

В ПОМОЩЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЮ

НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ В НАУЧНОМ ОТЧЕТЕ

УДК 616-036.22:577

14.02.02 — эпидемиология; 03.01.02 — биофизика

Поступила 17.05.2021

А.П. Баврина, Н.В. Саперкин

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Рассмотрены основные требования к представлению и описанию наблюдательных исследований в научном отчете, в частности статье в рецензируемом журнале. Акцент сделан на необходимости структурировать информацию, обеспечить ясное и логичное изложение материала, прозрачность методологии и результатов, а также на обсуждении ограничений исследования, его сильных и слабых сторон. Особое внимание уделено построению раздела статьи с описанием материалов и методов. Отражена необходимость определения особенностей дизайна конкретного исследования, описания следующих моментов: условий проведения, характеристик участников, всех рассматриваемых переменных, способов оценки или измерения данных, систематических ошибок (в частности, смещение, связанное с отбором; ошибки классификации, конфаундинг и пр.). Рассмотрена важность дизайна статистического анализа данных и подходы к проведению статистической и логической обработки данных. Кроме того, представлены основные правила аналитической статистики качественных данных.

Ключевые слова: наблюдательное исследование; аналитическое исследование; случай-контроль; когортное исследование; систематическая ошибка; опубликование; критерий согласия χ^2 Пирсона; точный критерий Фишера.

OBSERVATIONAL EPIDEMIOLOGICAL STUDIES AND FEATURES OF THE PRESENTATION OF FINDINGS IN A SCIENTIFIC REPORT

A.P. Bavrina, N.V. Saperkin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The main criteria for the presentation and description of observational studies in a scientific report, in particular, an article in a peer-reviewed journal are considered. The importance of article structure is underlined, to ensure a clear and logical presentation of the material, transparency of methodology and results, as well as a discussion of the limitations of the study, its strong and weak points. Particular attention is paid to the design of a section of the article describing materials and methods. It reflects the need to determine the design features of a particular study, to describe the following points: conditions of conducting, characteristics of participants, all variables under consideration, methods of assessing or measuring data, systematic errors (in particular, bias associated with selection; classification errors, confounding, etc.). The importance of the design of statistical data analysis and approaches to statistical and logical data processing are considered. In addition, the basic rules of analytical statistics for qualitative data are presented.

Key words: observational research; analytical studies; case-control; cohort studies; bias; reporting; STROBE, Pearson χ^2 goodness-of-fit test; Fisher's exact test.

Настоящая статья продолжает серию публикаций по применению медико-биологической статистики в научных исследованиях [1–3]. Цель данной серии статей — познакомить читателей с основными принципами и правилами представления медико-биологических данных в научных исследованиях, в том числе в статьях, публикуемых в рецензируемых журналах. Кроме того, авторы стараются сформировать целостное представление о методах статистической обработки результатов медико-биологических исследований, а также предупредить возникновение ошибок при статистической обработке данных.

ВВЕДЕНИЕ

Наблюдательные, или аналитические, исследования широко применяются в медицинской науке и клинической практике. Спектр возможных проблем, изучаемых с помощью такой организации исследования, достаточно велик: этиологические, диагностические, прогностические вопросы, а также изучение эффективности и безопасности медицинских вмешательств. В зависимости от цели исследования могут быть использованы такие дизайны, как «случай-контроль», поперечный срез, когортное и др. Методологическое качество, воспроизводимость, обобщаемость полученных результатов — важнейшие характеристики любого наблюдательного эпидемиологического исследования.

Научно-исследовательская работа, как известно, носит последовательный характер, что можно представить следующим образом: планирование исследования (постановка исследовательского вопроса и цели, разработка теоретического дизайна) — проведение работы и исследований — анализ и осмысление результатов — корректное описание в отчете или научной статье. Данная статья в большей степени посвящена последнему элементу в этой цепочке — стадии изложения и опубликования результатов [4–8].

«ЗАГОЛОВОК И РЕЗЮМЕ»

При формулировании названия статьи (или же в тексте резюме) с результатами наблюдательного исследования необходимо обозначать, используя употребительную терминологию, дизайн исследования (см. рисунок).

