

Г.Р. Касян, А.В. Говоров, К.Б. Колонтарев, Д.Ю. Пушкарь

КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ № 56



Москва 2017

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
Специалист по урологии
Департамента
здравоохранения города Москвы
Пушкарь Дмитрий Юрьевич

Д. Ю. Пушкарь

«07» ноября 2017 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Бюро Ученого медицинского Совета
Департамента здравоохранения
города Москвы



«15» ноября 2017 г.

КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Методические рекомендации № 56

УДК 616.6

ББК 56.9

К 82

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Составители: доктор медицинских наук, профессор Касян Георг Рудикович; доктор медицинских наук, профессор Говоров Александр Викторович; доктор медицинских наук, профессор Колонтарев Константин Борисович; член-корреспондент РАН, профессор Пушкарь Дмитрий Юрьевич.

Работа современного врача предполагает непрерывное образование в буквальном смысле этого слова. Чтение медицинской литературы – основа этого процесса. Порой приходится сталкиваться с полностью противоположными результатами исследований касательно одной темы. Неправильная интерпретация научных данных может приводить к серьезным проблемам для урологической практики и пациентов. Критический и аналитический подход к научной литературе – необходимость сегодняшней реальности.

Данные методические рекомендации предназначены для врачей-урологов, аспирантов и ординаторов, обучающихся по специальности «урология», студентов медицинских вузов старших курсов.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут персональную ответственность за представленные данные в методических рекомендациях.

© Коллектив авторов, 2017

© ИД «АБВ-пресс», 2017

КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ № 56

Москва 2017

Содержание

Введение	5
С чего начать чтение	7
О чем статья?	7
Интерпретация результатов	9
Размер выборки	10
Правила критического анализа литературы	11
Актуальность	13
Новизна	13
Дизайн исследования	13
Ошибки 1-го и 2-го рода и мощность критерия	14
Доверительный интервал	15
Причины ошибочных интерпретаций и отклонений	16
Пример критического анализа литературы	17
Предвзятость исследования	18
Пример критического анализа литературы	18
Анализ литературных обзоров и метаанализов	19
Анализ рандомизированных клинических исследований	20
Пример критического анализа литературы	21
Анализ когортных исследований	22
Анализ исследований «случай – контроль»	24
Анализ кросс-секционных исследований	25
Анализ описаний клинических случаев	25
Заключение	27
Литература	28

Введение

Работа современного врача предполагает непрерывное образование в буквальном смысле этого слова. Чтение медицинской литературы — основа этого процесса. Порой приходится сталкиваться с полностью противоположными друг другу результатами исследований касательно одной темы. Неправильная интерпретация научных данных может приводить к серьезным проблемам для урологической практики и пациентов.

Критический и аналитический подход к научной литературе — необходимость сегодняшней реальности. Это проблема не только профессорско-преподавательского состава урологического сообщества или сотрудников урологических клиник. Вопрос намного шире. На простом примере того, что многие врачи пропагандируют неприятие профилактических прививок у детей, основываясь на сомнительных научных данных и приводя к вспышкам заболеваний, можно представить себе степень важности этой проблемы [1].

Каким образом можно получить убедительные доказательства на ту или иную тему? На этот вопрос есть множество ответов. Несомненно только то, что для формирования достоверного вывода по тому или иному вопросу необходимо быть в курсе текущих современных исследований. Чтение и понимание научной литературы требуют особых навыков, которые необходимы любому современному врачу.

Это методическое руководство поможет практикующему урологу освоить основные навыки, необходимые для анализа научных данных, оценки уровня достоверности предложенных фактов и, самое важное, применения полученных знаний в клинической практике.

Наиболее часто в медицинской литературе встречаются статьи, описывающие результаты новых клинических исследований. Другим важным типом статей являются критические обзоры литературы. В них нет описаний новых методик, но идет обобщение множества источников литературы, выявляется консенсус по тому или иному вопросу, представляются дискуссии и дебаты по спорным темам. Следует помнить, что обзоры литературы и метаанализы представляют собой отражение текущего состояния вопроса на данный момент времени и могут терять свою актуальность. Метаанализ о лечении локализованного рака предстательной железы (РПЖ), опубликованный в 1998 г, не может быть достаточно информативным в наше время.

Чтение научной литературы не имеет ничего общего с прочтением научно-популярных статей или газетных обзоров. Начнем с того, что читать научную статью лучше не с начала текста, а в особом порядке, о котором будет сказано позже. Чтение

научной статьи сопровождается активной работой, пометками на полях, повторными прочтениями, а порой и чтением статей, представленных в ссылках. Прочтение одной статьи может занять много времени и сил. По мере приобретения навыка по анализу научных статей процесс будет двигаться значительно быстрее.

В большинстве случаев статьи, посвященные клиническим исследованиям, имеют стандартные разделы: абстракт, введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и заключение (или выводы).

Название разделов может меняться в зависимости от требований журналов. В последнее время популярность набирают дополнения к статьям, которые размещаются в приложениях или на онлайн-ресурсах журнала. Например, дополнительные рисунки и подробные таблицы, доступ к первичным базам данных.

Перед тем как начать прочтение статьи, обратите внимание на группу авторов и те учреждения, которые они представляют. Это может дать определенные идеи о заинтересованности или непредвзятости авторов, возможных спонсорах исследования. Очень важным обстоятельством является журнал, в котором представлена публикация. Журналы с серьезной репутацией входят в перечень литературных источников, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Наличие индексации в Pubmed или в Web of Science — гарантия высокого качества журнала. Относитесь с осторожностью к статьям, опубликованным в малоизвестных журналах или научно-популярной литературе. Крупные журналы имеют солидные редакционные советы, что может быть своеобразной гарантией удовлетворительного качества опубликованных данных. Если вы читаете журнал на иностранном языке, останавливайтесь на всех непонятных словах и фразах — слова в научном языке имеют совершенно точное значение, которое может быть принципиально важно для понимания сути текста.

