



¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Институт фармакоинформатики

² Центр технологий хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

³ Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК

Часть 1. Фармакологические и клинические аспекты доказательности в эпоху постгеномных исследований, искусственного интеллекта и анализа больших данных

И.Ю. Торшин, к.ф.-м.н.,^{1,2}, О.А. Громова, д.м.н., проф.^{1,2}, Ж.Д. Кобалава, д.м.н., проф.³

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Ж.Д. Кобалава «Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 1. Фармакологические и клинические аспекты доказательности в эпоху постгеномных исследований, искусственного интеллекта и анализа больших данных» // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. Вып. 9. Кардиология и ангиология. № 1. С. 26–34. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-9-26-34

Цель. В первой части статьи проанализированы ошибки клинического, фармакологического и аналитического характера, выявленные в кохрейновском метаанализе CD003177.

Материал и методы. Проведена экспертная и компьютерная оценка метаанализа CD003177.

Результаты. Установлены конфликт интересов авторов публикации CD003177, их очевидное предвзятое отношение к вопросу использования омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в целях сердечно-сосудистой профилактики, сокрытие авторами методологии проведения метаанализа и реально обрабатываемых данных, высочайшая клиническая неоднородность исследований, включенных в метаанализ, беспрецедентная путаница в фармакологии и биохимии омега-3 ПНЖК, повсеместное использование манипулятивных формулировок, намеренно скрывающих научные факты, применение неадекватных критериев однородности/неоднородности клинических исследований.

Заключение. Публикация CD003177, размещенная в Cochrane Database of Systematic Reviews, содержит многочисленные ошибки, связанные со сбором и анализом данных, и роняет престиж метаанализа, а значит, доказательной медицины.

Ключевые слова: омега-3 ПНЖК, доказательная медицина, сердечно-сосудистая смертность, конфликт интересов, интеллектуальный анализ данных

Работа проведена при поддержке грантов РФФИ 18-07-01022, 18-07-00944, 19-07-00356, 17-07-00935, 18-07-00929

Введение

Доказательная медицина (evidence-based medicine) предполагает выбор наилучших подходов к терапии и профилактике заболеваний на основании результатов крупномасштабных клинических исследований и их метаанализов. Будучи важным направлением современной медицины, доказательная медицина нуждается в клинически и фармакологически грамотных специалистах, а также специалистах по интеллектуальному анализу данных (data mining), в том числе больших данных (big data). В эпоху постгеномных исследований, когда массив описаний пациентов может включать миллионы признаков (нуклеотидные вариации, транскриптомные и метаболомные данные и др.), понятие доказательности также должно развиваться и включать большие данные функциональной геномики [1]. Этим объясняется необходимость использования новейших методов анализа больших данных и вовлечения в доказательную медицину соответствующих специалистов [2]. В то же время в ряде



метаанализов использованы примитивные статистические методы, разработанные еще в начале XX в., или их незначительные вариации (например, критерий I2, Q-критерии). При этом практически полностью игнорируются современные тренды в биомедицине. Систематическое исследование метаанализов позволяет установить степень искажения реальной клинической медицины, возведенной авторами таких метаанализов в ранг доказательной [3]. Кроме того, практикующие врачи действительно нуждаются в защите от метаанализов низкого качества, выдаваемых (точнее, продаваемых) за доказательную медицину [4].

Кохрейновский метаанализ CD003177 [5] не случайно стал объектом нашего изучения. Дело в том, что публикация этого метаанализа характеризуется широким медийным импакт-фактором и позиционируется как наиболее современное, обширное и систематическое исследование сердечно-сосудистых эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (this is the most extensive systematic assessment of effects of omega-3 fats). Метаанализ CD003177 позиционируется как часть работы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), касающейся пересмотра необходимости использования препаратов омега-3 ПНЖК в повсеместной клинической практике (the update and expansion of this review was commissioned by WHO) [5]. Таким образом, если публикация CD003177 подготовлена профессионалами в области кардиологии, объективна, грамотна, прагматична и не противоречит здравому смыслу [6], то эксперты ВОЗ должны принимать ее во внимание. Если метаанализ CD003177 выполнен непрофессионально, приведенные данные не соответствуют фундаментальным основам клинической фармакологии и кардиологии, такая публикация носит пропагандистский характер и способна нанести существенный вред мировому здравоохранению [7].

Анализ текста введения к кохрейновской публикации CD003177

При первом прочтении публикации CD003177 создается впечатление,

что это тщательно проведенное исследование: объем – 743 страницы, проанализировано свыше 100 исходов, представлена подробная аннотация использованных исследований. По мнению авторов метаанализа CD003177, омега-3 ПНЖК, в том числе декозагексаеновая и эйкозапентаеновая, не влияют на смертность (относительный риск (ОР) 0,98; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,90–1,03), в частности сердечно-сосудистую (ОР 0,95; 95% ДИ 0,87–1,03), аритмию (ОР 0,97; 95% ДИ 0,90–1,05), снижают риск неспецифических сердечно-сосудистых событий (ОР 0,93; 95% ДИ 0,88–0,97), но не в исследованиях с низким риском предвзятости (sensitivity analysis retaining only trials at low summary risk of bias) [5].

При более детальном изучении публикации CD003177 обнаруживаются многочисленные неточности и грубые ошибки. Об откровенно манипулятивном характере изложения материала говорить не приходится.

