

Благодарности

Авторы искренне признательны своим коллегам — биологам и медикам, работающим в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого Национальной Академии Наук Украины, Институте онкологии Академии медицинских наук Украины, Институте клинической и экспериментальной хирургии Академии медицинских наук Украины, Н.В. Бородай, В.А. Барабою, А.Н. Бурому, Э.А. Деминой, В.А. Зинченко, С.П. Кожара, С.И. Коровину, Г.И. Кулик, Л.А. Налескиной, В.Э. Орлу, А.В. Романову, И.Н. Годору, В.Ф. Чехуну, О.В. Юрченко, а также сотруднику Института математики Национальной Академии Наук Украины М.Ю. Савкиной.

С большой теплотой и благодарностью мы вспоминаем совместную работу с нашим дорогим учителем, выдающимся ученым в области онкоморфологии и цитогенетики профессором Калерией Павловной Ганиной, безвременно ушедшей от нас, без которой эта книга никогда не появилась бы на свет.

Введение

Концепция доказательной медицины

Результатам каких методов диагностики следует доверять? Какие методы диагностики и лечения можно рекомендовать для клинической медицины и практического здравоохранения? Для ответа на эти вопросы и решения возникающих проблем специалистами клинической эпидемиологии Р. Флетчер, С. Флетчер и Э. Вагнер [123] была разработана концепция доказательной медицины, основанная на результатах правильно организованных клинических исследований, в которых решение врача должно базироваться на строго обоснованных и точно доказанных научных фактах, и “вес” каждого факта становится тем больше, чем строже методика исследования, в ходе которого этот факт был получен. Здесь у специалиста по точным наукам возникает вопрос: если факт естественным образом объективен и доказан, то при чем тут его “вес”? Однако факты, доказанные в биологии и медицине, совсем непохожи на факты, доказанные в математике. Математический факт представляет собой логически доказанное утверждение. Например, то, что площадь треугольника равна половине произведения его основания на высоту, доказывается с помощью аксиом и логических умозаключений. Это утверждение верно для любого треугольника. С другой стороны, в биологии и медицине утверждения, касающиеся исследуемых объектов, неизбежно носят вероятностный характер и являются следствием многочисленных и повторяющихся эмпирических наблюдений и экспериментов.

Объекты исследования в биологии и медицине имеют намного более сложное строение, чем объекты изучения математики. Основное отличие между ними заключается в том, что математики сами создают объект своего исследования и вправе поступать с ним по законам собственной логики. В то же время объекты изучения в биологии настолько сложны, что исследователь может лишь усреднить факты и сделать выводы о “типичных” объектах; чем “типичнее” объект, тем точнее вывод исследователя. В этой ситуации единственным инструментом, обеспечивающим непротиворечивость выводов, является статистический анализ.

Понятие о статистическом методе. Роль статистического метода анализа в доказательной медицине

Предположим, что мы проверяем эффективность двух фармакологических препаратов A и B при лечении некоторого заболевания D . Для этого выбираем две группы пациентов по 30 человек, страдающих заболеванием D , причем эти две группы постараемся по возможности сделать одинаковыми, так чтобы они

мало отличались друг от друга: возраст пациентов в первой и второй группе должен быть в одинаковых пределах (например от 20 до 40 лет), у пациентов первой и второй группы не должно быть никаких других заболеваний, кроме D и т.д. После проведения курса лечения оказалось, что благодаря применению препарата A выздоровело 18 человек, а препарата B — 24 человека. У остальных пациентов положительного и отрицательного эффекта не наблюдалось. Означает ли это, что препарат B более эффективен, чем препарат A ? На первый взгляд кажется, что да, поскольку количество выздоровевших пациентов при лечении препаратом B больше, чем A . Однако тут не все так просто, поскольку при втором клиническом испытании в группах по 30 пациентов, страдающих заболеванием D , может случиться, что при лечении с использованием препарата A выздоровело 20 человек, а в группе, где применялся препарат B — 17 человек. При этом, если учитывать лишь интуитивные соображения, мы должны прийти к выводу, что препарат A более эффективный, чем B , и мы получим два противоречивых заключения об эффективности этих препаратов.