С чего начать чтение

Не начинайте чтение с абстракта, лучше всего делать это с введения. Абстракт содержит чрезвычайно концентрированную информацию о данных исследования, но часто содержание абстракта резко ограничено правилами публикации журнала, оно сконцентрировано на результатах и, соответственно, может не отражать важные особенности материала. К сожалению, многие специалисты основываются на содержании абстракта, не обращаясь к тексту статьи. Выводы о результатах исследования могут быть весьма неточными, если ограничиваться только данными из абстрактов статей. Нередко выводы, сделанные авторами статьи, могут быть искажены собственной интерпретацией полученных результатов. Поэтому делать заключение по прочтении только абстракта никоим образом не верно. Абстракт позволяет быстро ознакомиться с содержанием статьи, понять в целом задачи, поставленные авторами. Название статьи и общие сведения, полученные из абстракта, позволяют принять решение о том, что представленный материал может быть важным для врача. Но выводы должны основываться только на самостоятельном анализе содержания публикации.

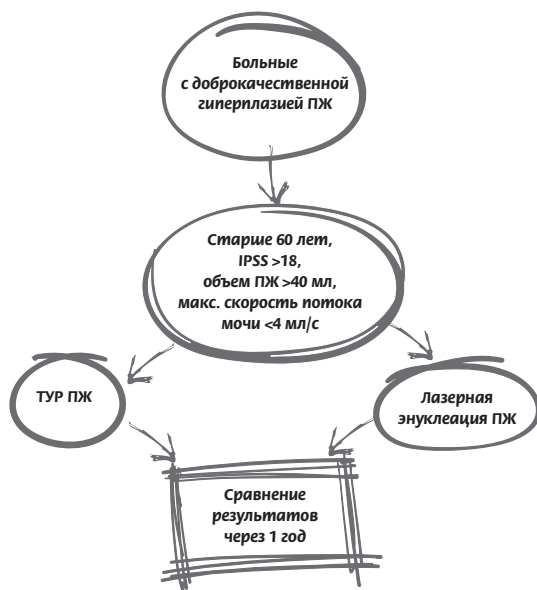
О чем статья?

Именно таким вопросом обычно задается потенциальный читатель. Правильнее в такой ситуации ставить вопрос по-другому — какую проблему авторы собираются решить в своем исследовании? Это позволит понять мотивацию авторов в выборе темы работы. Постарайтесь разобраться в причинах, побудивших их приняться за эту работу, и понять, что послужило основным аргументом в инициации этого научного труда. Обобщите для себя в нескольких предложениях все, что вы уже знаете о представленной проблеме. Каковы современные подходы к проблеме, описанной в статье. Какие ВАЖНЫЕ вопросы остаются неясными в современном контексте. Что за проблемы и ограничения существовали и продолжают существовать в конкретном разделе урологии? И что, согласно мнению авторов статьи, нужно предпринимать в дальнейшем. Не стоит считать предварительное обобщение проблемы лишней

работой. Только таким образом читатель может объяснить необходимость выполнения данного клинического научного изыскания и только тогда понять его.

Распознать специфические вопросы, которые поднимаются авторами статьи, — другая важная задача, стоящая перед читателем. Это может быть один или несколько вопросов. Выпишите их на бумагу. Порой в статье описываются нулевые гипотезы, которые авторы полагают опровергнуть или же подтвердить, — выпишите их тоже. Примером нулевой гипотезы может быть следующее положение: «применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа НЕ приводит к улучшению эректильной функции у мужчин». В норме результаты исследования должны опровергнуть нулевую гипотезу — это говорит об эффективности изучаемого метода лечения. Если же нулевая гипотеза не опровергается, лечение неэффективно.

Следующий шаг в анализе научной статьи — выявление методов исследования. Каким образом авторы планируют ответить на поднимаемые ими вопросы? Эти вопросы должны освящаться в разделе «Материалы и методы». Для того чтобы разобраться в этом самом важном разделе, советуем рисовать схему, которая отразила бы шаг за шагом этапы исследования и позволила бы понять, что именно было сделано авторами. Схему советуем рисовать в буквальном смысле этого слова, как, например, на рисунке.



Схематическое отображение раздела «Материалы и методы»

Порой исследования включают в себя сложные методики, которые можно не знать достаточно или даже не представлять себе вовсе. Нет необходимости знать методы обследования настолько, чтобы повторить эксперимент, описанный в статье. Но ни в коем случае не советуем переходить к чтению раздела по результатам, пока у вас не сложится общее понимание об использованных методах.

Интерпретация результатов

Чтение раздела, описывающего результаты, стоит разделить на несколько этапов. Прочтите 1 или 2 параграфа, описывающих определенные части исследования, приводящие результаты, представленные на рисунках и в таблицах. Не следует спешить делать выводы — результаты исследования и выводы — это не одно и то же! Результаты исследования отражают полученные данные в абсолютном виде. Выводы же должны основываться на результатах, привязанных к материалам и методам научного труда. Они справедливы только для конкретной группы пациентов, отвечающих конкретным критериям включения в исследование. Если вы собираетесь применить знания, полученные из научных статей, в вашей клинической практике, соотнесите данные вашего пациента с условиями исследования.

В большинстве статей, особенно в крупных журналах, результаты исследования представлены в таблицах и диаграммах. Как правило, издатель не приветствует повторение данных в тексте. Поэтому внимательно отнеситесь к дополнительным материалам. Для анализа обоснованности многих выводов нужно владеть информацией, представленной в таблицах и рисунках. Некоторые издания предоставляют доступ и к онлайн-ресурсам, например к дополнительным таблицам, публикация которых в бумажном варианте ограничена типографскими возможностями.

Весьма часто в статьях используются фразы «статистически достоверный» или «статистически значимый» при оценке результата изысканий. Эти словосочетания имеют совершенно точные значения, связанные с медицинской статистикой. Клиническая значимость и статистическая значимость могут не совпадать. Следует особо отметить, что клиническая значимость намного важнее для врача, чем значимость статистическая.

Особое внимание следует обратить на размер выборки. Исследования, проведенные с участием 10 пациентов и 10000 пациентов, имеют разную ценность. Чаще всего, чем больше выборка, тем достовернее результаты. Именно для получения больших баз данных проводятся метаанализы, где объединяются результаты, полученные в разных исследованиях. Посредством сложного статистического анализа увеличивается выборка больных, и уровень их доказательности существенно возрастает.