Во-первых, в публикации CD003177 на первый план выходят полученные авторами результаты. Методология и реально обработанные данные скрыты. Например, к проанализированным данным (таблицы в формате Excel или другом формате) нет публичного доступа. Для их просмотра требуется особая подписка. Однако даже она не позволяет получить реальные данные. Ни авторы обсуждаемой публикации, ни журнал Cochrane Database of Systematic Reviews не предоставили данных в машинно-читаемом формате. Свободный доступ всех исследователей к таким данным должен стать приоритетом для Кохрейновской базы, если она претендует на лидирующие позиции в области уважаемой медицинским сообществом доказательной медицины [8, 9].

Во-вторых, обращает на себя внимание вызывающая клиническая неоднородность исследований, включенных в метаанализ CD003177. Когорты пациентов с разными диагнозами и целями обследования буквально «свалены в одну кучу» (piled up), без каких-либо внятных попыток стратификации. Например, среди 36 исследований, вошедших в метаанализ

смертности, собственно сердечно-сосудистые патологии (ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе инфаркт миокарда (ИМ)) были исследованы только в 23 (16 – ИБС, 7 – аритмии). В двух исследованиях (Risk & Prevention 2013 и Derosa 2016) участвовали пациенты с нарушенным углеводным метаболизмом (все обозначения исследования соответствуют приведенным в публикации) [5]. В значительном количестве исследований рассматривались пациенты после удаления колоректальной опухоли (исследование DIPP 2015), пациенты 50–85 лет с высоким риском прогрессирования дегенерации макулы (AREDS2 2014), ранней макулярной дегенерацией (NAT2 2013), ретинитом (Berson 2004), когорты пациентов с множественным склерозом (Bates 1989), болезнью Альцгеймера (ADCS 2010) или вероятной болезнью Альцгеймера (Shinto 2014), пожилые пациенты с жалобами на ухудшение памяти (МАРТ 2017), болезнью Крона (EPIC-1 2008, EPIC-2 2008), остеоартритом коленного сустава (FOSTAR 2016) или добровольцы в возрасте 70–79 лет (OPAL 2010). Авторы утверждают, что вводили некие абстрактные поправки на длительность исследований, тип применения омега-3 ПНЖК, курение (trial duration, intensity of intervention (dietary advice, diet provided, supplemental foods, supplements (capsules) and any combination), long-chain omega-3 fats) [5]. Однако в кохрейновской публикации результаты анализа этих поправок отсутствуют, а если и встречаются, то исключительно в форме отписок общего характера – «поправки не изменили значимость». Как минимум в исследованиях, включаемых в метаанализ, должна проводиться экспертная оценка однородности выборок пациентов (возраст, соотношение полов, структура патологий в каждой выборке, в том числе коморбидные заболевания) [10].

Исследования, вошедшие в метаанализ, также характеризовались очень большим разбросом процента пациентов мужского пола (от 31 до 100%, в среднем $65 \pm 20\%$) и среднего возраста участников в различ-



ных исследованиях (от 56 до 76 лет, в среднем 62 ± 11 лет). Это свидетельствует о высокой неоднородности включенных в метаанализ CD003177 исследований.

Авторы утверждают, что только 25 из 79 исследований характеризовались низким суммарным риском необъективности (low summary risk of bias). Слово bias, которое мы перевели как необъективность и которое повсеместно используется в доказательной литературе, англоязычное, означает предубеждение, предвзятость, скошенность, уклон, дискриминацию, пристрастность, необъективность и др. [11]. Тем не менее авторы скрывают, что собственно «предвзятость» может касаться не только получения позитивных результатов терапии, но и утверждения негативных результатов. Публикуемые кохрейновские метаанализы, в том числе CD003177, обычно представляют результаты проверок на предвзятость именно по поводу «скошенности» в сторону позитивного результата. Практически никогда исследование, вошедшее в метаанализ, не проверяется на «скошенность» в сторону негативного результата. Примеры таких крайне необъективных исследований (OMEGA 2009 и ALPHAOMEGA – ALA 2010) приводились ранее [12].

В-третьих, данные о коморбидной встречаемости различных диагнозов, которые надлежало представить в цитируемых исследованиях, даже не обсуждались в кохрейновской публикации CD003177 и при проведении метаанализа не учитывались. С первых строк публикации CD003177 становится очевидной высокая степень клинической неоднородности исследований, включенных в метаанализ. В исследовании вошли когорты взрослых пациентов не только с ИБС, но и повышенным риском опухолевых заболеваний, нефрита и системной красной волчанки, кист молочной железы, сахарного диабета 2-го типа, ревматоидного артрита, множественного склероза, псориаза, сенной лихорадки, астмы, язвенного колита (studies in adults (18 years or older, men and/or women)

at any risk of cardiovascular disease including those in participants with increased risk of cancer). При этом анализ коморбидности указанных заболеваний и ИБС не представлено. Авторы даже не попытались выполнить стратификационный анализ, который позволил бы им понять роль этих факторов в развитии ИБС. Учет коморбидных состояний не просто один из важнейших трендов в современной медицине. Зная о наличии таких состояний, можно делать фундаментальные выводы о патогенезе заболеваний [13].

В-четвертых, не проанализированы эффекты курения (хотя с формальной точки зрения такие данные часто фигурировали в исследованиях, вошедших в обсуждаемый метаанализ). Курение не только общепризнанный фактор риска сердечно-сосудистой патологии. Процент курильщиков в каждом из исследований, вошедших в метаанализ CD003177, варьировался от нуля (авторы не потрудились извлечь данные о курении из индивидуальных исследований) до 62. Речь о важных количественных характеристиках курильщиков (сигарет/день, пачка/лет и др.) вообще не идет.

