

В ПОМОЩЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЮ

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ: ДИЗАЙН И ОПИСАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

УДК: 616.1.9, 615.03, 614.1

14.02.02 — эпидемиология;

14.01.04 — внутренние болезни;

14.01.09 — инфекционные болезни;

14.02.01 — гигиена;

14.01.17 — хирургия

Поступила 29.09.2020 г.

Н. В. Саперкин

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

Цель статьи состоит в ознакомлении читателя с современными требованиями к описанию результатов клинических испытаний, где оценивали безопасность и эффективность какого-либо медицинского вмешательства (фармакологического препарата, вакцины, профилактического мероприятия и т.д.). Большое внимание уделено необходимости использования заявления CONSORT при подготовке рукописи к публикации в биомедицинском журнале. Обсуждается, как правильно оформлять основные разделы научной статьи с оригинальным исследованием: название, резюме, введение, цель, методы, результаты и их обсуждение, выводы, заключение, конфликт интересов, литература. Применительно к каждому разделу указано, каких моментов дизайна касается та или иная секция рукописи.

Ключевые слова: клиническое испытание; оригинальное исследование; публикация; дизайн исследования.

CLINICAL TRIALS: DESIGN AND REPORTING

N. V. Saperkin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the article is to familiarize the reader with the modern requirements for describing the results of clinical trials assessing the safety and effectiveness of any medical intervention (pharmacological drug, vaccine, preventive measure, etc.). Much attention is paid to the necessity to use the CONSORT statement when preparing a manuscript for publication in a biomedical journal. The article discusses how to present the main sections of a scientific article covering an original research: title, summary, introduction, purpose, methods, results and their discussion, conclusion, conflict of interest, literature. With regard to each section, it is indicated which design aspects are involved in one or the other section of the manuscript.

Key words: clinical trial; original research; publication; study design.

Наиболее важным способом распространения результатов научно-исследовательской работы в научном мире по праву считается публикация в биомедицинском журнале, будь то на бумажном носителе или в электронном формате. Часто оригинальные исследовательские проекты, диссертационные исследования завершаются одной или несколькими журнальными статьями. Подобные статьи сравнительно небольшие по объему, что вовсе не означает,

что их так быстро и легко написать. Представляется важным понимание общей структуры научной публикации, а также назначение, в том числе и в статистическом смысле, каждого из ее разделов. Хотя журналы часто имеют собственные требования к оформлению рукописи статьи, общий план остается единым для большинства изданий, которые специализируются на биомедицинских исследованиях. Как известно, информация в научной статье организована сле-

дующим образом: введение, методы, результаты и обсуждение (так называемый формат IMRaD: introduction, methods, results, and discussion) — и сопровождается абстрактом, или резюме.

На фоне огромного количества биомедицинских научно-практических журналов и еще большего количества статей по всему миру появились многочисленные доказательства ненадлежащего качества отчетов о проведенных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [1–4]. Это приводит к неточностям в описании дизайна и организации исследования, делает исследовательский процесс непрозрачным, а также способствует поддержанию кризиса воспроизводимости научных исследований. Эффективное планирование и корректный дизайн рандомизированных испытаний, как известно, обеспечивают наилучшие доказательства безопасности и эффективности терапевтических, профилактических и иных вмешательств.

Неслучайно для обеспечения качества описания результатов РКИ международным коллективом ученых и редакторов были предложены единые стандарты — CONSORT, или Consolidated standards of reporting trials [5]. Идея использования подобного подхода заключается в предоставлении читателю точного и исчерпывающего описания организации, проведения, анализа и интерпретации результатов РКИ. Заявление CONSORT представляет собой перечень вопросов, которые должны быть рассмотрены в статье о результатах РКИ, а также описание изменения числа участников в динамике, на разных этапах исследования [6–8]. Остановимся подробнее на современных требованиях к оформлению научного отчета о результатах РКИ и положениях этого стандарта.

НАЗВАНИЕ ПУБЛИКАЦИИ И ЕЕ РЕЗЮМЕ

Правильно сформулированное название публикации обеспечивает возможность цитировать это исследование в международных базах данных (Embase, MEDLINE, CENTRAL, CINAHL и пр.) и осуществлять результативный поиск. Рекомендуется отразить в названии, каким образом участники (пациенты) были распределены в сравниваемые группы. Надлежащая индексация статьи в библиографических базах требует четкого указания в абстракте, что участники исследования были распределены в группы сравнения случайным образом. Например, «участники были рандомизированы в группы...».