Начинающему специалисту рекомендуем выработать навык самостоятельной интерпретации полученных результатов. Ответил ли автор статьи на поставленные перед исследованием цели и задачи? Единственно верными ли, по мнению читателя, являются выводы статьи. Какие выводы можно сделать самостоятельно по прочитанным результатам?

При чтении раздела «Результаты» обратите внимание на размер выборки исследования, на статистически достоверные факты и их клиническую значимость. Необходимо научиться делать выводы самостоятельно, основываясь на описанных в исследовании результатах, лишь потом соотнести их с выводами авторов.

Размер выборки

В большинстве случаев достаточно сложно определить размер выборки, не будучи погруженным глубоко в методологии медицинской статистики. Но следует помнить о весьма простом правиле: число пациентов в исследовании напрямую зависит от выраженности тех признаков, которые мы исследуем. Это простое правило можно объяснить на простых примерах: чем реже встречается событие в исследуемой популяции, тем большей должна быть выборка, чтобы эти события оценить. Иначе говоря, если какая-то болезнь встречается в пропорции 1/1000 в популяции, то при обследовании 100 человек можно не столкнуться ни с одним случаем данного заболевания и сделать ложный вывод об его отсутствии. Точно так же, если изучаемый фактор выражен, то выборка может быть небольшой. К примеру, если изучать особенности течения рака почки в зависимости от пола, выборка может быть небольшой, так как известно, что это заболевание относительно равномерно встречается у представителей обоих полов (1,5:1, муж/жен).

Таким образом, для правильного расчета числа больных, которых необходимо включить в исследование, нужно понимать, как часто мы можем встретиться с изучаемым явлением в обычной клинической практике. Если авторы решили изучить какое-то редкое осложнение после хирургического вмешательства, число пациентов, которое должно быть изучено, будет обратно пропорционально частоте этого осложнения.

Мы не предполагаем, что читатель может обладать компетенцией профессионального медицинского статистика. Порой достаточно ответить себе на простой вопрос, нашли ли авторы ответы на вопросы, которые были определены целями и задачами исследования. Насколько убедительны те выводы, которые авторы делают исходя из полученных данных? Выделяют ли авторы слабые стороны своего исследования? Подумайте о том, какие выводы вы сделали бы сами, будучи на месте авторов. Насколько выводы исследования убеждают вас и могут изменить вашу практику? Насколько вы с ними согласны? Казалось бы, подобный критический подход не совсем характерен для наших специалистов, но в современном медицинском мире это крайне важное качество, позволяющее врачу самостоятельно анализировать источники литературы и интерпретировать данные, которые там представлены.

На этом этапе порой не мешает вернуться к прочтению абстракта и сопоставить выводы, которые там описаны, с выводами, которые следуют из результатов исследования. Ну и наконец, финальный этап — что думают другие эксперты об этой проблеме? Это можно выяснить посредством анализа приведенной литературы или же при помощи поиска в интернет-источниках.

Правила критического анализа литературы

Критический анализ литературы — это систематический процесс, используемый для определения сильных и слабых сторон научной статьи с целью оценки обоснованности результатов исследований. Наиболее важными составляющими критической оценки являются исследование соответствия дизайна публикации изучаемой проблеме и тщательный анализ ключевых методологических особенностей данной работы. Другие факторы, которые также следует рассматривать, — пригодность

статистических методов и их последующей интерпретации, потенциальные конфликты интересов и актуальность полученных результатов в ежедневной практике — так называемая клиническая значимость данных, которая непосредственно относится к возможности применять в клинической практике полученные знания для улучшения результатов лечения тех или иных болезней [2].

Критический анализ литературы — это «применение норм доказательственного права к клиническим исследованиям с целью оценки достоверности данных, полноты представления информации, методов и процедур, выводов, соблюдения этических стандартов и т.д.» [3].

В основе этого процесса лежат общие принципы оценки любого научного исследования, в то же время методологические критерии, применяемые к различным статьям, могут отличаться друг от друга. Критерии, используемые для оценки достоверности и значимости научной литературы, не являются статичными. Безусловно, они должны развиваться дальше в тесной взаимосвязи с выявлением ранее неизученных источников погрешностей, присущих различным типам исследований. В частности, это касается влияния такого фактора, как конфликт интересов исследователей, который может приводить к отклонениям результатов и их некорректной трактовке [4].

Приведем 10 важных вопросов, на которые следует ответить читателю при критическом анализе статьи.

Актуален ли изучаемый вопрос?

Данные исследования добавляют что-то новое к ранее известным фактам?

Какой тип исследования представлен? (Проспективный или ретроспективный? Рандомизированный или нет? И т.д.)

Был ли дизайн исследования наиболее подходящим для изучения вопроса?

Отражены ли в методике исследования вопросы о наиболее важных потенциальных источниках искажения результатов?

Было ли исследование выполнено по оригинальному протоколу?

В чем заключается гипотеза авторов и отражается ли она в выполненной работе?

Были ли статистические методики правильно применены?

Обоснованы ли выводы?

Есть ли конфликт интересов у авторов статьи?

Актуальность

Идеально выполненное исследование, но относящееся к неактуальной теме, не приносит пользы практикующему врачу, так как не добавляет новую информацию к уже имеющейся [5]. Оценка актуальности, конечно же, является весьма субъективным вопросом и неизбежно основана на предвзятом мнении — что может быть важно для одних, не будет таким для других. Тем не менее первый вопрос, который должен быть задан читателем, это является ли тема статьи актуальной для его сферы деятельности.

Новизна

Авторы публикаций часто говорят о том, что их работа делается «на плечах гигантов» — на основе ранее предложенных теорий и гипотез, что весьма и весьма справедливо для подавляющего большинства исследователей [6]. Краеугольные исследования, теории и гипотезы, которые внесли существенный прорывной вклад в знания, являются относительной редкостью. В большинстве случаев авторы вносят дополнительные знания к уже имеющейся теории, подтверждают или опровергают некоторые детали общей концепции или же выполняют повторные исследования с новым высококачественным дизайном, что позволяет повысить уровень доказательности предыдущих знаний.