В-пятых, авторы даже теоретически не рассмотрели возможность того, что полученные ими результаты могут быть оспорены (confounded), если принимать во внимание генетические профили пациентов. Ни авторы метаанализа CD003177, ни авторы отдельных исследований не проводили так называемую менделевскую рандомизацию (mendelian randomisation), предусматривающую распределение пациентов по группам в соответствии с важнейшим физическим фактором – генетической конституцией [14]. Одним из наиболее изученных примеров таких полиморфизмов является генотип 677ТТ гена MTHFR (метилтетрагидрофолатредуктазы), достоверно ассоциируемый с уровнями гомоцистеина [15, 16]. Подобного рода полиморфизм известен и для омега-3 ПНЖК, но в тексте публикации CD003177 об этом не упоминается.

В-шестых, авторы делают слишком сильный акцент на генерации

случайных чисел, придавая достаточно мелкому техническому моменту статус одного из основных критериев качества исследования. Сама по себе генерация случайных чисел не является фактором, повышающим качество исследования. Важно установление достоверных различий в клинических данных по группам «случай» и «плацебо» в нулевой день. Если после генерации случайных чисел различия между группами в нулевой день существуют, такая рандомизация фиктивна и лишена научной новизны. Если различия между группами в нулевой день недостоверны и без особой рандомизации, качество исследования повышается. Таким образом, авторы метаанализа CD003177 использовали заведомо неадекватные критерии качества рандомизации исследований.

В-седьмых, препараты на основе стандартизированных и высокоочищенных эфиров ПНЖК (с содержанием эфиров $\geq 90\%$) именуются рыбьим жиром (fish oil), который не предполагает существенной стандартизации по составу ПНЖК. Многочисленные вопросы вызывает чрезвычайно широкая трактовка исследуемого авторами воздействия омега-3 ПНЖК (intervention): капсулы с так называемым рыбьим жиром, высокоочищенные стандартизированные по составу формы омега-3 ПНЖК (этиловые эфиры), оценка диетарного потребления омега-3 по опросникам или дневникам диеты, назначение неопределенных диетологических рекомендаций (supplementation and/or advice to increase LCn3 or ALA intake versus usual or lower intake).

В-восьмых, авторы кохрейновской публикации CD003177 используют манипулятивные формулировки, намеренно скрывающие научные факты и заранее настраивающие читателя против омега-3 ПНЖК. Например, авторы утверждают, что в метаанализ включены 79 рандомизированных исследований с участием «взрослых при различном сердечно-сосудистом риске» (adults at varying cardiovascular risk). Такая витиеватая формулировка скрывает простой факт, что половина исследо-



ваний, вошедших в метаанализ, вообще не связана с сердечно-сосудистой патологией (удаленные опухоли толстого кишечника, дегенерация макулы, множественный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Крона и т.д.). Поскольку коморбидность этих патологий с ИБС авторы метаанализа не оценивали, вполне очевидно, что выборка из 79 исследований отличалась очень высокой степенью клинической неоднородности исследуемых когорт.

С первых строк публикации CD003177 понятно, что авторы крайне негативно настроены по отношению к клиническому использованию омега-3 ПНЖК. Фраза «исследователи предположили, что омега-3 ПНЖК... положительно влияют на сердечно-сосудистое здоровье» (researchers have suggested that omega-3... benefit cardiovascular health) построена таким образом, что полностью отрицает факты проведения более чем десяти крупномасштабных исследований (GISSI-P, GISSI-HF, DOIT и др.), в которых

исследователи вовсе не предположили, а наглядно продемонстрировали клиническую эффективность омега-3 ПНЖК. Поскольку авторы CD003177 не скрывают негативного отношения к использованию омега-3 ПНЖК, возникает закономерный вопрос: кто же проводил данный метаанализ?

О публикационной активности авторов метаанализа и предвзятом отношении к использованию омега-3 ПНЖК в целях профилактики сердечно-сосудистой патологии

Краткая характеристика других публикаций авторов метаанализа CD003177 приведена в таблице. Профиль профессиональной деятельности авторов изучен путем загрузки всех публикаций из базы данных PUBMED и определения информативных ключевых слов [17, 18] по современной технологии интеллектуального анализа данных – комбинаторной теории разрешимости [19, 20].

Анализ наиболее информативных ключевых слов публикаций авторов метаанализа CD003177 позволяет сделать несколько важных выводов об их специализации и уровне профессиональной пригодности. Во-первых, практически все авторы так или иначе связаны с журналом Cochrane Database of Systematic Reviews. Во-вторых, каждый из авторов имеет весьма узкую специализацию – составляет систематические анализы в областях, далеких от кардиологии (общественное здравоохранение, медицинское обслуживание, ошпепит, болезнь Паркинсона, гигиена полости рта). В-третьих, после более детального анализа других работ авторов вспоминаются слова профессора Дж. Иоаннидиса: «Доказательность чрезвычайно уязвима к обоснованным упрекам в том, что отражает не объективную реальность, а просто устоявшееся мнение» [1, 2]. Действительно, когда главные выводы доказательных кохрейновских иссле-