Авторам необходимо обеспечить быструю идентификацию своей публикации как документа о РКИ. Рассмотрим следующие варианты названий статей:

- «Влияние акарбозы на постпрандиальный дисметаболизм: результаты открытого рандомизированного исследования» — удачная формулировка;
- «Применение бенциклана (Галидор) для лече-

ния пациентов с хронической ишемией головного мозга» — название не отражает, что по факту авторы проводили рандомизированное исследование, описанное в тексте статьи.

Размер резюме статьи (синонимы: абстракт, реферат) обычно составляет 250–300 слов. Назначение этого раздела — сжато изложить ключевые моменты исследования. Во многом этому способствует написание структурированного резюме. В нем четко обозначают дизайн исследования, материалы и методы, результаты, выводы. В настоящее время во многих журналах возможны структурированные резюме. Такой подход облегчает читателю получение и понимание информации.

РАЗДЕЛ «ВВЕДЕНИЕ»

В этом разделе авторы объясняют научные предпосылки или смысл исследования, приводят научное обоснование целесообразности своей работы. Обоснованиями могут послужить необходимость ответа на научный, остро стоящий, клинический вопрос (например, изучения влияния препарата на функцию печени) либо потребности практического здравоохранения (например, разработка клинических рекомендаций на основе сравнительных клинических исследований). В этом разделе читателя знакомят со всеми доступными доказательствами преимуществ тестируемого вмешательства. Здесь же приводят объяснение предполагаемого механизма действия интересующего вмешательства и могут дать дополнительную информацию, подтверждающую необходимость в новом эксперименте [9]. Для этого описывают проблему, побудившую инициировать исследование, имеющийся на данный момент времени пробел в знаниях, показывают серьезность и масштаб этой проблемы. Рекомендуется использовать в тексте ссылку на систематический обзор ранее проведенных аналогичных исследований или отметить отсутствие таковых [8].

Традиционно в разделе «Введение» формулируют цель исследования или проверяемую гипотезу.

РАЗДЕЛ «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ»

Этот раздел публикации может называться просто «методы» или «организация исследования». В нем должны быть отражены следующие важные моменты:

- дизайн исследования (параллельные группы, факторный и пр.);
- значимые изменения методологии, сделанные после начала исследования;
- участники (критерии соответствия, условия сбора данных);
- вмешательства в каждой группе с должной детализацией для обеспечения воспроизводимости;
- размер выборки (способы определения, при необ-

ходимости — разъяснения относительно промежуточных анализов и остановки исследования);

- проведение рандомизации и способы сокрытия рандомизационной последовательности;
- «ослепление» участников, медицинского персонала и исследователей;
- описание статистической обработки результатов.

Следует четко представить критерии включения участников (возраст, пол, клинический диагноз, сопутствующая патология и т.д.) и при необходимости — критерии исключения. Указанные критерии позволяют описать ту часть популяции пациентов или людей с изучаемым состоянием, которой посвящен исследовательский вопрос. Подробная характеристика участников, условий проведения исследования, метода набора участников — по всем этим данным нетрудно составить мнение о обобщаемости (внешней достоверности) исследования, т.е. насколько результаты РКИ можно экстраполировать на реальную практику. Важно указать количество и тип учреждений и медицинских работников, задействованных в исследовании, местонахождение этих учреждений (страна, город), а также условия оказания медицинской помощи (например, стационар, клиническая больница, кабинет врача общей практики).

Описание всех вмешательств (экспериментального и альтернативного) должно быть подробным. В публикациях плацебо-контролируемых исследований приводят характеристику плацебо, чтобы читатель мог оценить риск возможного его угадывания. При использовании в качестве контроля «стандартного лечения» крайне важно сообщить все необходимые детали, с учетом того, что нередко применяется некий комплекс вмешательств. Для испытаний хирургических вмешательств указывают количество задействованных хирургов, их уровень профессиональной подготовки и практического опыта. Для многокомпонентных вмешательств важны сроки начала вмешательства и его продолжительность.