Дизайн исследования

В основе анализа литературы лежит способность читателя к определению типа исследования — его дизайна. Дизайн исследования напрямую зависит от цели и задач, которые сформированы авторами до начала работ. При обосновании задач, как правило, авторы определяют:

- популяцию пациентов (пол, возраст, болезнь и т.д.);
- исследуемые интервенции (хирургическое лечение, медикаментозное лечение и т.д.);
- критерии оценки эффективности (опросники, объективные инструменты и измерения и т.д.).

Хорошо сформулированные цель и задачи исследования формируют дизайн работы [7]. По предмету интереса клинические исследования делятся на 2 большие группы:

- 1) изучение эффективности лечения (например, одно лечение лучше, чем другое, с точки зрения клинической эффективности или рентабельности);
- 2) изучение частоты событий (вопросы заболеваемости и распространенности болезней и других клинических явлений, факторы риска, диагностика,

прогнозирование или предсказание конкретных клинических результатов и качества медицинской помощи).

Читателю для соответствующего анализа статьи нужно ответить на вопрос, отвечает ли дизайн исследования тем задачам, которые авторы перед собой ставили. Конечно же, исследования по эффективности имеют давно устоявшиеся иерархические конструкции, основанные на минимизации погрешностей и отклонений. Рандомизированные клинические испытания (РКИ) тех или иных методов лечения — наиболее качественные типы доказательств наличия или отсутствия эффекта лечения. В то же время, например, для большинства хирургических манипуляций этот тип исследований не представляется возможным или этически неприемлем [8]. В большинстве случаев в подобных ситуациях применимы альтернативные типы дизайна: контролируемые нерандомизированные исследования, когортные исследования, исследования «случай — контроль» и другие типы наблюдательных ретроспективных исследований.

Обзор литературы показал, что теоретически только 40 % из исследовательских вопросов, связанных с хирургическим лечением, можно решить посредством РКИ, даже в том случае, когда финансирование не является препятствием. Основными ограничениями в этом вопросе являются различные предпочтения пациентов, небольшая частота выполнения некоторых хирургических операций и отсутствие баланса среди хирургов по опыту [9].

Большинство проверяемых гипотез сравнивают между собой группы пациентов, которые испытывают влияние различных факторов, например, различных методов лечения. В качестве примера можно сравнить эффективность двух видов лечения, чтобы сократить 5-летнюю смертность от РПЖ. Для данного исхода (например, смерть) сравнение, представляющее интерес (например, различные показатели смертности через 5 лет), называют эффектом или, если уместно, эффектом лечения. Нулевую гипотезу выражают как отсутствие эффекта (например, 5-летняя смертность от РПЖ одинаковая в двух группах, получающих разное лечение); двусторонняя альтернативная гипотеза будет означать, что различие эффектов не равно нулю. Проверка гипотезы дает возможность определить, достаточно ли аргументов, чтобы отвергнуть нулевую гипотезу. Можно принять только одно из двух решений: либо отвергнуть нулевую гипотезу и принять альтернативную гипотезу или же остаться в рамках нулевой гипотезы.

Ошибки 1-го и 2-го рода и мощность критерия

В некоторых статьях авторы используют такие термины, как ошибки 1-го и 2-го рода. Ошибка 1-го рода — это ложноположительный результат исследования, т.е. пользы от лечения нет, а исследование показывает обратное. Максимальный шанс (вероятность) допустить ошибку 1-го рода обозначается α (альфа). Это уровень

значимости критерия; нулевую гипотезу отвергают, если наше значение p ниже уровня значимости, т. е. если $p < \alpha$. Как правило, в большинстве исследований предполагается, что уровень риска ложноположительного результата не должен превышать 5 %, т. е. $\alpha = 0,05$, и, соответственно, p должно быть $< 0,05$, для того чтобы сделать выводы о положительном исходе лечения или другого воздействия. Ложноотрицательный результат исследования принято обозначать как ошибку 2-го рода — β (бета).

Читатель безусловно должен представлять себе, что чем меньше выборка больных, тем выше вероятность получить в результате ошибку 1-го и 2-го рода. И, соответственно, чем строже критерии, тем более многочисленными должны быть группы обследуемых больных. Как уже было сказано, шанс возникновения ошибки 2-го рода обозначается β ; а величина $(1 - \beta)$ называется мощностью критерия. Следовательно, мощность — это шанс обнаружить реальный эффект лечения в выборке данного объема как статистически значимый. В идеале хотелось бы, чтобы мощность критерия составляла 100 %, однако это невозможно, так как всегда остается шанс, хотя и незначительный, допустить ошибку 2-го рода. Планируя исследование, необходимо знать мощность предложенного критерия. Очевидно, что можно начинать исследование, если есть «хороший» шанс обнаружить уместный эффект, если таковой существует (под «хорошим» мы подразумеваем, что мощность должна быть по крайней мере 70–80 %). Этически безответственно начинать исследование, у которого, скажем, только 40 % вероятности обнаружить реальный эффект лечения; это бесполезная трата времени и денежных средств.

Таким образом, вероятнее всего, исследователь обнаружит реальный эффект, если на стадии планирования решит, что будет рассматривать значение p как значимое скорее при $p < 0,05$ (вероятность ложноположительного результата 5 %), чем при $p < 0,01$ (вероятность ложноположительного результата 1 %).

Доверительный интервал

Доверительный интервал — это промежуток, в который с заданной вероятностью попадает истинное значение неизвестного параметра. Этот, казалось бы, сложный термин можно интерпретировать и более простым способом. Статистический показатель $+/-$ — предел погрешности — это и есть доверительный интервал. Слово «интервал» используется потому, что полученный вами результат превращается в интервал. Например, скажем, процент мужчин старше 65 лет, у которых могут быть симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, составляет 30 % плюс/минус 3,5 %. Это означает, что процент мужчин этого возраста, у которых есть жалобы на наличие симптомов накопления или опорожнения мочи, находится где-то между 30 % — 3,5 % = 26,5 % и 30 % + 3,5 % = 33,5 % с вероятностью в 95 %. Значит, нижняя граница интервала — это значение отрицательного предела погрешности, а верхняя граница —

это показатель положительного предела погрешности. Слово «доверительный» используется потому, что вы в определенной степени доверяете процессу, в ходе которого получили этот интервал. Это называется вашим доверительным уровнем. Обратите внимание, что проверка доверительного интервала для интересующего эффекта указывает на то, была ли мощность адекватной. Большой доверительный интервал следует из небольшой выборки и/или набора данных с существенной вариабельностью и указывает на недостаточную мощность.

