

ОТЗЫВ

на диссертацию «Полиморбидность и стоматологическое здоровье пациентов старших возрастных групп и лиц, переживших блокаду Ленинграда», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук Арьевой Галиной Тарасовной

Наиболее важной характеристикой клинического исследования является его **целостность**, под которой подразумевается четко сформулированная научная проблема, ясно определенная цель и вытекающие задачи исследования, качественный план исследования (дизайн для клинического исследования), адекватный и достаточный материал исследования, правильный статистический анализ полученных результатов и взаимосвязь выводов исследования с фактически полученными результатами. Нарушение целостности исследования на любом из указанных этапов ставит под сомнение научный и прикладной результат всего исследования. При анализе данной диссертации у нас возник целый ряд замечаний и вопросов, которые в совокупности не позволяют рекомендовать признать данную работу, как соответствующую установленным требованиям к докторским диссертациям, а диссертанта достойного присвоения искомой степени.

Во введении к диссертации Г.Т. Арьева декларирует **научную проблему**, как необходимость изучения причинно-следственных связей между стоматологическим и соматическим статусом пациентов старших возрастных групп, включая популяцию блокадников. Соответственно **цель исследования** обозначена, как «**изучение**» указанных объектов исследования. Изучение относится к категории задач, посредством которых достигают цель. С нашей точки зрения и с учетом фактического материала цель исследования более правильно было обозначить, либо как изучение механизмов коморбидной патологии с акцентом на стоматологическое здоровье, либо как совершенствование лечебно-диагностических подходов. Первая формулировка ближе к геронтологии, вторая к стоматологии. То есть, мы считаем, что **цель исследования определена неверно**.

Современные клинические исследования требуют четкой формулировки выбранного **дизайна исследования**, который обычно основывается на типовых дизайнах. Каждому типовому дизайну соответствуют определенные задачи и методы анализа. Правильная формулировка и адекватно выбранный типовой дизайн для достижения цели исследования являются важнейшими характеристиками методологической зрелости исследователя. В соответствующем разделе диссертации

Арьева Г.Т. объявляет формулу дизайна, в которой используется противоречивые понятия «обсервационное» и «рандомизированное». Понятие рандомизированное означает случайное распределение участников исследования в группы с целью минимизации систематической ошибки исследования. Такой методический прием является прерогативой клинических испытаний, он обозначает некое вмешательство, то есть противоречит понятию «обсервационное». Использование рандомизации, как правило, требует составления протокола клинического испытания, его согласования с этическим комитетом и других атрибутов клинического испытания. В данной работе прием рандомизации не использовался, что означает **неверные представления Г.Т. Арьевой об основных положениях методологии клинического исследования.**

Следующей характеристикой квалификации исследователя является правильный **выбор методов статистического анализа** первичных результатов исследования. Исследователь имеет право пригласить биостатистика для оказания помощи, но в тексте диссертации Г.Т. Арьева заявляет, что она самостоятельно выполнила статистический анализ и интерпретировала полученные результаты. О качестве статистических моделей исследования можно судить по обоснованию выбора соответствующих методов статистического анализа и по интерпретации полученных статистических результатов. Одно из требований к описанию методов статистического анализа состоит в соответствии заявленных методов статанализа и их упоминании и обосновании при изложении результатов исследования. То есть, если упоминается несколько альтернативных методов статистического анализа, то в тексте каждый раз при описании результата следует указать, какой конкретно метод анализа использовался.

В автореферате и диссертации представлено развернутое описание методов статистического анализа, но между этим описанием и фактическими статистическими результатами во многих случаях не обнаружено никакой связи. В частности диссертант не объяснил, зачем и в каких сериях исследования проводились «определение типов распределения данных», «визуальный анализ корреляционных полей» «факторный анализ». Мы не обнаружили в тексте диссертации упоминания об этих методах исследования. В диссертации описываются два альтернативных подхода к анализу межгрупповых различий (параметрический и непараметрический), но в тексте диссертации ни разу не упоминается выбор того или иного метода, что в современной статистике расценивается как грубая и существенная ошибка. Например, это связано с неприемлемостью использования t-критерия для ненормально распределенных данных и выборок с неравными дисперсиями.

Следует также заметить, что диссертант выбрал устаревший метод представления меры положения и меры разброса выборочных данных. В современных исследованиях уже пару десятилетий для этого используется метод доверительных интервалов, а не среднее и ошибка среднего. Метод доверительных интервалов позволяет наглядно отразить и клинические и статистические характеристики научных фактов. Для графического отображения полученных статистических результатов современным стандартом является так называемый график «ящик с усами». В диссертации только дважды (рис.11 и рис.12) используются подобные графики (которые диссертант неверно называет «гистограммами»), но они не являются основой для выводов диссертации. С другой стороны, множество цветных столбчатых графиков в диссертации не несут научной информации достаточной для утверждения заявленных научных фактов.

По ходу изложения статистических результатов исследования обнаружены несоответствия заявленных уровней статистической значимости фактическим значениям средних тенденций и их разброса. В частности, в табл.8 заявлены статистически значимые различия индекса GONAI между всеми парами из пяти групп кроме 2-4 и 4-5. Здесь следует отметить, что для проверки гипотезы о принадлежности нескольких выборок к одной генеральной совокупности неправильно использовать попарные сопоставления выборок, для этого обычно используется дисперсионный анализ. К сожалению – это типичная для медицинских научных работ ошибка. Тем не менее, проверим верность утверждения автора о существовании высоковероятных различий между указанными парами групп по значениям индекса GONAI. Для проверки этого утверждения мы воспользовались методом 95% доверительных интервалов (ДИ) исходя из принципа, что он равен среднее плюс/минус стандартная ошибка *1,96. (в описании методов статистического анализа однозначно указано, что в качестве меры разброса используется стандартная ошибка средней) В результате получена следующая таблица.