Измеряемые исходы (конечные точки) должны быть четко определены в тексте. Первичный клинический исход, как известно, имеет наибольшее зна-

чение и часто используется для определения объема выборки. Отметим, что при использовании нескольких первичных исходов нельзя забывать о проблеме множественных сравнений [10]. Вторичные исходы включают в себя дополнительные, представляющие интерес конечные точки. Кроме этого, полностью описывают, каким образом оценивали исходы. При использовании шкал оценки или согласованных экспертных рекомендаций лучше отдавать предпочтение ранее валидированным методикам, дабы избежать систематических ошибок. Авторы приводят библиографическую ссылку на описание таких методик и кратко описывают принципы их применения.

Размер выборки должен быть просчитан заранее. Авторы указывают, какими статистическими и клиническими соображениями руководствовались при его определении. Кроме этого, необходимо привести все количественные параметры, используемые при расчетах (уровень ошибок I и II рода, ожидаемая частота исхода в каждой группе, стандартное отклонение для непрерывных переменных), а также ожидаемый размер выборки в сравниваемых группах. При использовании онлайн-калькуляторов необходимо дать действующую ссылку на них. Примеры формул для расчета выборки представлены на рисунке 1.

Достаточно крупное исследование обладает такой статистической мощностью, которая позволяет обнаружить как статистически значимые, так и клинически важные различия. Напротив, небольшие исследования, отличаясь низкой статистической мощностью, не способны продемонстрировать клинически важные эффекты вмешательства, например, терапевтического средства.

Промежуточный анализ накапливаемых данных позволяет досрочно завершить исследования, в частности, по этическим причинам. При подготовке публикации важно сообщить о количестве промежуточных анализов данных, использованных статистических методах, правилах прекращения исследования, а также — запланированы ли они до начала испытания или позднее.

$$n = \theta \left[\frac{\pi_{\text{вмеш.}}(1 - \pi_{\text{вмеш.}}) + \pi_{\text{контр.}}(1 - \pi_{\text{контр.}})}{\pi_{\text{вмеш.}} - \pi_{\text{контр.}}} \right] \quad (a),$$

где θ — коэффициент, определяемый по таблице; $\pi_{\text{вмеш.}}$ — доля участников с исходом в группе вмешательства; $\pi_{\text{контр.}}$ — доля участников с исходом в группе контроля.

$$n = 2\theta \left[\frac{\sigma^2}{\mu_{\text{вмеш.}} - \mu_{\text{контр.}}} \right] \quad (b),$$

где $\theta = Z_{\alpha/2} - Z_{1-\beta}$ (θ — это табличные данные, определяемые с учетом α и β); σ — стандартное отклонение; $\mu_{\text{вмеш.}}$ — среднее значение исхода в группе вмешательства; $\mu_{\text{контр.}}$ — среднее значение исхода в группе контроля.

Рис. 1. Формулы, используемые для расчета размера выборки: а — для доли или пропорций; б — для средних величин

Обязательно описывают методы рандомизации, использованные для создания случайной последовательности распределения участников по группам сравнения (компьютерная программа, таблица случайных чисел; ограниченная рандомизация — минимизация, блоковая, стратифицированная рандомизация) и соотношение числа участников в группах при рандомизации (например, 1:1, 2:1). Если дополнительные методы ограничения рандомизации не применялись, подчеркивают, что проводилась «простая рандомизация». Должное описание процесса генерации случайной последовательности позволяет читателю судить о вероятности систематической ошибки. Иногда авторы практикуют другие способы распределения участников по группам, при этом может иметь место ненадежная, псевдорандомизация.

Важно сообщить, каким образом добывались сокрытия рандомизационной последовательности, что позволяет сохранять назначенное вмешательство в тайне от персонала до момента распределения участников и делает невозможным субъективное искажение результатов исследования. К способам сокрытия относятся метод пронумерованных непрозрачных запечатанных конвертов, контейнеров, распределение с внешним участием — централизованная рандомизация через аптеку или по телефону и др. Авторам стоит уточнить, кто именно участвовал в генерации случайной последовательности, а кто ее реализовывал. Место хранения документа с созданной последовательностью также может быть обнародовано.

Отдельно нужно остановиться на маскировании вмешательства (так называемый слепой метод) применительно к участникам, медицинскому персоналу и врачам, оценивающим клинические исходы. Ослепление снижает риск систематических ошибок. При отсутствии маскирования вмешательства исследование называют открытым, при использовании маскирования возможны варианты (двойное или тройное слепое).