Краткая характеристика других публикаций авторов метаанализа CD003177

Автор	Публикации	Наиболее информативные ключевые слова (англ.)	Основная специализация автора*
A.S. Abdelhamid	7 статей с 2010 г., 4 – за 2017 и 2018 гг.	Cochrane database, evidence, biostatistics, predictors, asthma, rheumatology, observational studies	Доказательная медицина без медицинской специализации
T.J. Brown	5 статей	Cochrane database, evidence, biostatistics, smokers/smoking	Доказательная медицина со специализацией по курению
J.S. Brainard	11 статей, 4 – в 1995–1997 гг., 7 – в 2015–2018 гг.	Cochrane database, systematic review, health care, older adults, rural areas	Доказательная медицина по снижению необходимости медицинского обслуживания пожилых в сельской местности
P. Biswas**	1 статья – метаанализ CD003177	–	–
G.C. Thorpe	1 статья – метаанализ CD003177	–	–
H.J. Moore	33 статьи	Cochrane database, physical activity, children, intervention, public health, alcohol, smoking, diabetes mellitus, diet in adults	Доказательная медицина, общественное здравоохранение
K.H. Deane	43 статьи	Cochrane database, intervention, Parkinson's disease, physiotherapy, Sjogren's syndrome	Доказательная медицина по физиотерапии болезни Паркинсона
F.K. AlAbdulghafoor	1 статья	–	–
C.D. Summerbell	87 статей	Cochrane database, food outlets, physical activity, children, adolescents, obesity, diet	Доказательная медицина в области общественного питания
H.V. Worthington ***	217 статей	Cochrane database, systematic review, oral health, candidiasis, orthodontics, toothbrush, missing teeth, gallstones	Доказательная медицина в области гигиены полости рта
F. Song**	1 статья	–	–
L. Hooper	136 статей	Cochrane database, meta-analysis, randomized, prevention, dietary salt, iron, regular exercise, diet, diabetes, antibiotics, NSAID, dentistry	Доказательная медицина без медицинской специализации

* В соответствии с данными публикаций и профилем ключевых слов.

** Много однофамильцев с одинаковыми инициалами в PUBMED.

*** Координирующий редактор (Co-ordinating Editor) раздела «Cochrane Oral Health».



дований звучат как «физкультура полезна для дошкольников, но зависит от погоды» (trial in this outdoor setting with this population was feasible but is weather sensitive) [21], «более низкое потребление жира ведет к малому, но статистически значимому снижению массы тела» (lower total fat intake leads to small but statistically significant and clinically meaningful, sustained reductions in body weight in adults) [22], «регулярные упражнения улучшают гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа» [23], «сжимаемые бутылки с соской удобнее при использовании у грудных детей (с расщелиной неба)» (squeezable bottles appear easier to use than rigid feeding bottles for babies born with clefts of the lip and/or palate) [24], «нельзя исключить клинически важные эффекты от снижения потребления поваренной соли на сердечно-сосудистую патологию» (there is still insufficient power to exclude clinically important effects of reduced dietary salt on mortality or CVD morbidity) [25], говорить о реальном прорыве в доказательности не приходится.

На низкий уровень клинической грамотности при оценке терапевтических воздействий указывают и парадоксальные выводы, противоречащие всему массиву фундаментальных и клинических данных. Например, в одной публикации авторы CD003177 нашли положительный эффект от потребления омега-6 ПНЖК, которые, как известно, характеризуются провоспалительными свойствами [26]: провоспалительные омега-6 ПНЖК снижают риск инфаркта миокарда (RR 0.88, 95% CI 0.76 to 1.02, 609 events, 4606 participants, 7 trials) [27]. Об уровне «доказательности» метаанализа CD003177 говорит и тот факт, что девять метаанализов, в которых участвовали авторы (пять из этих работ опубликованы в 2015–2018 гг.), были отозваны, то есть аннулированы (withdrawn) и полностью удалены из баз данных кохрейновских обзоров. В частности, это пять метаанализов по основной специальности одного из авторов – главного редактора раздела «Гигиена полости рта» [28–32], ме-

таанализ по диете и профилактике сахарного диабета 2-го типа [33], метаанализ по влиянию поваренной соли на профилактику сердечно-сосудистой патологии [34], метаанализ по диете, снижению избыточного веса и гипертонии [35], метаанализ взаимосвязи потребления диетарного жира и массы тела [36]. Авторы публикации CD003177, не являясь практикующими кардиологами, негативно настроены по отношению к клиническим эффектам омега-3 ПНЖК по меньшей мере еще с 2004 г., поскольку и ранее публиковали «доказательные» исследования, полностью отрицавшие роль омега-3 ПНЖК для сердечно-сосудистого здоровья [37, 38].

Еще один важный момент. В разделе «Финансирование» (Sources of support) авторы указывают, что их проект поддержан Cochrane Heart Group и британским институтом National Institute for Health Research (NIHR). Авторы также не скрывают, что другой британский институт National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), тесно взаимодействующий с NIHR, занимает открыто враждебную позицию по отношению к любому клиническому применению омега-3 ПНЖК: омега-3 ПНЖК не должны использоваться для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (people with or at high risk of CVD should be advised to consume at least 2 portions of fish per week, including a portion of oily fish... but omega-3 fatty acid compounds should not be offered for primary or secondary prevention of CVD) [5]. Обратите внимание на грамматически сильную повелительную форму утверждения – не должны (should not be offered) [5].