Причины ошибочных интерпретаций и отклонений

Если данные получены в ходе хорошо разработанных опросов или экспериментов (и основаны на случайных выборках большого размера), можно доверять качеству информации. Если предел погрешности небольшой, этот доверительный интервал предполагает точную и надежную оценку параметра. Но, к сожалению, так бывает не всегда.

Не все оценки такие точные и надежные, как вас хотят в том убедить. Например, распространенность РПЖ у 1000 мужчин может иметь небольшую погрешность для определения распространенности заболевания, но это не значит ничего, если в соответствующем опросе принимали участие только те пациенты, у которых были урологические жалобы. Другими словами, такая выборка не имеет ничего общего со случайной выборкой (когда у всех мужчин есть равные шансы попасть в выборку). Тем не менее о подобных результатах сообщается очень часто, при этом приводится и предел погрешности, в результате чего исследование кажется таким надежным. Но читатель должен быть начеку и помнить о возможной неправильной интерпретации результатов.

Прежде чем принимать решения, исходя из чьей-либо оценки, проделайте следующее. Выясните, как был получен статистический показатель. Он должен быть результатом научного процесса, в ходе которого собираются надежные, объективные и точные данные. Ищите предел погрешности. Помните, что если статистика ненадежна или имеется смещение в распределении данных, то предел погрешности не имеет смысла.

Пример критического анализа литературы

Приведем далее в качестве примера анализ исследования PROMIS. В исследовании PROMIS была проведена оценка диагностической точности трансректальной биопсии предстательной железы (ПЖ) с применением ультразвукового исследования и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) по сравнению с промежностной биопсией (через решетку с расстоянием между вколами иглы 5 мм) у 576 мужчин. При промежностной биопсии РПЖ был выявлен у 71 % больных, в том числе клинически значимый РПЖ — у 40 % пациентов. Чувствительность мпМРТ относительно выявления клинически значимого РПЖ оказалась выше, чем при трансректальной биопсии (93 % и 48 % соответственно), а специфичность — ниже (41 % и 96 %). Авторы сделали вывод о том, что при проведении мпМРТ до трансректальной биопсии ПЖ 27 % пациентов могли бы «избежать биопсии», число диагностированных случаев «клинически незначимого» РПЖ снизилось бы на 5 %, а выявляемость «клинически значимого» РПЖ увеличилась бы на 18 % в сравнении с трансректальной биопсией ПЖ [10].

Можно ли на основании указанного исследования рекомендовать проведение мпМРТ малого таза (ПЖ) всем пациентам перед первичной биопсией? Детальный анализ материалов, методов исследования и результатов продемонстрировал, что такая рекомендация (пока) является преждевременной, и сегодня Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU Guidelines) говорят о необходимости выполнять МРТ только перед повторной биопсией. В исследовании PROMIS врачи лучевой диагностики, оценивавшие результаты мпМРТ, прошли специальную подготовку по правильной интерпретации данных с использованием шкалы Ликерта, где значения 1 и 2 (из 5) соответствуют низкой вероятности наличия РПЖ. При этом оказалось, что почти у половины мужчин, имевших оценку 1 или 2, при промежностной биопсии был диагностирован РПЖ, и более 10 % пациентов с оценкой 2 имели «клинически значимый» РПЖ.

Кроме того, к «клинически значимому» РПЖ относили опухоли с суммой баллов по шкале Глисона $\geq (4+3)$ или максимальной протяженностью опухолевой ткани в биоптате ≥ 6 мм. Данное определение было подвергнуто справедливой критике, поскольку даже 2-я прогностическая группа (сумма баллов по шкале Глисона (3+4)) в настоящее время позволяет многим специалистам рассматривать опухоль, как «клинически значимую», в связи с чем использование иных критериев клинической значимости могло повлиять на результат исследования.

Таким образом, методы оценки МРТ зависят от интерпретации специалистов, а малые значения шкалы Ликерта не исключают диагноза РПЖ.

Предвзятость исследования

С точки зрения медицинской статистики и эпидемиологии отклонения в результатах исследования не опровергают и не принижают результаты исследований, но могут приводить к некоторому смещению результатов, особенно их средних значений. Отклонения могут быть вызваны случайностями или же иметь системный характер, заложенный в дизайне исследования. Несомненно то, что системные отклонения и смещения данных весьма и весьма опасны, так как они могут привести к предвзятой интерпретации данных. Системные отклонения могут быть следствием того, как были выбраны больные, как собирались и обрабатывались данные или каково было персональное отношение и заинтересованность авторов результатами исследования. Спонсируемые исследования несомненно могут предвзято интерпретировать результаты. С целью уменьшения влияния спонсоров на авторов предпринимаются различные меры, в том числе и регулируемые законодательством. Несмотря на это, очевидно, что «окончательное решение» о публикации остается за спонсором. Этим и объясняется почти полное отсутствие в литературе отрицательных результатов исследований, особенно в фармакотерапии.

Пример критического анализа литературы

Ярким примером искажения данных является полная переоценка исследования по скринингу РПЖ в США — PLCO [11]. Результатом этой работы был весьма однозначный вывод о том, что проведение скрининга РПЖ не приводит к уменьшению смертности от этого заболевания, при том аналогичное европейское исследование указывало на существенное снижение риска смерти от РПЖ у мужчин аналогичной группы. В последнее время появился доступ к первичной документации этого исследования, и было замечено, что метод сбора информации мог быть источником искажения данных. В частности, мужчины заполняли опросники, где их спрашивали о том, сдавали ли они анализ крови на простатспецифический антиген (ПСА) в течение года, 1–2 лет, 2–3 лет и более 3 лет назад. Как оказалось, в той известной публикации, которая опровергла пользу скрининга по РПЖ, были включены только пациенты, которые сдавали анализ ПСА в течение 1 года, а другие были исключены. Соответственно, в контрольной группе мужчины могли бы иметь анализы ПСА ранее. Это, казалось бы, несущественное обстоятельство, на которое не обратили внимание авторы, могло быть причиной искажения результатов. Ведь если

мужчины знали уровень своего ПСА ранее, чем за год до включения в исследование, то они не могут служить в качестве контрольной группы при изучении влияния скрининга на смертность от РПЖ. Таким образом, Sboag и соавт. выявили возможное искажение в результатах исследования PLCO [12], что привело к необходимости пересмотра результатов и перерасчет данных [13].