Нередко в публикациях описывают, как происходила оценка эффективности ослепления. Обычно задействованных в исследовании людей просят угадать, какое лечение, по их мнению, применялось. В этом случае читатель может судить об успешности этого мероприятия. Если маскирование было успешным, пациент способен лишь случайно правильно ответить, какое вмешательство получил. Шансы угадать лечение (фармакологический препарат) возрастают при наличии специфических побочных эффектов или появлении характерных клинических исходов.

Все методы статистической обработки данных, использованные при каждом анализе, должны быть указаны в разделе «Материалы и методы». Необходимо помнить, что, несмотря на многообразие методов анализа, не все из них могут быть применимы в конкретной ситуации. Значение эффекта вмешательства должно сопровождаться соответствующим доверительным интервалом как мерой неопреде-

ленности для истинного эффекта изучаемого вмешательства. При использовании значения p настоятельно рекомендуется указывать точные значения этого параметра: например, $p=0,001$ вместо $p<0,05$. Стандартные статистические методы должны применяться к независимым данным, т.е. множественные результаты наблюдения у одного больного не могут считаться независимыми друг от друга. Если все же требуется учитывать множественные измерения у одного участника, необходимо использовать более сложные статистические инструменты.

Также четко нужно определить методы вспомогательного анализа в подгруппах (например, отличается ли размер эффекта между мужчинами и женщинами), такие как тест для выявления взаимодействий (от англ. *interaction*), сравнение значений p в подгруппах и пр. Важно помнить, что некорректный выбор методики вторичного сравнения (анализ *post hoc*) способствует ошибочным выводам о более выраженном эффекте вмешательства в подгруппе со статистически значимыми различиями по сравнению с подгруппой без значимых различий.

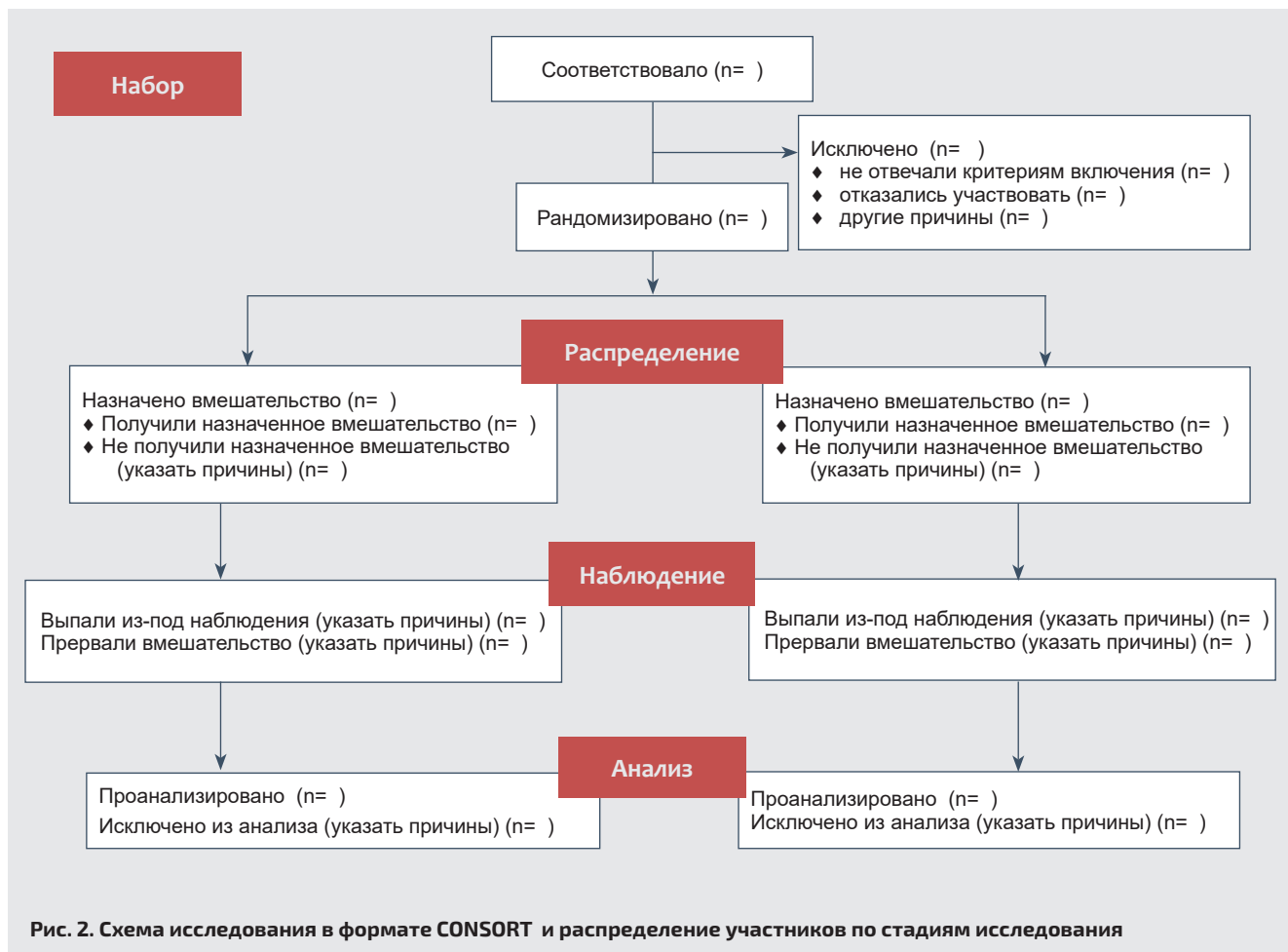
Если имелась несбалансированность групп сравнения по каким-либо факторам, то следует указать использованные статистические методы для скорректированного анализа (например, множественный регрессионный анализ). Кроме того, выбор корректируемых переменных должен быть обоснованным, а также необходимо сообщить, был ли подобный анализ проведен после получения данных или запланирован.