Таким образом, анализ публикационной активности авторов метаанализа CD003177 продемонстрировал, что среди них нет профессиональных кардиологов, биохимиков (разбирающихся в сложнейших биотрансформациях омега-3 ПНЖК), фармакологов (разбирающихся в различных формах омега-3 ПНЖК), практикующих специалистов по клинической медицине, специалистов по интеллектуальному анализу данных.

Кроме того, очевидна многолетняя предвзятость авторов метаанализа, а точнее, очевидная враждебность к использованию омега-3 ПНЖК в целях профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Об оценках однородности/неоднородности исследований, вошедших в кохрейновский метаанализ CD003177

Необдуманное использование формальных критериев, не учитывающих реальные различия в клинических особенностях пациентов, снижает достоверность результатов метаанализа [39].

К сожалению, авторы метаанализа CD003177 использовали только такой критерий однородности исследований, который полностью игнорирует ключевые клинические особенности когорты пациентов отдельных исследований. Авторы кохрейновского метаанализа CD003177, будучи соавторами J.P. Higgins, предложившего так называемый I2-критерий неоднородности исследований [40], применяли произвольно выбранное ограничение значения величины I2 – 60%. Подобный выбор исследователи не обосновали, сославшись на публикацию [41], в которой фигурировали совершенно иные значения критерия I2 (в частности, 44, 63, 69, 79%). В результате волонтеристского решения авторы метаанализа CD003177 из 79 исследований омега-3 ПНЖК исключили 54 (2/3 исследований), оставив только 25, удовлетворявших произвольно выбранному критерию однородности.

Напомним, что критерий I2, описывающий процент варибельности результатов, рассчитывается так:

$$I2 = 100\% (Q - df)/Q,$$

где Q – кохрейновская оценка гетерогенности группы исследований;

df – так называемое число степеней свободы, то есть число исследований, вошедших в метаанализ, минус один [40].

Величина Q представляет собой сумму стандартных отклонений исследуемого эффекта (например, риска заболевания, артериального



давления) по всем исследованиям, включенным в метаанализ.

Обратите внимание: при расчете I2 используются только стандартные отклонения величин риска, полученные в разных исследованиях. Все остальные показатели (например, возраст и пол участников исследований, выявленные у них заболевания) не учитываются, поскольку предполагается, что впоследствии будет проведена стратификация пациентов по подгруппам (кстати, подобная стратификация нередко игнорируется). Адекватное клиническое мышление подсказывает, что любые критерии гетерогенности исследований, основанные на расчете величин Q и I2, постулируют *одинаковый* ответ на терапию в любой выборке пациентов, сформированной в любое время года, при любой стандартной терапии, в любой стране, в любом социальном классе, при любых лекарственных формах и дозировках препаратов. Ни один практический врач никогда не согласится с подобным утверждением, не имеющим ничего общего с реальной врачебной практикой. Такого рода критерии полностью отрицают и дозозависимость эффектов лекарственных средств, и персонализированный подход к пациенту, и гигантский клинический опыт кардиологов.

Из определения величины I2 следует еще один важный вывод: критерии качества и неоднородности групп исследований, основанные на критериях Q и I2, очевидным образом «скошены» (biased) в сторону групп исследований, в которых представлены негативные результаты. Действительно, реальная эффективность лекарственного средства зависит от дозы, условий применения, генетического профиля пациента. Это фундаментальная основа персонализированной медицины. В случае плацебо (таблетка из инертного материала вроде талька) эффект (то есть его отсутствие) не зависит ни от дозы, ни от других условий. Иными словами, стандартные отклонения соответствующих исследований будут близки и гетерогенность таких плацебо-исследований по критерию I2 будет низкой. Это наглядно

демонстрирует метаанализ: при выборе девяти рандомизированных исследований с высокой клинической неоднородностью когорт гетерогенность по I2 была равна нулю (nine RCTs in over 29.000 participants, 1539 of whom died, suggesting little or no effect of LCn3 on CVD mortality (RR 0.99, 95% CI 0.90 to 1.09), I2 = 0%, Analysis 1.13) [5].

О пробелах в области фармакологии и химии, характерных для метаанализа CD003177

Приведем наглядный пример. Авторы кохрейновской публикации CD003177 более 100 раз используют словосочетание «омега-3 жиры» (omega-3 fats). Между тем жиром биохимии называют сложный эфир глицерина и жирных кислот. В метаанализе исследуется широкий спектр омега-3 ПНЖК (собственно ПНЖК, то есть жирные кислоты, их этиловые эфиры). Кроме того, текст метаанализа CD003177 отличают поверхностная осведомленность о молекулярно-физиологических механизмах действия омега-3 ПНЖК, отсутствие элементарных фармакологических знаний, в том числе фармакологии омега-3 ПНЖК, отсутствие понимания важнейших взаимосвязей между фармакологией и клинической медициной, подмена понятий – знания в области общей химии заменены демагогическими рассуждениями. О поверхностной осведомленности авторов о молекулярно-физиологических механизмах действия омега-3 ПНЖК можно судить по представленному ими описанию: proposed mechanisms for the protective role of omega-3 fats against cardiovascular diseases include... При этом авторы ссылаются на собственные работы не позднее 2004 г. Авторы перечисляют то, что они называют механизмами, в следующем порядке: снижение артериального давления, снижение уровней триглицеридов, снижение склонности к тромбообразованию, противовоспалительные и антиаритмические эффекты, улучшение функции васкулярного эндотелия и чувствительности к инсулину и т.п. Это указывает на очевидное

незнание основ фармакологии. Механизм действия любого вещества обязательно подразумевает:

- ✓ наличие таргетного белка или белков, на которые воздействует рассматриваемое вещество;
- ✓ значение констант ингибирования или активации таргетных белков;
- ✓ молекулярно-физиологические эффекты ингибирования/активации таргетных белков;
- ✓ наличие ферментов биотрансформаций обсуждаемого вещества;
- ✓ информацию о метаболитах, образующихся в результате биотрансформаций вещества.