Традиционно в абстракте (резюме) к статье в информативной и взвешенной манере описывают методологию, использованную при проведении работы, и основные ее результаты. В целом, структура научной публикации наблюдательных исследований имеет формат IMRaD, т.е. статья организована по схеме «введение, методы, результаты и обсуждение» (от англ. introduction, methods, results, and discussion). В настоящее время это нашло отраже-

Эффективность и безопасность эверолимуса у больных распространенным почечно-клеточным раком (результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования)

Пример названия наблюдательного исследования

ние в требованиях большинства биомедицинских журналов, а также в международных рекомендациях STROBE, которые были специально разработаны для подобного дизайна эпидемиологических исследований [9–13].

«ВВЕДЕНИЕ»

В этом разделе авторы приводят научный контекст описываемого исследования в сочетании с обоснованием необходимости его проведения. Как правило, здесь же предельно четко обозначают цель исследования, в том числе все заранее сформулированные гипотезы.

«МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ»

При описании результатов наблюдательного исследования раздел статьи «Материалы и методы» может быть организован следующим образом. Читателю в этом разделе публикации рассказывают о следующих моментах: дизайн исследования, условия проведения, описание участников, использованные переменные, источники данных, смещения (систематические ошибки), размер выборки, а также дизайн статистического анализа данных. Практически в самом начале раздела указывают ключевые характеристики дизайна сбора данных, с точки зрения:

- объема изучаемого явления (сплошное/выборочное);
- наличия изучаемых случаев к началу исследования (ретроспективное, проспективное, комбинированное);
- направления поиска причинно-следственных связей (например, когортное, случай-контроль);
- времени проведения исследования (поперечное/продольное).

При описании условий выполнения исследования рассказывают о месте его проведения, важных датах, в частности, начала и окончания набора участников, время воздействия изучаемого фактора, периоды наблюдения и сбора данных.

Информацию о критериях включения и исключения участников приводят вне зависимости от конкретного дизайна наблюдательного исследования.

Для когортных исследований важно описать, откуда взяты участники исследования, методы их отбора и наблюдения за ними. Применительно к схеме «случай-контроль» в тексте отражают, каким образом выявляли случаи заболевания (соответствие определению случая, использование регистров и пр.) и как формировали группу контролей, а также в обоих случаях целесообразно привести обоснование выбора случаев и контролей. Обычно в исследованиях по типу «случай-контроль» фигурируют впервые выявленные случаи заболевания. Тем не менее, с учетом возможных трудностей с достижением достаточного количества случаев (при низкой частоте интересующего исхода), нередко прибегают и к включению в работу превалентных случаев. Последний подход, однако, имеет ряд недостатков, о которых приходится помнить: превалентные случаи выражают собою не только инцидентность, но и длительность заболевания; феномен «обратной причинности» [14] и др.

Так, в [15] приведено детальное описание критериев включения и исключения участников, но, очевидно, имелись и дополнительные возможности для характеристики особенностей дизайна исследования (в частности, когортное проспективное, характер группы сравнения и т.п.):

«В исследовании CRAD001LRU03, проводившемся с 17.01.2012 по 31.03.2015, приняли участие 43 клинических центра Российской Федерации. Исследование CRAD001LRU03 являлось наблюдательным: обследование пациентов выполняли в соответствии с принятой в каждом центре практикой, терапию эверолимусом проводили согласно инструкции по применению препарата. Использование дополнительных методов обследования и другой терапии в рамках исследования предусмотрено не было».

При описании исследований по типу поперечного среза, кроме критериев отбора участников, описывают методы их отбора. Отметим, что в этой ситуации (например, поперечные исследования в области диагностики) вопрос выбора инцидентных или превалентных случаев не стоит, так как по определению все случаи будут таковыми.

Классический подход к выбору участников-контролей основан на следующем принципе: контроли должны относиться к тому же источнику, откуда происходят и случаи. Этот принцип известен как «плавательный бассейн и спасатель» (спасатель — метафорическое описание исследователя). Это означает, что по большому счету за время наблюдения у любого субъекта, выступающего в качестве контроля, может развиться интересующее состояние. Но вероятность такового мала, потому что в большинстве исследований «случай-контроль» изучают прежде всего исходы, достаточно редкие по частоте возникновения. Также назовем ряд специфических видов контролей,

а именно: популяционные, контроли из числа госпитализированных лиц, соседи, а также члены семьи и супруги. Иногда дизайны по типу «случай-контроль» или когортное исследование предполагают подбор пары случая пары из числа контролей в соответствии с одной или несколькими характеристиками (*англ.* matching). В этой ситуации необходимо в тексте привести критерии соотношения участников по парам, а также число подвергаемых и не подвергаемых воздействию (для когортных исследований) и число контролей на 1 случай (для дизайна «случай-контроль»).