РАЗДЕЛ «РЕЗУЛЬТАТЫ»

Динамику распределения участников по стадиям исследования иллюстрируют в виде специальной схемы (для относительно простых исследований — в текстовом формате) (рис. 2).

При этом отмечают число рандомизированных участников в каждой группе; число участников, получивших запланированное вмешательство; число участников, информация о которых использована при анализе первичных исходов; число участников, завершивших вмешательство или лечение согласно протоколу исследования. Важно обратить внимание на следующие моменты: причины, по которым участники не получили назначенного лечения, причины выбытия из-под наблюдения, причины исключения данных о таких людях из анализа. Указывают также, проводился ли ИТТ-анализ (от англ. *intention-to-treat analysis*) и/или анализ по фактически полученному вмешательству (*per protocol*). В большинстве случаев предпочтительнее использовать ИТТ-анализ, который нивелирует систематическую ошибку, вызванную неслучайным выбыванием участников из исследования.

Авторам следует проинформировать читателя о лю-



бых отклонениях от протокола исследования, включая незапланированные изменения используемых вмешательств, методов обследования участников, сбора и анализа данных. Если участников выводили из исследования уже после рандомизации, требуется описать характер отклонения от протокола и точные причины исключения участников после рандомизации. Также возможно рассказать, в течение какого времени были набраны участники эксперимента, указать продолжительность наблюдения после рандомизации (например, в виде медианы продолжительности наблюдения для данных по типу «время до наступления исхода»).

Особое внимание уделяют исходным демографическим и клиническим характеристикам участников в сравниваемых группах. Такие сведения, как правило, представляют в виде таблицы. На основании этой информации читатель может понять важность результатов исследования для конкретного пациента. Сравнивая ключевые исходные характеристики участников, легко оценить сопоставимость групп. При описании исходных характеристик лучше не использовать статистическую значимость различий.

Для всех основных и дополнительных исходов представляют описательные статистики (доля или среднее значение со стандартным отклонением),

размер эффекта (т.е. различие между сравниваемыми группами) и соответствующие ему доверительные интервалы (как правило, 95%). Рассчитанный размер эффекта выражают в зависимости от типа данных следующим образом:

- для непрерывных данных — как разницу средних показателей;
- для бинарных исходов — как относительный риск (отношение рисков), отношение шансов или разность рисков;
- для данных о выживаемости за период времени — как отношение угроз, или отношение шансов выживания, разность медиан продолжительности жизни.

В случае обнаружения в какой-либо группе побочных или неблагоприятных эффектов указывают частоты побочных реакций, способ оценки тяжести неблагоприятных эффектов, а также причины досрочного прекращения вмешательства или лечения в каждой группе. Частота и характер нежелательных реакций, связанных с вмешательством, во многом определяют его пользу и приемлемость.