В более общем случае, когда группы испытуемых состоят из различного количества пациентов, сравнивают частоту выздоровления: если группа содержит n пациентов и после лечения выздоровело k больных, то частота $h = \frac{k}{n}$. Сравнение частот может свидетельствовать об эффективности препарата, да вот только частота очень изменчива. Если бы мы знали вероятности P_A и P_B выздоровления пациентов при лечении их препаратами A и B соответственно, то неравенство $P_A > P_B$ означало бы, что препарат A более эффективен по сравнению с B , поскольку вероятность есть объективная мера возможности события (в данном случае выздоровления пациента) (понятие вероятности будет подробно описано в разделе 1.4). Однако вероятность события, как правило, неизвестна, поэтому возникает проблема сравнения двух вероятностей по соответствующим частотам; (решению этих проблем посвящен раздел 2.12). Сейчас мы укажем лишь, что колебание частот может быть статистически незначимым (тогда соответствующие им вероятности могут быть равными) или статистически значимым (тогда соответствующие вероятности не равны между собой).

Из рассматриваемого выше примера можно убедиться в огромной силе и мощи теории вероятностей и математической статистики: не зная механизма действия фармакологических препаратов, можно сравнивать их эффективность на основании клинических испытаний, которые обязательно необходимы при исследовании новых препаратов, поскольку порождают исходную информацию для статистиков. Более того, достоверные выводы в медицинских исследованиях вообще нельзя сделать без корректно проведенного статистического анализа.

Рассмотрим теперь основные принципы и методы изложения материала в книге, а также проблемы его использования биологами, медиками и математиками. Сразу же отметим, что самая трудная и сложная проблема, которая возникла перед авторами, сделать так, чтобы книга была вполне доступна лицам, окончившим медицинский или биологический факультет университета, поэто-

му там нет сложных математических доказательств. Читателю придется просто поверить фактам теории вероятностей и математической статистике, которые там приводятся; однако в книге четко указано, где эти факты строго доказаны, поскольку есть ссылки на соответствующую литературу. Основное внимание уделено применению различных методов статистического анализа в доказательной медицине (диагностика онкологических и внутренних заболеваний, радиационная биология, оценка степени острой лучевой болезни, анализ популярности раковых клеток, резистентных к цисплатину, исследование радиорезистентности и т.д.). Все предлагаемые методы статистического анализа в основном созданы авторами на протяжении более чем 40 лет и являются строго обоснованными.

Что же касается использования книги биологами и медиками при обработке и статистическом анализе экспериментальных и клинических данных, то следует признать, что наиболее эффективный метод — это **совместная работа** биологов, медиков и статистиков от начала (планирования эксперимента — определения метода формирования выборок, вычисление требуемого объема выборок и т.д.) до конца исследования (анализа результатов статистической обработки и их медико-биологическая интерпретация). Мы не питаем иллюзий, что биологи и медики смогут овладеть всеми тонкостями математической статистики и самостоятельно, без помощи статистиков, станут правильно применять те или иные статистические методы для анализа необходимой информации. Цель нашей книги — доказать сомневающимся продуктивность тесного сотрудничества медиков и математиков на всей этапах исследований, подразумевающего четкое разграничение сфер компетенции и ясное понимание основных принципов научного анализа. Если, прочтя нашу книгу, медики станут искать контакты с математиками, а не слепо применять компьютерные программы, получая “на любые вопросы любые ответы”, мы будем считать нашу задачу выполненной.

От издательства “Диалектика”

Вы, читатель этой книги, и есть главный ее критик. Мы ценим ваше мнение и хотим знать, что было сделано нами правильно, что можно было сделать лучше и что еще вы хотели бы увидеть изданным нами. Нам интересны любые ваши замечания в наш адрес.

Мы ждем ваших комментариев и надеемся на них. Вы можете прислать нам бумажное или электронное письмо либо просто посетить наш Web-сервер и оставить свои замечания там. Одним словом, любым удобным для вас способом дайте нам знать, нравится ли вам эта книга, а также выскажите свое мнение о том, как сделать наши книги более интересными для вас.

Отправляя письмо или сообщение, не забудьте указать название книги и ее авторов, а также свой обратный адрес. Мы внимательно ознакомимся с вашим мнением и обязательно учтем его при отборе и подготовке к изданию новых книг.

Наши электронные адреса:

E-mail: info@dialektika.com

WWW: <http://www.dialektika.com>

Наши почтовые адреса:

в России: 115419, Москва, а/я 783

в Украине: 03150, Киев, а/я 152