Важное место при создании раздела «Методы» отводится описанию переменных. Достаточно четко и ясно необходимо рассказать обо всех исходах, воздействиях, предикторах, потенциальных вмешивающихся факторах, а также о факторах, модифицирующих эффект (они же модификаторы эффекта). Кроме того, при необходимости дается информация о критериях диагностики. Для каждой интересующей переменной указывают источники получения данных и подробно описывают способы оценки (измерения) переменных. (Подобная информация может быть дана отдельно для случаев и контролей, а в когортных и поперечных исследованиях — отдельно для подвергнутых и не подвергнутых воздействию изучаемого фактора.)

Специфика наблюдательных исследований требует особого внимания к систематической ошибке. В связи с этим в тексте статьи описывают, какие усилия были предприняты в отношении возможного влияния разного рода систематических ошибок (например, связанных с отбором, классификацией, конфаундингом и пр.).

В плане статистического анализа важно объяснить использованный размер выборки в исследовании, а также каким образом обрабатывали количественные данные.

Особенности качественных данных и правила их описания статистики подробно рассмотрены в предыдущей публикации [1]. Кратко остановимся на них еще раз.

Качественные данные — это данные, которые устанавливаются описательным путем, т.е. их невозможно описать численно. Качественные данные представляют условные коды неизмеряемых категорий или условную степень выраженности исследуемого признака. Качественные данные бывают двух видов: номинальные и порядковые. К качественным данным не применимы арифметические действия. Обычно функцией номинальных данных является разделение признаков на группы, например, по полу, наличию или отсутствию заболевания и так далее. Порядковые данные являются полуколичественными, их можно расположить в порядке убывания или возрастания (например, тяжесть заболевания, интенсивность выраженности признака и так далее),

Таблица сопряженности

	Повышенное артериальное давление	Артериальное давление в норме	Всего
«Курят»	50 (A)	20 (B)	70 (A+B)
«Не курят»	35 (C)	45 (D)	80 (C+D)
Всего	85 (A+C)	65 (B+D)	150

однако арифметические действия к ним также не применимы.

Как же подойти к аналитической статистике качественных данных, если никакие арифметические действия к ним не применимы? Наиболее универсальными способами сравнения частот и долей являются способы, основанные на идее сравнения фактических частот, полученных в результате исследования, с ожидаемыми частотами. К таким способам анализа качественных переменных относится критерий согласия χ^2 Пирсона, который был предложен Карлом Пирсоном еще в 1900 г. [1]. Критерий согласия χ^2 Пирсона используется прежде всего для анализа таблиц сопряженности. Данные в таблице сопряженности должны быть представлены в виде абсолютных или относительных частот, но не непрерывными количественными величинами. Строки таблицы сопряженности соответствуют значениям одной переменной, столбцы — значениям другой переменной (см. таблицу).

На пересечении строки и столбца указывается частота совместного появления соответствующих значений двух признаков. Сумма частот по строке называется маргинальной частотой строки; сумма частот по столбцу — маргинальной частотой столбца. Сумма маргинальных частот равна объему выборки. Относительные частоты в таблице сопряженности могут рассчитываться по отношению: а) к маргинальной частоте по строке; б) к маргинальной частоте по столбцу; в) к объему выборки.