РАЗДЕЛ «ОБСУЖДЕНИЕ»

Как правило, в этом разделе публикации авторы интерпретируют полученные результаты, руководству-

Доступные модификации CONSORT [5]

| Дизайны | Вмешательства | Данные |
|---|--|--|
| Кластерные исследования | Лекарственные растения | CONSORT-PRO (для исходов, регистрируемых пациентом) |
| Исследования наименьшей эффективности, исследования эквивалентности | Нефармакологические способы лечения | Проявления вреда вмешательства |
| Прагматические исследования | Иглоукальвание | Абстракты |
| Исследования N-из-1 | Китайская фитотерапия | Равенство в отношении здоровья |
| Пилотные исследования | Социальные и психологические вмешательства | Описание рандомизированных перекрестных исследований |
| Исследования на отдельных участниках | - | - |
| РКИ с несколькими группами сравнения | - | - |
| Адаптивные дизайны | - | - |

ясь следующим: исследуемый вопрос (выдвинутая гипотеза), источники возможных систематических ошибок, погрешности, связанные с множественными сравнениями. Часто журналы предлагают собственный план организации раздела «Обсуждение».

В целом, уместно описать сильные стороны исследования, его недостатки или ограничения, а также привести рассуждения авторов относительно внешней достоверности (обобщаемости) исследования. Внешняя достоверность определяется характеристиками участников, клинической базы, примененных схем лечения и измеряемых клинических исходов [11].

Важно показать, как полученные в исследовании результаты соотносятся с выводами ранее опубликованных РКИ и как их можно интерпретировать на фоне уже имеющейся доказательной базы. Напомним, что внутренняя достоверность данных эпидемиологического исследования определяется правильностью его проведения и минимизацией случайных и систематических ошибок.

В качестве дополнительной информации об исследовании полезно указать регистрационный номер и название регистра клинических испытаний, в который депонирован протокол. По возможности, дают ссылку на протокол исследования [12].

Наконец, необходимо сообщить источники финансирования проекта, сведения о любой иной поддержке (в частности, предоставление препаратов), а также отразить роль спонсоров в проведении исследования.

Заявление CONSORT распространяется прежде всего на исследования с параллельными группами сравнения, хотя в настоящее время доступно несколько расширений CONSORT [5], которые можно использовать и для других вариантов дизайна (см. таблицу).

Таким образом, правильно представленные результаты исследования столь же важны, как и его непосредственное проведение. Корректная орга-

низация отчета и содержания всех его разделов способствует четкому пониманию и критической оценке читателем идеи, результатов и выводов по исследованию. Рандомизированный дизайн испытания является оптимальным методом, который минимизирует систематические ошибки, связанные с отбором и влиянием других факторов. Более того, двойные слепые плацебо-контролируемые РКИ во многих ситуациях остаются «золотым стандартом» исследований по оценке эффективности и безопасности вмешательств, в особенности фармакологических средств. Этика проведения клинических испытаний базируется на положениях добросовестной практики научных исследований. Результаты исследований, в том числе диссертационных работ, следует оформлять, опираясь на принципы добросовестной практики научных публикаций [13–16].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stupp A., Singerman D., Celi L.A. The reproducibility crisis in the age of digital medicine. *NPJ Digit Med* 2019; 2: 2, <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0079-z>.
2. Glasziou P., Altman D.G., Bossuyt P., Boutron I., Clarke M., Julious S., Michie S., Moher D., Wager E. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014; 383(9913): 267–276, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62228-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62228-X).
3. Арутюнов А.Г., Бойцов С.А., Викторова И.А., Власов В.В., Воевода М.И., Воробьев П.А., Драпкина О.М., Задионченко В.С., Зарубина Т.В., Зырянов С.К., Карпов Р.С., Кобалава Ж.Д., Колбасников С.В., Лазебник Л.Б., Ливзан М.А., Малявин А.Г., Мартынов А.И., Медведева И.В., Моисеев С.В., Напалков Д.А., Невзорова В.А., Нелидова А.В., Нечаева Г.И., Никитин Ю.П., Никифоров В.С., Николаев Н.А., Пушкарева Л.А., Ребров А.П., Сайфутдинов Р.И., Скальский С.В., Скирденко Ю.П., Совалкин В.И., Сычев Д.А., Терентьев В.П., Тотчиев Г.Ф., Тюрин В.П., Уразов В.П., Федосеев Г.Б., Чебаненко Е.В., Ягода А.В., Яковенко Э.П., Якушин С.С., Ярыгин К.Н., Ясницкий Л.Н. Первый Рос-

