эффекта позволяет вам примерно рассчитать размер выборки, что повысит вероятность, что цель диссертации будет достигнута.

Принципы формулировки клинических вопросов по PICO



МОНИКИ

1775

Тип исследования	Популяция или проблема	Интервенция или воздействие	Сравнение	Способ оценки исхода (конечной точки)
Вмешательство / терапия	Специфическая популяция, заболевание, возрастная группа и т.д.	Операция, терапия или иное воздействие	Стандартная терапия, стандартное лечение, плацебо	Выживаемость, продолжительность стационарного лечения, динамика б/х показателей, количество осложнений, качество жизни и т.д.
Диагностика	Заболевание или состояние.	Диагностический тест или процедура.	Текущий "золотой стандарт" для этого заболевания или состояния.	Показатели эффективности теста или меры ассоциации: Se, Sp, AUC, PPV, NPV, PVA, OR, RR и т.д.
Прогнозирование	Специфическая популяция, заболевание, возрастная группа и т.д., подверженная воздействию определенных факторов риска.	Обычно время.	Обычно неприменимо.	Показатели выживаемости, смертности, скорости прогрессирования заболеваний, вероятность рецидива и т.д.
Этиологические причины, причинно-следственная связь	Факторы риска пациента, текущие нарушения здоровья или общее состояние здоровья.	Вмешательство или фактор риска. Может включать указание силы, дозы или длительности воздействия фактора риска	Отсутствие факторов риска, конкурирующие факторы риска (иногда неприменимо).	Показатели выживаемости, смертности, скорости прогрессирования заболеваний.

Примеры формулировок клинических вопросов по PICO



МОНИКИ
1775

Тип исследования	Популяция или проблема	Интервенция или воздействие	Сравнение	Способ оценки исхода (конечной точки)
Вмешательство / терапия	У пациентов ХБП 5Д стадии с стенозом центральных вен	Баллонная ангиопластика, дополненная стентирования	по сравнению с изолированной баллонной ангиопластикой	позволяет повысить годовую первичную проходимость.
Диагностика	При стенозе центральных вен у пациентов с ХБП 5Д стадии	КТ-ангиография	по сравнению с чрескожной ангиографией	позволяет с большей точностью определить тип поражения.
Прогнозирование	У реципиентов трупной почки	через 10 лет после трансплантации		каков риск возврата на лечение диализом?
Этиологические причины, причинно-следственная связь	У пациентов с ХБП 5Д стадии	количество катетеризаций	по сравнению с общей продолжительностью катетеризации	имеет большее влияние на риск развития стеноза центральных вен.

Далее при любом типе исследования для каждой критически важной конечной точки вы выносите предположение о размере эффекта (с учетом меры его измерения). Т.е. отвечаете на вопрос – что вы понимаете под «повысить проходимость», «повысить точность диагностики» и т.д. Иными словами: повысить годовую проходимость с 50% до 70%, «повысить частоту верного определения типа поражения с 70% до 95%», «снизить билирубин в 1,5 сильнее» и т.д.



1. Общая цель работы: «Я хочу доказать, что метод лечения 1 лучше метода лечения 2.».
2. Выбор конечных точек: «Главным образом, метод лечения 1 позволит снизить риск смерти от всех причин и частоту нежелательных сердечно-сосудистых событий (основные конечные точки). Кроме этого, меня интересует потребность в госпитализации, динамика холестерина и гликированного гемоглобина (вторичные конечные точки). Оценивать конечные точки я буду через 6 месяцев после назначения того или иного вида терапии.».
3. После этого вы уже можете сформулировать клинические гипотезы по PICO – см. слайды 53 и 54.
4. **Желательно.** Определитесь с размером эффекта для основных конечных точек: «Известно, что при широко применяемом методе лечения 2 риск смерти и нежелательных с/с событий через 6 месяцев после начала терапии составляет примерно 10% и 40% (по данным мета-анализов, крупных исследований и др.). Я думаю, что снижу риск смерти до 5%, а риск нежелательных с/с событий до 20%.».
5. После этого подумайте, при помощи каких статистических методов вы будете доказывать свои клинические гипотезы. Очевидно, что в этом гипотетическом примере для основных конечных точек вам нужно будет сравнивать доли субъектов, у которых исход интереса наступил / не наступил в двух группах. Т.е. вам нужны оценки RR, IRR или HR. Следовательно вам подойдет когортное исследование.
6. Описываете дизайн вашего исследования – см. слайд 31.

Комментарии к слайдам «Данные о заключенных НТС, особенностях финансирования исследования» и «Календарный план»



МОНИКИ
1775

- Если работы будут выполняться с использованием средств гранта, укажите это.
- Если вы не успеваете набрать нужное количество пациентов в МОНИКИ, подумайте о проведении многоцентрового исследования, например в рамках договора о НТС.
- Проведение многоцентрового исследования с заключением договора НТС хороший способ набрать больше пациентов. Помните, что когда идет речь о личном вкладе, от вас требуется не лечить всех или большую часть пациентов лично, а сделать личный вклад в науку. Иными словами, вы должны самостоятельно выполнить работу, сформулировать выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, совершив тем самым свой личный вклад в науку.

*«Диссертация должна быть написана автором самостоятельно, обладать внутренним единством, содержать новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и свидетельствовать о личном вкладе автора диссертации **в науку**.»*

- При составлении календарного плана помните, что вы должны представлять себе, сколько будет идти набор клинического материала и, если предполагается период наблюдения, когда этот период завершится для последнего включенного в исследование субъекта. Например: цель исследования оценить результаты 50 пациентов, получивших метод лечения 1, и 50 пациентов, получивших метод лечения 2. Это означает, что вам надо набрать 100 пациентов, применить к ним исследуемые методы лечения, а потом оценить результаты лечения, когда **все** 100 пациентов достигнут временной точки в один под после лечебного воздействия. Правильно и заранее выбирайте конечные точки исследования!

Спасибо за
внимание!