Все эти важные моменты фармакологического действия омега-3 ПНЖК хорошо изучены и описаны в многочисленных оригинальных исследованиях и обзорных статьях.

Из таких омега-3 ПНЖК, как докозагексаеновая и эйкозапентаеновая, образуются важнейшие регуляторы воспаления – эйкозаноиды и докозаноиды, в том числе нейротектины, резолвины и маресины [42]. Эйкозаноиды и докозаноиды, синтезируемые из соответствующих кислот в каскаде арахидоновой кислоты, имеют ключевое значение для физиологического окончания воспаления – разрешения воспаления (resolution of inflammation). Ни один из описанных выше принципиальнейших механизмов действия ПНЖК не упомянут авторами «доказательного» исследования CD003177.

Говоря о применении омега-3 ПНЖК (intervention), авторы называют такие очевидно разнородные объекты исследования, как потребление в пищу любой рыбы (жирной или нежирной), рыбий жир (нестандартизированные жирные экстракты рыб), высокоочищенные формы омега-3 ПНЖК, льняное масло, рапсовое/каноло масло. Собственно перечень «вмешательств», приводимый авторами, наводит на мысль о средневековых трактатах, в которых авторы обычно пытались изложить все, что знали. Прочитав: «...пищевые продукты или добавки должны были быть: жирная рыба (в том числе скумбрия, „морская



собака“, лосось, сельдь, форель, тунец, осетр, угольная рыба, анчоусы, килька, кижуч, мойва, сардины, рыба-меч, скандинавская сельдь, килька, американская сельдь менгаден, колотушка, краб, угорь); рыбий жир (изготовленный из любого из вышеуказанных или смеси рыб или масла печени трески); льняное семя (лен), рапс, периллу, портулак, горчичное зерно, орех тунга молуккского, микстуры со стилингией (рвотное средство народной медицины), грецкий орех в виде пицци, капсул, масла и т.п.» (foodstuffs or supplements must have been: oily fish (including mackerel, dogfish, salmon, herring, trout, tuna, sturgeon, stablefish, anchovy, sprat, coho, capelin, sardines, swordfish, sild, pilchard, brisling, menhaden, bloater, whitebait, crab and conger eel); fish oils (made from any of the above or a mixture of fish, or cod liver oil); linseed (flax), canola (rape-seed), perilla, purslane, mustard seed, candlenut, stillingia or walnut a food, capsule, oil, made into a spreading fat or supplementing another food...) [5]. Этот перечень является практически точной копией списков, опубликованных еще в 2001–2006 гг. [37, 48], в частности в отменном кохрейновском метаанализе 2001 г.¹ Похожие перечни встречаются на новостном сайте Би-би-си². В конце перечня рыб и растений авторы делают приписку, что декозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты «также были приемлемы» (refined EPA, DHA or alpha-linolenic acids, or concentrated fish or algal oils, were also accepted). Таким образом, авторы не видят различий между употреблением в пищу рыбы, нестандартизированных препаратов типа «рыбий жир» и стандартизированных форм омега-3 ПНЖК. Эта грубая ошибка очевидна в свете результатов исследований химического состава различных форм омега-3 ПНЖК [44, 45]. Например, в недавно проведенном нами исследовании образцы препаратов типа «рыбий жир» содержали десятки индивидуальных веществ со средним содержанием каждого 4,2%

(не более 15%). В то же время стандартизированные формы эйкозапентаеновой и декозагексаеновой кислот содержали три-четыре главных пика, соответствующих только четырем индивидуальным веществам, составлявшим более 90% стандартизированного экстракта омега-3 [45].

Следующая грубейшая ошибка авторов связана с отсутствием понимания очевидных взаимосвязей между фармакологией и клинической медициной. Поступая в организм, эйкозапентаеновая и декозагексаеновая и другие омега-3 ПНЖК претерпевают определенную биотрансформацию, поэтому измерение уровней различных омега-3 ПНЖК в крови (омега-индекс и др.) считается наиболее естественным и необходимым способом контроля и комплаентности пациентов, и эффективности терапевтического воздействия. Несмотря на то что уровни омега-3 ПНЖК измеряются в клинических исследованиях, авторы метаанализа не сочли необходимым рассмотреть эту важную проблему.

Приходится констатировать, что существенные пробелы в области фармакологии и химии восполняются авторами публикации [5] посредством манипулятивных приемов изложения материала. Например, исследователи высказали здравую идею о том, что, поскольку рыбий жир извлекается из рыб, накапливающих диоксины и ртуть (метилртуть), эти загрязнения могут сказываться на здоровье пациентов (high levels of various toxic compounds such as mercury, dioxins and polychlorinated biphenyls in oily fish). Однако эта здравая мысль игнорируется, и внимание читателя переключают на необходимость исследования опасности омега-3 ПНЖК (as many people eat oily fish once or twice a week or take fish oil supplements, it is important to explore the potentially harmful effects of fish-associated omega-3 intake. It is also possible that omega-3 fats themselves may exhibit harm).