- сийский консенсус по количественной оценке результатов медицинских вмешательств. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2019; 14(2): 283–301, <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14072>. Arutyunov A.G., Boytsov S.A., Viktorova I.A., Vlasov V.V., Voevoda M.I., Vorob'ev P.A., Drapkina O.M., Zadionchenko V.S., Zarubina T.V., Zyryanov S.K., Karpov R.S., Kobalava Zh.D., Kolbasnikov S.V., Lazebnik L.B., Livzan M.A., Malyavin A.G., Martynov A.I., Medvedeva I.V., Moiseev S.V., Napalkov D.A., Nevzorova V.A., Nelidova A.V., Nechaeva G.I., Nikitin Yu.P., Nikiforov V.S., Nikolaev N.A., Pushkareva L.A., Rebrov A.P., Sayfutdinov R.I., Skal'skiy S.V., Skirdenko Yu.P., Sovalkin V.I., Sychev D.A., Terent'ev V.P., Totchiev G.F., Tyurin V.P., Urazov V.P., Fedoseev G.B., Chebanenko E.V., Yagoda A.V., Yakovenko E.P., Yakushin S.S., Yarygin K.N., Yasnitskiy L.N. The first Russian consensus on the quantitative assessment of the results of medical interventions. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2019; 14(2): 283–301, <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14072>.
4. Власов В.В. Значение научных публикаций в специализированных журналах. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2010; 10(4): 72–75. Vlasov V.V. The value of scientific publications in specialized journals. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa* 2010; 10(4): 72–75.
5. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). 2010. URL: <http://www.consort-statement.org/>.
6. Shokeir A.A. How to write a medical original article: advice from an editor. *Arab J Urol* 2014; 12(1): 71–78, <https://doi.org/10.1016/j.aju.2013.10.006>.
7. Moher D., Schulz K.F., Altman D.; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285(15): 1987–1991, <https://doi.org/10.1001/jama.285.15.1987>.
8. Moher D., Hopewell S., Schulz K.F., Montori V., Gøtzsche P.C., Devereaux P.J., Elbourne D., Egger M., Altman D.G. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869, <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
9. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2018. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
10. Mayo-Wilson E., Fusco N., Li T., Hong H., Canner J.K., Dickersin K.; MUDS investigators. Multiple outcomes and analyses in clinical trials create challenges for interpretation and research synthesis. *J Clin Epidemiol* 2017; 86: 39–50, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.05.007>.
11. Jüni P., Altman D.G., Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. In: *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. BMJ Books; 2001.
12. Chan A.W., Pello A., Kitchen J., Axentiev A., Virtanen J.I., Liu A., Hemminki E. Association of trial registration with reporting of primary outcomes in protocols and publications. *JAMA* 2017; 318(17): 1709–1711, <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13001>.
13. Falci S.G., Marques L.S. CONSORT: when and how to use it. *Dental Press J Orthod* 2015; 20(3): 13–15, <https://doi.org/10.1590/2176-9451.20.3.013-015.ebo>.
14. Battisti W.P., Wager E., Baltzer L., Bridges D., Cairns A., Carswell C.I., Citrome L., Gurr J.A., Mooney L.A., Moore B.J., Peña T., Sanes-Miller C.H., Veitch K., Woolley K.L., Yarker Y.E.; International Society for Medical Publication Professionals. Good publication practice for communicating company-sponsored medical research: GPP3. *Ann Intern Med* 2015; 163(6): 461–464, <https://doi.org/10.7326/M15-0288>.
15. Kalibala S., Nutley T. Engaging stakeholders, from inception and throughout the study, is good research practice to promote use of findings. *AIDS Behav* 2019; 23(Suppl 2): 214–219, <https://doi.org/10.1007/s10461-019-02574-w>.
16. Bhaloo Z., Adams D., Liu Y., Hansraj N., Hartling L., Terwee C.B., Vohra S. Primary outcomes reporting in trials (PORTal): a systematic review of inadequate reporting in pediatric randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 2017; 81: 33–41, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.09.003>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

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

Для контактов: Саперкин Николай Валентинович, e-mail: saperkinnv@mail.ru.