Анализ литературных обзоров и метаанализов

Для определения качества критических обзоров литературы или метаанализов читателю следует обратить внимание на следующие вопросы.

- ✓ Каким образом выполнялся поиск источников литературы для анализа? Если в статье нет четких критериев, согласно которым избирались статьи для включения, то весьма вероятно, что автор мог игнорировать некоторые статьи и создать условия для предвзятого или неполного освещения темы. Включение в поиск только русскоязычных источников тоже может привести к односторонней трактовке проблемы и пропуску большого пласта международных данных.
- ✓ Кем были отобраны статьи, кем они были анализированы и кто занимался извлечением данных из них? Эти, казалось бы, вопросы технического характера также многое могут сказать о качестве обзора. Материалы, отобранные и полученные двумя независимыми рецензентами, позволяют обеспечить объективный анализ и сделать выводы без существенных искажений.
- ✓ Достаточно ли подробно описаны основные исследования, в том числе характеристика пациентов, вмешательств и исходов? Оценено ли качество и уровень доказательности этих основных работ? Ну и наконец, возможно ли объединение данных, полученных в различных исследованиях для проведения единой статистической обработки — метаанализа?

В обзоре литературы высокого качества, а тем более в метаанализе, всегда можно найти описание всех этих условий. Как уже было сказано выше, правильно сформированные механизмы отбора литературы и одновременный независимый

выбор и анализ статей несколькими соавторами — основа качественного критического обзора современной литературы, полноценно отражающего положение дел в том или ином разделе урологии. Авторы должны проявить аналитические навыки для обработки выбранных источников, оценить качество работ, уровень доказательности, обратить внимание на возможные ошибки и отклонения в трактовке результатов и выводах.

Для стандартизации оценок метаанализов и обзоров литературы разработаны специальные системы анализа, такие как QUORUM (Quality of Reporting of Meta-Analyses) [14] или AMSTAR [15], состоящий из 11 вопросов. Конечно же, эти инструменты больше подходят для тех специалистов, которые в силу своих обязанностей выступают как профессиональные редакторы и рецензенты, дающие оценки статьям, отправленным в печать. Система QUORUM достаточно громоздкая, но AMSTAR или же CASP [16] вполне могут быть применены и читателем. Кроме всего прочего, существуют и системы оценки для наблюдательных (обсервационных) исследований в эпидемиологии, такие как MOOSE или STROBE [17].

Анализ рандомизированных клинических исследований

Основным условием качества для РКИ является обеспечение эквивалентности групп лечения и контроля с точки зрения антропоморфологии и известных факторов. Только тогда любые различия в результатах могут быть приписаны именно эффекту лечения! Например, если в группе лечения больные отличаются по возрасту или наличию сопутствующих болезней от группы контроля, различия в результатах лечения могут быть предписаны не только эффекту лечения, но и более молодому возрасту или отсутствию сочетанной патологии.

Другим потенциальным источником предвзятости в результатах и выводах может быть то, что больные могут знать или догадываться о применении лекарственного средства или плацебо. Это может быть связано и с техническими аспектами, и с вовлеченностью персонала. Двойные слепые рандомизированные клинические исследования предполагают, что ни врач, ни тем более пациент не знают о том, в какой группе находится больной — группе лечения или контроля.

Методики рандомизации (случайного распределения пациентов) тоже могут быть разными. В качестве примитивного примера рандомизации может служить следующее: больные, обратившиеся в клинику в четные дни, получают лечение А, больные, обратившиеся в нечетные дни, — лечение Б. Читателю понятны очевидные недостатки этого, пусть и примитивного, но метода случайного распределения больных. Конечно же, приход пациентов в клинику относительно четных и нечетных дней — явление случайное, но тут появляются другие факторы, связанные с персоналом, работающим в эти дни, общением с другими больными, получающими аналогичное лечение, и невозможностью сокрытия порядка распределения, что может привести к еще большему искажению результатов. Наиболее предпочтительными и корректными являются методы централизованной компьютерной рандомизации в виде цифрового кода.

Как и для метаанализов, для рандомизированных исследований существуют программы оценки качества, например CONSORT, который представляет собой всеобъемлющий инструмент, с помощью которого оценивается качество, уровень отчетности в рандомизированных исследованиях. ключевые моменты, которые необходимо учитывать [18].

Основными вопросами, на которые читатель должен ответить себе после прочтения статьи о рандомизированном исследовании, должны быть следующие.

- ✓ Был процесс распределения больных в группах действительно случайным?
- ✓ Были ли пациенты в состоянии знать или догадываться об их распределении в группах?
- ✓ Были ли исследователи в состоянии знать или догадываться о распределении пациентов в группах?
- ✓ Были ли результаты оценены объективно?
- ✓ Были ли все рандомизированные пациенты доступны для окончательного анализа в конце исследования?

И действительно, ответив себе на эти вопросы, можно с полной уверенностью перейти к чтению раздела результатов лечения и заключения.

Пример критического анализа литературы

В качестве примера приведем рандомизированное исследование PIVOT (Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial), выполненное в период с 1994 по 2002 г., где проведена рандомизация 731 больного с локализованным РПЖ в группы РПЭ и наблюдения. Через 19,5 года наблюдения (при медиане 12,7 года) среди мужчин, рандомизированных в группу оперативного лечения, умерли 61,3 % больных, а в группе наблюдения — 66,8 % (абсолютная разница составила 5,5 %, отношение

рисков (HR) 0,84). Смерть от РПЖ была констатирована у 7,4 % и 11,4 % пациентов соответственно (при абсолютной разнице 4 %, HR 0,63). После РПЭ общая смертность была достоверно ниже только в группе больных РПЖ промежуточного риска. Лечение по поводу прогрессирования РПЖ чаще проводилось в группе наблюдения, а недержание мочи и эректильная дисфункция чаще отмечались после РПЭ [19].