Применение критерия согласия χ^2 Пирсона имеет ряд ограничений:

1. Тип данных:
 - параметры должны быть качественными целочисленными частотами, измеренными в номинальной шкале (например, тип диагноза);
 - номинальными (пол: мужской/женский, наличие или отсутствие заболевания);
 - порядковыми (степень выраженности признака).
2. Желательно, чтобы общее количество наблюдений было более 20.
3. Ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе, должна быть более 5, если ожидаемое явление принимает значение менее 5, то необходимо использовать точный критерий Фишера.
4. Для четырехпольных таблиц (2×2). Если ожидаемое значение принимает значение менее 10 (а именно $5 < x < 10$), необходим расчет поправки Йей-

тса на непрерывность. Поправка заключается в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке, что ведет к уменьшению величины критерия [1, 16]. При наличии больших выборок различия в значениях критерия χ^2 , получаемых с использованием поправки Йейтса и без нее, незначительны, однако при малых выборках различия могут быть существенными. Следует помнить, что поправка Йейтса очень консервативна и значительно повышает вероятность ошибки II рода (вероятность не обнаружить статистически значимые различия там, где они есть), то есть уменьшает статистическую мощность критерия. Альтернативой поправки Йейтса является расчет критерия χ^2 с поправкой на правдоподобие.

5. Сопоставляемые группы должны быть независимыми (т.е. единицы наблюдения в них разные, в отличие от связанных групп, анализирующих изменения «до-после» у одних и тех единиц наблюдений. Для таких ситуаций существует отдельный тест МакНемара.

6. Запрещается использовать χ^2 Пирсона для анализа непрерывных данных, процентных долей.

Если требуется, то дополнительно описывают подходы к группировке и мотивы выбора того или иного подхода. В целом, при описании статистических методов важно делать это максимально полно, включая описание способов контроля конфаундинга (например, многофакторный регрессионный анализ) и использованные методы исследования в подгруппах и изучения взаимодействий. Отдельного внимания заслуживает описание подходов к пропускам данных.

Имеется необходимость и в предоставлении дополнительных сведений, что определяется особенностями конкретных дизайнов наблюдательных исследований. В частности, при когортной схеме бывает необходимо объяснить, как учитывали выпадение участников из-под наблюдения. В исследованиях «случай-контроль» при необходимости указывают, каким образом проходило соотнесение случаев и контролей. В случае же поперечного среза, если уместно, методы анализа описывают с учетом стратегии создания выборки. Кроме прочего, в статьях с наблюдательными исследованиями авторы также повествуют о характере проведенного анализа чувствительности. Более детальное описание статисти-

ческой обработки данных, с учетом исследовательского вопроса, типа данных, шкал и пр., будет приведено ниже.

«РЕЗУЛЬТАТЫ»

Центральное место в публикации с оригинальным исследованием занимает, как известно, описание полученных результатов. Применительно к наблюдательным исследованиям, этот раздел статьи строится следующим образом: участники, описательные данные, информация об исходах, основные результаты и иные проведенные анализы.

Прежде всего, отдельно для групп сравнения необходимо указать число людей, которые находились на каждом этапе исследования. В этой связи могут присутствовать такие цифры, как потенциально подходящие исследованию, проверенные на соответствие критериям включения, включенные в исследование, прошедшие полное наблюдение, вошедшие в анализ и др.

Целесообразно привести демографические, клинические, социальные и иные характеристики участников исследования, а также рассказать об изучаемых воздействиях и возможных вмешивающихся факторах (например, возраст, пол, социально-экономическое положение и пр.). В качестве иллюстрации обратимся к [17]:

«Используя данные литературы, мы выделили 10 ковариат, которые отнесли к потенциальным вмешивающимся факторам. В этот список вошли: расовая принадлежность (белые vs. другие); образование (колледж или высшее vs. другое; индекс массы тела; ежегодный доход (< vs ≥ 50 тыс. долларов США или данные отсутствуют); симптомы депрессии, определяемые по шкале *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*; привычки курения (курит / курил ранее vs. никогда не курил); уровень физической активности по шкале *Physical Activity Scale for the Elderly*; индекс коморбидности Чарльсона; суточное потребление энергии; исходное количество препаратов».

Также указывают и число участников, в отношении которых имеются пропуски данных по каждой интересующей переменной. Кроме того, для когортного исследования в обобщенном виде приводят длительность наблюдения (например, с помощью среднего и общего количества).

Рассмотрим порядок описания исходов для каждого дизайна отдельно. В случае когортного исследования важно количество наступивших исходов или же обобщающие метрики в динамике. Для исследований «случай-контроль» указывают числовые данные для всех групп воздействия либо обобщающие статистики по воздействию. При описании исходов в поперечном срезе также приводят или число выявленных исходов, или итоговые показатели.