Группа	1	2	3	4	блокадники
К-во	34	138	140	36	73
Среднее	47,79	42,78	39,49	43,2	45,6
Ст.ошибка	7,0	9,6	10,2	10,2	8,5
Нижн.95%ДИ	34,1	24,1	19,4	23,2	28,9
Верхний 95%ДИ	61,5	61,5	59,6	63,1	62,3

Данные вычисления показывают, что верхние и нижние доверительные интервалы этих пяти групп взаимно перекрываются в достаточно большом диапазоне,

что с полной уверенностью позволяет заявить об отсутствии статистически значимых различий (p существенно больше 0,05) между всеми парами групп.

К сожалению, простой случайный анализ показал, что этот феномен не единичный в диссертации. Так, в табл.10, где заявлены статистически значимые различия между 2-3 и 2-3 группами по индексу GONAI. В реальности 95% доверительные интервал для второй группы составил 31,5 – 63,7, для третьей 26,5 - 59,1, что демонстрирует явную принадлежность этих групп к одной генеральной совокупности, а не статистически значимые различия, как заявила диссертант. **Подобные факты требуют самого тщательной независимой экспертизы на этапе предварительного анализа диссертации с рассмотрением первичного материала на предмет некомпетентности или фальсификации результатов исследования.**

Также обращает на себя внимание результат множественного линейного регрессионного анализа (с.135), который позволяет нормализовать индекс GONAI с учетом возраста и факта отнесения пациента к категории «блокадник». Диссертант приводит это уравнение как важнейший научный факт, на котором строятся основные выводы диссертации (второй подпункт цели диссертационного исследования). Поэтому, следует более подробно остановиться на анализе этой статистической модели. **В первую очередь** следует заметить, что в модель включены три фактора, которые вероятнее всего имеют взаимную корреляцию – диссертант показал, что с возрастом увеличивается коморбидность, также совершенно очевидно, что только люди старшей возрастной группы относятся к блокадникам. То есть выбор факторов этой модели следует признать крайне неудачным. **Второй вопрос** возникает в связи с «потерей» фактора коморбидности в формуле модели. Это совершенно непонятный подход исследователя, так как если диссертант считает этот фактор не значимым, то следовало построить двухфакторную модель. **И в третьих** возникает большой вопрос вообще о валидности данной модели. В результатах регрессионного анализа (с.135) коэффициент множественной корреляции равен 0,25, а коэффициент детерминации R^2 — 0,06. Известно, что подобные модели могут рассматриваться как адекватные при R^2 более 0,5. В данной модели коэффициент детерминации показывает, что изучаемые факторы отражают только 6% обнаруженной закономерности, а 94% общей дисперсии исходных данных вокруг линии регрессии объясняется случайными факторами. Автор игнорирует или не понимает этот факт, а вместо реальной оценки клинической значимости полученной формулы приводит уровни статистической значимости, которые лишь подтверждают отсутствие научного результата и непригодность использования этой формулы в реальной клинической практике.

Следующая грубая ошибка в диссертации относится к **неверной интерпретации результатов корреляционного анализа** различных изучаемых признаков. По тексту глав, в которых отражены результаты исследования диссертант при интерпретации данных корреляционного анализа оценивает только (!) достигнутый уровень статистической значимости и вовсе игнорирует сам уровень корреляции. То есть оценка величины достоверных корреляций подменяется уровнем статистической значимости. При интерпретации результатов корреляционного анализа вначале учитывается сила связи между признаками и только если коэффициент корреляции превышает некоторое пороговое значение, оценивают уровень статистической значимости. То есть, **уровень “р” лишь подтверждает силу взаимосвязи, но вовсе не отражает ее.**

Например, представленные в автореферате схемы на рис.4 и рис.5 и другие подобные рисунки не имеют научной ценности. Во всех этих случаях изученные факторы объясняют не более 10% явления, то есть R^2 менее 0,1. При этом следует заметить, что в статистике модели с $R^2 < 0,5$, строго говоря, являются неприемлемыми. Большая часть выводов исследования и моделей диссертации основано на коэффициентах корреляции в диапазоне 0,2-0,4, что не позволяет принять заявленные выводы диссертации. **Данные факты не только опровергает выводы диссертации, но также ставит вопросы о компетентности соискателя либо об умышленном обмане.**

Кроме перечисленных замечаний, вызывают некоторые вопросы результаты корреляционного анализа признаков хронической болезни почек и другой патологии. Так, в приложении к диссертации, табл. № 15 в ряде ячеек матрицы коэффициентов корреляции представлены **нереально высокие значения R** на уровне 0,99 (например, пара ХПБ – GONAI и пара ХПБ – индекс ХПУ). Подобный уровень корреляции отражает функциональную линейную взаимосвязь между параметрами совершенно различных системам организма. Этот отдельный факт требует проверки первичного материала и выполнения независимых вычислений.

Также, при ознакомлении с материалом диссертации возник целый ряд замечаний и дискуссионных вопросов. Существуют расхождение нумерации страниц в оглавлении и в тексте. Не ясен смысл ряда сопоставлений и вычислений, вызывает вопросы практическая применимость заявленных результатов исследования. Также мы не согласны с уместностью, в подобного рода работах, разработки семиотических моделей и алгоритмов обследования стоматологических больных, на основе теоретического анализа литературных данных. Пункт 9 Положения о присуждения