Можно ли по результатам исследования однозначно утверждать, что при наблюдении в течение почти 20 лет РПЭ у больных локализованным РПЖ не приводит к снижению общей и раково-специфической смертности по сравнению с наблюдением (как это сделали авторы)? При тщательном изучении материалов исследования оказалось, что, во-первых, в протокол было включено значительно меньше пациентов, чем планировалось (731 вместо 2000), что влияет на статистическую достоверность полученных выводов.

Во-вторых, средний возраст больных был более высоким, а соматический статус — более отягощенным, чем у среднестатистического пациента в настоящее время, общая смертность через 12 лет наблюдения составила около 50 %. Наконец, в-третьих, 21,2 % больных, рандомизированных в группу простатэктомии, не были оперированы, а у 20,4 % больных группы наблюдения было в итоге проведено радикальное лечение, что делает полученные результаты еще более неоднозначными.

Таким образом, правильно оценить результаты исследования PIVOT можно только после детального изучения особенностей протокола и ознакомления с опубликованными позже критическими взглядами экспертов по данному вопросу [20].

Анализ когортных исследований

Когортные исследования называют иначе лонгитюдными (longitudinal study). Они представляют собой длительные (продольные) исследования одной и той же группы (или групп) больных на протяжении определенного времени. Например, изучение отдаленных функциональных результатов хирургического лечения гиперплазии ПЖ — когортное продольное исследование. Это наиболее распространенный тип исследований в практической медицине, особенно в хирургических специальностях.

Когортные исследования ближе всего к естественному наблюдению врачом своих пациентов на протяжении определенного времени после начала лечения. Они ближе всего к реальной клинической практике. Когортные исследования могут быть проспективными, т.е. планируемыми заранее. В проспективном исследовании пациенты набираются в соответствии с критериями, изложенными в протоколе исследования.

Часто встречаются и ретроспективные когортные продольные исследования. В этом случае набор пациентов ведется по историям болезни, записям в медицинской документации и тому подобному. Ценность этих исследований конечно же ниже, чем при проспективном дизайне, но в определенных ситуациях это единственный вариант анализировать большой объем медицинской информации за короткое время и с оптимальными финансовыми затратами.

Основная проблема когортных исследований — искажения результатов вследствие неправильного отбора и сопутствующих факторов. Эти проблемы особенно актуальны при сравнении некоторых методов лечения. Представьте себе исследование, в котором ретроспективно сравниваются функциональные результаты лечения гиперплазии ПЖ при помощи трансуретральной резекции и лазерной абляции через 6 мес после операции. Если были проанализированы данные историй болезни, то налицо множество проблем. Во-первых, группы больных должны быть сопоставимы по возрасту, размеру ПЖ и выраженности симптомов. Предположим, что авторы, проанализировав большой массив информации, выбрали 2 группы больных, сравнимых по этим критериям. Но есть обстоятельства, которые изменить невозможно при ретроспективном исследовании, например предпочтения пациента и хирурга на момент операции, опыт хирурга и количество выполненных им ранее операций. В качестве сопутствующего фактора на момент выбора метода лечения могли влиять и другие аспекты — прием антикоагулянтов (лазерная хирургия предпочтительнее) или общесоматическое состояние пациента. Понятно, что все это вместе взятое может существенно исказить результаты и выводы научного труда, а доказательная ценность его невысока. Хотя многие потенциальные искажающие факторы учитываются исследователями, такие корректировки весьма трудоемки при ретроспективном дизайне, а также напрямую зависят от качества сбора данных.

Основными вопросами, на которые читатель должен ответить себе после прочтения статьи о когортном исследовании, должны быть следующие.

- ✓ Было ли исследование ретроспективным или проспективным?
- ✓ Отражает ли выбранная когорта больных целевую группу пациентов?
- ✓ Были ли выявлены и исключены все основные потенциальные факторы, которые могли бы привести к искажению результатов исследования?
- ✓ Достаточно ли долго наблюдались больные после начала лечения?

Анализ исследований «случай — контроль»

Исследованиями «случай — контроль» называют исследования с сравнением сходных объектов с разными исходами. Эти исследования всегда ретроспективны по своей природе. Пациенты выбираются только потому, что у них уже имеется искомый результат (например, осложнение). Сведения собираются о факторах риска, которые могли бы повлиять на такой исход. Они же сравниваются с воздействием тех же факторов на группу контроля (например, отсутствие осложнения).

Предположим, что авторы хотят изучить причины постоперационных кровотечений после трансуретральной резекции мочевого пузыря. Для этого они должны проанализировать достаточное количество историй болезней пациентов, у которых случилось кровотечение, с группой аналогичных пациентов, у которых кровотечения не было. Это и называется исследование «случай (осложнение) — контроль (нет осложнения)». Методика является идеальной, а порой и единственно возможной для редких клинических ситуаций, когда проспективный набор больных в когортное исследование займет слишком много времени.

Главная методологическая трудность для исследований «случай — контроль» — это то, что весьма часто данные основаны на интерпретациях пациентов (например, была боль или нет). Субъективные ощущения пациента не всегда могут отражать реальные процессы, которые происходили. Единственным выходом является то, что в контрольной группе должны применяться ровно такие же методы сбора материалов, это поможет сбалансировать возможные отклонения и искажения в результатах.

Основными вопросами, на которые читатель должен ответить себе после прочтения статьи об исследовании «случай — контроль», должны быть следующие.

- ✓ Была ли группа «случаев» четко определена?
- ✓ Была ли группа контроля подобрана верно, соответственно группе «случаев»?
- ✓ Были ли способы сбора информации и материала идентичны для обеих групп?
- ✓ Были ли аналогичны методы объективных или субъективных исследований?

Анализ кросс-секционных исследований

Кросс-секционное межгрупповое исследование — тип исследования, предполагающий сравнение различных когорт в одно и то же время.