Особенностью описания результатов наблюда-

тельного исследования является необходимость указывать не только нескорректированные показатели, но и, при необходимости, — значения с поправкой на вмешивающиеся факторы (т.е. скорректированные); при этом всегда отмечают и их точность (например, 95% доверительный интервал). В тексте должно быть ясно изложено, в отношении каких именно вмешивающихся факторов произведены поправки и почему были взяты именно эти факторы. Если некая непрерывная величина была разбита на группы, то в тексте приводят границы этих групп. Отметим, что величина относительного риска может быть переведена в абсолютный риск для какого-то значимого периода времени, если того требует исследование.

Дополнительно в тексте статьи могут быть описаны результаты анализа в подгруппах (например, страта для мужчин и страта для женщин), результаты изучения взаимодействий, а также анализ чувствительности.

«ОБСУЖДЕНИЕ»

В этом разделе (композиционно он может быть объединен с «Результатами») с учетом поставленной цели исследования обобщают ключевые результаты, полученные в работе. Неотъемлемым компонентом обсуждения в статье являются рассуждения относительно ограничений представленного исследования, при этом во внимание принимают точность оценок, а также возможные источники систематических ошибок. Целесообразно рассмотреть направление и величину систематических ошибок, которые могли присутствовать в исследовании.

Также приводят взвешенную общую интерпретацию результатов, учитывая решаемые задачи, имевшиеся ограничения, комплексность проведенного анализа. Интерпретируя свои результаты, авторы не должны забывать о других аналогичных исследованиях и об имеющейся доказательной базе по изучаемому вопросу. Еще одно направление в обсуждении полученных результатов — это рассуждения по поводу их внешней достоверности, иными словами, возможности экстраполяции на более широкую популяцию пациентов и более широкие клинические условия.

Излишне повторять, что в тексте не должно быть орфографических, пунктуационных и стилистических ошибок, а данные в таблицах должны соответствовать текстовой информации. Журнал может выдвигать и другие требования, касающиеся предоставляемой информации. Среди прочего, для наблюдательных исследований обычно указывают источники финансирования, использованные гранты, а также роль спонсоров в данном исследовании и при создании статьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне не снижающейся популярности и востребованности наблюдательных (или обсервационных, аналитических) эпидемиологических исследований все чаще встает вопрос адекватного представления результатов и правильного описания схемы исследования. Неотъемлемые риски систематической ошибки в наблюдательных исследованиях и отсутствие рандомизации требуют от автора структурировать предлагаемую читателю информацию, ясного и логичного изложения материала, прозрачности методологии и результатов. Кроме того, важно уделить внимание обсуждению возможных ограничений проведенного исследования, его сильным и слабым сторонам, перспективам дальнейшей работы.