Если авторов действительно беспокоят «отрицательные эффек-

ты диоксинов и ртути в рыбьем жире», то для этого надо проводить не метаанализ, а поэлементный анализ состава непосредственно используемых образцов препаратов на содержание ртути, кадмия, свинца, таллия и др. (такое исследование проводится нами в настоящее время). Ведь если токсичные элементы, такие как ртуть и свинец, в составе препаратов отсутствуют, каким образом они могут оказывать пресловутое негативное влияние?

Заключение

Итак, мы показали, что кохрейновский метаанализ CD003177, предполагающий неэффективность омега-3 ПНЖК в целях профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ошибочен. Авторы метаанализа не скрывают конфликт интересов и источники финансирования, методологию проведения метаанализа. Они используют, с одной стороны, крайне неоднородные клинические исследования, с другой – неадекватные критерии однородности клинических исследований. Не являясь специалистами в кардиологии, фармакологии, биохимии, анализе данных, авторы показали поверхностную осведомленность в вопросах молекулярно-физиологических механизмов действия омега-3 ПНЖК и очевидные пробелы в знании элементарных фактов фармакологии (игнорирование дозировок, использование разнородных объектов исследования – употребление в пищу любой рыбы, рапсовое масло, рыбий жир и высокоочищенные формы омега-3 ПНЖК). Напомним также, что дата публикации метаанализа CD003177 приходится на период известных событий вокруг публикационной активности Cochrane Collaboration – 14 сентября 2018 г. После того как один из редакторов Cochrane Collaboration P. Gøtzsche представил взвешенную критику одной из кохрейновских публикаций, он был исключен из числа редакторов Cochrane Collaboration [46]. Редакторы,

¹ <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003177/full/es>.

² <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/2293007.stm>.



поддержавшие его, также были выведены из состава Cochrane Collaboration. В результате число основных редакторов журнала Cochrane Database of Systematic Reviews со-

кратилось с 13 до шести. Заметка [46], опубликованная в журнале Nature, свидетельствует о том, что такого рода события вскрывают всеохватывающие конфликты ин-

тересов и существенно роняют престиж доказательной медицины. Сказанное относится и к публикации CD003177. ☹

Продолжение следует

Литература

1. *Ioannidis J.P.A., Khoury M.J.* Evidence-based medicine and big genomic data // *Hum. Mol. Genet.* 2018. Vol. 27. № R1. P. R2–R7.
2. *Manrai A.K., Patel C.J., Ioannidis J.P.A.* In the era of precision medicine and big data, who is normal? // *JAMA.* 2018. Vol. 319. № 19. P. 1981–1982.
3. ESHRE Capri Workshop Group. Protect us from poor-quality medical research // *Hum. Reprod.* 2018. Vol. 33. № 5. P. 770–776.
4. *Fanelli D., Ioannidis J.P.A., Goodman S.* Improving the integrity of published science: an expanded taxonomy of retractions and corrections // *Eur. J. Clin. Invest.* 2018. Vol. 48. № 4.
5. *Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S. et al.* Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 7. CD003177.
6. *Janiaud P., Dal-Re R., Ioannidis J.P.A.* Assessment of pragmatism in recently published randomized clinical trials // *JAMA Intern. Med.* 2018. Vol. 178. № 9. P. 1278–1280.
7. *Ioannidis J.P.* Does evidence-based hearsay determine the use of medical treatments? // *Soc. Sci. Med.* 2017. Vol. 177. P. 256–258.
8. *Shokraneh F., Adams C.E., Clarke M. et al.* Why Cochrane should prioritise sharing data // *BMJ.* 2018. Vol. 362. k3229.
9. *Naudet F., Sakarovich C., Janiaud P. et al.* Data sharing and reanalysis of randomized controlled trials in leading biomedical journals with a full data sharing policy: survey of studies published in The BMJ and PLOS Medicine // *BMJ.* 2018. Vol. 360. k400.
10. Image search triggers Italian police probe. Method for checking global literature leads to investigation of cancer researcher // *Nature.* 2013. Vol. 504. № 18.
11. *Fanelli D., Costas R., Ioannidis J.P.* Meta-assessment of bias in science // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. Vol. 114. № 14. P. 3714–3719.
12. *Громова О.А., Торшин И.Ю.* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. А la guerre comme a la guerre, n'est pas? // *Земский врач.* 2011. № 7. С. 28–34.
13. *Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др.* Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // *Фарматека.* 2013. № 6 (259). С. 115–129.
14. *Torshin I.Yu.* Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009 / Bioinformatics in the Post-Genomic Era series.
15. *Colson N.J., Naug H.L., Nikbakht E. et al.* The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a meta-analysis of folic acid intervention studies // *Eur. J. Nutr.* 2017. Vol. 56. № 1. P. 247–260.
16. *Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Торшин И.Ю., Лиманова О.А.* Фундаментальные исследования, доказательная медицина и перспективы использования активных форм фолатов в акушерстве и гинекологии // *Фарматека.* 2013. № 3 (256). С. 14–24.
17. *Торшин И.Ю., Громова О.А.* Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО, 2012.
18. *Torshin I.Yu., Rudakov K.V.* Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values // *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017. Vol. 27. № 2. P. 184–199.
19. *Torshin I.Y., Rudakov K.V.* Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach // *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017. Vol. 27. № 1. P. 16–28.
20. *Torshin I.Y.* Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics // *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2013. Vol. 23. № 2. P. 319–327.
21. *Barber S.E., Jackson C., Hewitt C. et al.* Assessing the feasibility of evaluating and delivering a physical activity intervention for pre-school children: a pilot randomised controlled trial // *Pilot Feasibility Stud.* 2016. Vol. 2. ID12.
22. *Hooper L., Abdelhamid A., Moore H.J. et al.* Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies // *BMJ.* 2012. Vol. 345. e7666.
23. *Moore H., Summerbell C., Hooper L. et al.* Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 2. CD004097.
24. *Glenny A.M., Hooper L., Shaw W.C. et al.* Feeding interventions for growth and development in infants with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 3. CD003315.
25. *Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T. et al.* Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review) // *Am. J. Hypertens.* 2011. Vol. 24. № 8. P. 843–853.
26. *Patterson E., Wall R., Fitzgerald G.F. et al.* Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids // *J. Nutr. Metab.* 2012.
27. *Hooper L., Al-Khudairy L., Abdelhamid A.S. et al.* Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 7. CD011094.
28. *Esposito M., Grusovin M.G., Chew Y.S. et al.* WITHDRAWN: Interventions for replacing missing teeth: 1-versus 2-stage implant placement // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 5. CD006698.