Кросс-секционные исследования дают «срез», в котором все параметры (проблемы и результаты) оцениваются одновременно. Примером может быть исследование распространенности той или иной болезни в популяции. Ключевые методологические моменты, которые необходимо учитывать при оценке кросс-секционного исследования, следующие.

- ✓ Были ли цели и задачи четко сформулированы?
- ✓ Была достигнута репрезентативная выборка достаточного размера (например, для оценки распространенности заболевания)?
- ✓ Были ли выявлены все соответствующие риски, возможные факторы?
- ✓ Были ли измерения выполнены точно и результаты определены правильно?
- ✓ Были ли включены в исследования пациенты с широким диапазоном тяжести заболевания?

Анализ этих данных позволит читателю судить о качестве исследования и адекватно оценить предлагаемые авторами результаты и выводы.

Анализ описаний клинических случаев

Клинические случаи представляют наиболее низкий уровень доказательности применения тех или иных методов лечения. Несмотря на это, описание клинических случаев весьма распространенный тип научных статей в литературе. Основными вопросами, которые необходимо выяснить при анализе клинических случаев, являются следующие.

- ✓ Каким образом были описаны и изучены клинические случаи — проспективно или ретроспективно?
- ✓ Можно ли считать эту группу пациентов репрезентативной для популяции? Например, это могут быть подобные клинические наблюдения разных медицинских учреждений.
- ✓ Были ли авторами учтены все возможные факторы, а измерения выполнены точно?

Заключение

Информационный поток, в который в настоящее время погружен уролог, да и любой другой специалист, очевидно чрезмерен. Количество новых медицинских научных статей, публикуемых ежегодно, постоянно увеличивается прогрессивно. Согласно современным оценкам более чем 12 тыс. новых статей добавляется еженедельно к медицинской базе данных Medline, включая свыше 300 РКИ [21]. Единственный возможный способ, при помощи которого врачи-клиницисты могут управлять этой «информационной перегрузкой» [22], заключается в разработке эффективных навыков анализа литературы, которые позволят им сосредоточиться на высококачественных исследованиях и не отвлекаться на источники литературы с низким уровнем доказательности.

Современная врачебная практика существует в рамках доказательной медицины, что обязывает врачей использовать результаты научных исследований в лечении отдельных пациентов. Врачи, таким образом, должны быть способны выбрать и оценить научную литературу, которая имеет отношение к их области, понимать последствия результатов исследований для отдельных пациентов, выявить собственные предпочтения пациентов и разработать соответствующий алгоритм действий на основе сочетания этой информации. Каждая из этих задач представляет свои собственные проблемы, но большой объем медицинской литературы означает, что первый шаг (выбор и оценка научных данных) может быть особенно сложным.

Критический анализ — систематический процесс, посредством которого читатель должен определить сильные и слабые стороны исследования. Этот процесс позволяет читателю оценить значимость исследования и необходимость применения результатов в своей ежедневной практике. Рассмотрение вопроса о ценности исследования и уровне доказательности изложенных фактов поможет урологу определить наиболее актуальные, высококачественные знания для применения в клинической практике на благо своих пациентов.

Критический подход к любой информации со стороны врача — гарантия безопасного и успешного лечения пациента.

Литература (Endnotes)

1. Young J.M., Solomon M.J. How to critically appraise an article. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2009 Feb;6(2):82–91. DOI: 10.1038/ncpgasthep1331. Epub 2009 Jan 20.
2. Viets E. Lessons from evidence-based medicine: what healthcare designers can learn from the medical field. *HERD.* 2009 Winter;2(2):73–87.
3. Last J.E. (Ed.). *A Dictionary of Epidemiology* (4th Edn). New York: Oxford University Press, 2001.
4. MacAuley D., McCrum E., Brown C. Randomised controlled trial of the READER method of critical appraisal in general practice. *BMJ* 1998;316:1134–37.
5. Mays N., Pope C. Assessing quality in qualitative research. *BMJ* 2000;320:50–2.
6. Hawking S.W. *On the Shoulders of Giants: the Great Works of Physics and Astronomy.* Philadelphia, PN: Penguin, 2003.
7. National Health and Medical Research Council. *How to Review the Evidence: Systematic Identification and Review of the Scientific Literature.* Canberra: NHMRC, 2000.
8. National Health and Medical Research Council. *A Guide to the Development, Implementation and Evaluation of Clinical Practice Guidelines.* Canberra: National Health and Medical Research Council, 1999.
9. Solomon M.J., McLeod R.S. Should we be performing more randomized controlled trials evaluating surgical operations? *Surgery* 1995;118:456–67.
10. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C. et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017 Feb 25;389(10071):815–22.
11. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. 3rd et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310–9.
12. Shoag J.E., Mittal S., Hu J.C. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Engl J Med* 2016;374:1795–6.
13. Tsoodikov A., Gulati R., Heijnsdijk E.A.M. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med.* 2017 Oct 3;167(7):449–55. DOI: 10.7326/M16–2586. Epub 2017 Sep 5.
14. Moher D., Cook D.J., Eastwood S. et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Br J Surg* 2000;87:1448–54.

15. Shea B.J., Grimshaw J.M., Wells G.A. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2007;7:10.
16. Public Health Resource Unit (2008). Critical Appraisal Skills Programme (CASP).
17. Stroup D.F., Berlin J. A., Morton S.C. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–12.
18. Moher D., Schulz K.F., Altman D.G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Medical Research Methodology* 2001;1:2.
19. Wilt T.J. et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *NEJM* 2017;377(2):132–142.
20. Wallis C., Klotz L. Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *NEJM* 2017;377(13):1301–2.
21. Druss B.G., Marcus S.C. Growth and decentralization of the medical literature: implications for evidence-based medicine. *J Med Libr Assoc* 2005;93:499–501.
22. Glasziou P.P. Information overload: what's behind it, what's beyond it? *Med J Aust* 2008;189:84–5.

КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Редактор-корректор: М.А. Андросова

Верстка: Е.В. Степанова

Рисунок с обложки: М. Пушкарь

Подписано в печать 17.11.2017 г.

Формат 148 × 210 мм

Гарнитура GaramondNarrowC

Печать офсетная.

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Тверской Печатный Двор»

Заказ № ???

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
109443, Москва, Каширское ш., 24, стр. 15
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