В целом, полноценное описание результатов наблюдательного исследования (например, такие дизайны, как «случай-контроль», когортное, поперечный срез, «случай-когорты») обеспечивает прозрачность исследовательской работы, повышает степень доверия к авторам и исследованию в целом, а также способствует цитируемости публикации в международных базах данных и ее использованию в систематических обзорах и мета-анализе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баврина А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях. *Медицинский альманах* 2020; 2(63): 95–104. Bavrina A.P. Modern rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research. *Medicinskij al'manah* 2020; 2(63): 95–104.
2. Баврина А.П. Основные понятия статистики. *Медицинский альманах* 2020; 3(64): 101–111. Bavrina A.P. Basic concepts of statistics. *Medicinskij al'manah* 2020; 3(64): 101–111.
3. Баврина А.П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных. *Медицинский альманах* 2021; 1(66): 64–73. Bavrina A.P. Modern rules for the use of parametric and nonparametric tools in the statistical analysis of biomedical data. *Medicinskij al'manah* 2021; 1(66): 64–73.
4. *Проблемы научных публикаций*; 2020. URL: <https://habr.com/ru/post/512104/>. *Problemy nauchnykh publikatsiy* [Problems of scientific publications]. 2020. URL: <https://habr.com/ru/post/512104/>.
5. Огурцов А.Н. *Основы научных исследований*. Харьков: НТУ ХПИ; 2008; 178 с. Ogurcov A.N. *Osnovy nauchnykh issledovaniy* [Fundamentals of scientific research]. Kharkiv: NTU HPI; 2008; 178 p.
6. Пономарев А.Б., Пикулева Э.А. *Методология научных исследований*. Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет; 2014; 186 с. Ponomarev A.B., Pikuleva J.E. *Metodologiya nauchnykh issledovaniy* [Methodology of scientific research]. Perm: Permskij nacional'nyj issledovatel'skij politehnicheskij universitet; 2014; 186 p.
7. *Методические рекомендации по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных*. Под ред. О.В. Кирилловой. М: Ассоциация научных редакторов и издателей; 2017; 144 с. *Metodicheskie rekomendacii po podgotovke i оформлению nauchnyh statej v zhurnalax, indeksiruemyh v mezhdunarodnyh naukometricheskikh bazah dannyh* [Methodological recommendations for the preparation and design of scientific articles in journals indexed in international scientometric databases]. Kirillova O.V. (editors). Moscow: Associacija nauchnyh redaktorov i izdatelej; 2017; 144 p.
8. *Understanding clinical research*. Lopes R.D., Harrington R.A. (editors). McGraw-Hill; 2021. URL: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=674§ionid=45407235>.
9. Manterola C., Otzen T. Checklist for reporting results using observational descriptive studies as research designs. *The MInCir initiative*. *Int J Morphol* 2017; 35(1): 72–76.
10. von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C., Vandenbroucke J.P., STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014; 12(12): 1495–1459, <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>.
11. Langan S., Schmitt J., Coenraads P., Svensson E., von Elm E., Williams H. The reporting of observational research studies in dermatology journals: a literature-based study. *Arch Dermatol* 2010; 146(5): 534–541, <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.87>.
12. Шальнова С.А., Деев А.Д. Как описывать результаты наблюдательных эпидемиологических исследований. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2011; 7(2): 133–136, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-133-136>. Shal'nova S.A., Deev A.D. How to describe the results of observational epidemiological studies. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* 2011; 7(2): 133–136, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-133-136>.
13. Вольская Е., Александрова О. Новый статус для наблюдательных исследований. *Ремедиум* 2009; 3: 6–10. Vol'skaja E., Aleksandrova O. New status for observational studies. *Remedium* 2009; 3: 6–10.
14. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 1. Постановка проблемы, понятие о причинах и причинности, ложные ассоциации. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019; 59(1): 5–36, <https://doi.org/10.1134/S0869803119010065>. Koterov A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* 2019; 59(1): 1–32, <https://doi.org/10.1134/S0869803119010065>.
15. Волкова М.И., Носов Д.А., Черняев В.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С., Колесников Г.П., Леоненков Р.В., Хворостенко Д.А., Борисов П.С., Шушаков М.У., Кирдакова Н.В., Алексеев Б.Я., Матяш М.Г. Эффективность и безопасность эверолимуса у больных распространенным почечно-клеточным раком (результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования). *Онкоурология* 2016; 2(12): 18–26, <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-2-18-27>. Volkova M.I., Nosov D.A., Chernyaev V.A., Voroshilova E.A., Sayapina M.S., Kolesnikov G.P., Leonenkov R.V., Khvorosten-

ko D.A., Borisov P.S., Shushakov M.U., Kirdakova N.V., Alekseev B. Ya., Matyash M.G. Efficiency and safety of the everolimus in patients with the generalized renal cell carcinoma (multicentral observational study). *Onkourologiya* 2016; 12(2): 18–26, <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-2-18-27>.

16. Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных. *Экология человека* 2008; 3: 50–58. Grzhibovskij A. M. Analysis of three and more independent groups of quantitative data. *Ekologiya cheloveka* 2008; 3: 50–58.

17. Veronese N., Koyanagi A., Stubbs B., Cooper C., Guglielmi G., Rizzoli R., Punzi L., Rogoli D., Caruso M.G., Rotolo O., Notarnicola M., Al-Daghri N., Smith L., Reginster J.Y., Maggi S. Mediterranean diet and knee osteoarthritis outcomes: a longitudinal cohort study. *Clin Nutr* 2019; 38(6): 2735–2739, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.032>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.П. Баврина, к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Н.В. Саперкин, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Баврина Анна Петровна,
e-mail: annabavr@gmail.com