кардиология и ангиология



29. Miyashita H., Worthington H.V., Qualtrough A., Plasschaert A. WITHDRAWN: Pulp management for caries in adults: maintaining pulp vitality // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 11. CD004484.
30. Coulthard P., Esposito M., Worthington H.V., Jokstad A. WITHDRAWN: Interventions for replacing missing teeth: preprosthetic surgery versus dental implants // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 12. CD003604.
31. Coulthard P., Yong S.L., Adamson L. et al. WITHDRAWN: Domestic violence screening and intervention programmes for adults with dental or facial injury // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 10. CD004486.
32. Coulthard P., Esposito M., Jokstad A., Worthington H.V. WITHDRAWN: Interventions for replacing missing teeth: surgical techniques for placing dental implants // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 3. CD003606.
33. Nield L., Summerbell C.D., Hooper L. et al. WITHDRAWN: Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 1. CD005102.
34. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T. et al. WITHDRAWN: Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 9. CD009217.
35. Mulrow C.D., Chiquette E., Angel L. et al. WITHDRAWN: Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 4. CD000484.
36. Summerbell C.D., Cameron C., Glasziou P.P. WITHDRAWN: Advice on low-fat diets for obesity // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 3. CD003640.
37. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A. et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review // BMJ. 2006. Vol. 332. № 7544. P. 752–760.
38. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A. et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Vol. 4. CD003177.
39. Kent D.M., Rothwell P.M., Ioannidis J.P. et al. Assessing and reporting heterogeneity in treatment effects in clinical trials: a proposal // Trials. 2010. Vol. 11. ID85.
40. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis // Stat. Med. 2002. Vol. 21. № 11. P. 1539–1558.
41. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses // BMJ. 2003. Vol. 327. № 7414. P. 557–560.
42. Serhan C.N. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms // FASEB J. 2017. Vol. 31. № 4. P. 1273–1288.
43. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S. et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease // JAMA. 2010. Vol. 303. № 3. P. 250–257.
44. Mason R.P., Sherratt S.C.R. Omega-3 fatty acid fish oil dietary supplements contain saturated fats and oxidized lipids that may interfere with their intended biological benefits // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017. Vol. 483. № 1. P. 425–429.
45. Торшин И.Ю., Громова О.А., Зайчик Б.Н. Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов омега-3 ПНЖК // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018. № 3. С. 25–35.
46. Mass resignation guts board of prestigious Cochrane Collaboration // Nature. 2018.

About Errors in Meta-Analyses of Cardiovascular Effects of Omega-3 PUFA

Part 1. Pharmacological and Clinical Aspects of Validity in the Era of Post-Genomic Research, Artificial Intelligence and Big Data Analysis

I.Yu. Torshin, PhD^{1,2}, O.A. Gromova, DM, Prof.^{1,2}, Zh.D. Kobalava, DM, Prof.³

¹ 'Informatics and Management' Federal Research Center of RAS, Institute of Pharmacoinformatics

² Center for Technologies of Big Data Storage and Analysis, M.V. Lomonosov Moscow State University

³ Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

Purpose. In the first part of the article the errors in clinical, pharmacological and analytical issues in the Cochrane meta-analysis CD003177 are analyzed.

Material and methods. Expert and computer evaluation of CD003177 meta-analysis text was made.

Results. Revealed the conflict of interests of the publication CD003177 authors and the obvious bias of the authors' attitude to the problem of omega-3 PUFA use for cardiovascular prevention, the concealment by the authors of the methodology of meta-analysis and actually processed data, the highest clinical heterogeneity of studies included in the meta-analysis, unprecedented confusion in the pharmacology and biochemistry of omega-3 PUFA, the widespread use of manipulative formulations, deliberately hiding scientific facts, as well as the use of inadequate criteria of homogeneity/heterogeneity of clinical studies.

Conclusion. Publication CD003177 placed in the Cochrane Database of Systematic Reviews, contains numerous errors associated with the collection and analysis of data and decreases the prestige of meta-analysis, and consequently the evidence-based medicine.

Key words: omega-3 PUFA, evidence-based medicine, cardiovascular mortality, conflict of interest, data mining