

лечения), так, иногда, и по причинам загадочным. Изменяется распространенность заболеваний, что изменяет наш подход к диагностике. Сегодня, например, в России у врача не может быть такого же отношения к вероятности СПИДа у пациента, какое было, возможно, десять и даже пять лет назад.

Оценена ли общая полезность теста? Критерием эффективности диагностики является возможность выяснения истинного диагноза. Критерием полезности применения теста является возможность улучшения исхода лечения. Поскольку практическая польза от применения того или иного диагностического метода опосредована многими другими вмешательствами, комплексная оценка последствий использования конкретного диагностического теста сложна [151]. Не в каждой опубликованной статье, посвященной исследованию метода диагностики, содержатся сведения о его полезности, но Вам для принятия решения о применении метода эта информация необходима. Каковы преимущества у пациентов, которым установлен диагноз? Существует ли эффективное лечение при данном заболевании? Какова судьба пациентов, которым установлен ложноположительный диагноз? Каковы последствия для пациентов, которым установлен ложноотрицательный диагноз?

С 70-х годов XX века широко пропагандируется определение концентрации холестерина у детей для выявления лиц с высоким риском раннего развития ИБС. Однако данные, свидетельствующие о полезности таких действий, отсутствуют, а вред от навешивания ярлыка "повышенного риска" несомненен. Точно так же опасны попытки раннего выявления склонности к употреблению алкоголя или наркотиков: пока не доказано, что это позволяет без негативных последствий снижать риск развития алкоголизма или наркомании.

Существующее в медицине в целом принципиальное стремление к точности диагноза нельзя признать всегда оправданным, поскольку, например, во многих случаях специфическое лечение отсутствует и проводится неспецифическое лечение. По этой причине в некоторых случаях уточнение диагноза бесполезно, ибо откладывает лечение и увеличивает страдания и расходы. Учет дополнительной информации входит в методы комплексной оценки вмешательства (см. раздел 5.6).

Сложившаяся практика – еще не доказательство полезности подобных действий. В особенности это относится к так называемой профилактической деятельности врача. Например, в течение мно-

гих десятилетий врачи оценивают "физическое развитие" взрослых людей, хотя это не имеет ясного смысла, методика оценки расплывчатая, и она не несет никаких результатов, если не считать таковыми заполнение отчетных таблиц [152]. Столь же безосновательна, как оказывается при экспериментальном исследовании, практика контроля над соответствием массы тела младенцев их росту и возрасту и практика систематических по графику осмотров беременных до родов. Иногда такие практические традиции относительно безобезднены, а иногда травматичны. Так, многие исследования, проводимые детям при ночном недержании мочи, болезненные и эмоционально травмируют их, в то время как полезность цистоскопии и других диагностических вмешательств не показана.

5.3. Исследования течения и прогноза болезни

В клинической практике постоянно возникают вопросы о том, что ожидает пациента. Врач и больной хотят знать, как развивается болезнь; в какие сроки возможно выздоровление (или смерть); насколько можно изменить течение болезни; каковы возможные осложнения и в какие сроки. Клиницистов интересует в основном течение болезни после появления симптомов или после выявления болезни иными методами, т.е. клиническое течение болезни.

Для того чтобы описать течение болезни, изучить вероятные ее исходы, научиться определять зависимость исходов от особенностей симптоматики, нужно наблюдать за развитием болезни. Если болезнь носит острый, скоротечный характер, ее просто наблюдать. Именно поэтому в прогнозе острых заболеваний значительный прогресс был достигнут еще в прошлом веке. Хронические болезни развиваются медленнее и простому наблюдению почти недоступны. Многие из них просто не могут уложитьться в достаточном количестве в период активной работы врача. Поэтому о течении хронических болезней сведения стали накапливаться только во второй половине XX века, по мере проведения продольных эпидемиологических исследований. В это же время были начаты исследования факторов риска, т.е. признаков у здоровых людей, которые связаны с повышенной вероятностью возникновения заболеваний. Эти исследования дали толчок не только к пониманию течения болезней, но и к разработке методов профилактики, прогнозирования развития болезней и их лечения.

На первом месте в исследовании болезни, ее происхождения и течения стоит трудный этап ее освоения медицинской профессией. В ходе первоначальных исследований путем наблюдений и осмысления увиденного, сопоставления похожих непонятных случаев болезней, врачи приобретают умение их распознавать, создают диагностические критерии. Для быстротечных болезней с яркой клинической картиной это сделать проще, и большинство таких болезней были описаны еще в XVIII веке. В наше время в течение считанных месяцев синдром приобретенного иммунодефицита был описан как специфическое заболевание. Лишь вслед за тем стали возможны исследования этиологии, которые прошли через этап формирования весьма причудливых гипотез.

Для болезней "размытых", не сопровождающихся опасными и специфическими проявлениями страданий, период описания и классификации затягивается на десятилетия. Так, в течение столетия изменяются диагностика и классификация неврастении – "нейроциркуляторной дистонии" – панического расстройства; не утихают дискуссии вокруг "синдрома участников Войны в Заливе". Исследования неясных страданий являются описательными и нацелены на выявление общих проявлений, характерной смены симптомов. Лишь после того, как созданы практически пригодные диагностические критерии, возможно проведение эффективных исследований течения болезни. Обычно в таких исследованиях выявляются варианты течения; особые варианты становятся основой для уточнения представлений о болезни и соответственно приводят к совершенствованию ее диагностики.

При рассмотрении данных литературы врач сталкивается с колоссальными расхождениями в результатах отдельных исследований. В плохих обзорах эти расхождения просто перечисляются, в хороших – выясняются различия между исследованиями. Именно различия в организации исследования, особенностях больных и т.д. определяют различия результатов. Течение болезни у старых людей отличается от течения болезни у людей среднего возраста; случаи, выявленные при профилактических обследованиях, обычно имеют лучший прогноз, чем случаи, выявленные "по обращению". Чтобы правильно оценить и использовать результаты исследования, врач может и должен учитывать его особенности. Для этого следует ответить на следующие вопросы.

Вопросы для оценки исследования течения болезни

1. Ясно ли сформулирован принцип формирования исходной группы больных?
2. Детально ли описан способ отбора больных?
3. Было ли полным отслеживание судьбы больных, т.е. все ли они наблюдались до конца исследования?
4. Объективны ли критерии исхода?
5. Применялся ли слепой метод оценки исхода?
6. Учитывались ли посторонние влияния?
7. Насколько велика вероятность прогнозируемых событий?
8. Какова точность оценки этой вероятности?
9. Полезен ли результат для Вас:
 - больные схожи с Вами?
 - можно ли по результатам исследования выбирать лечение?
 - доступен ли тест для Вашей практики?
 - полезен ли результат для консультирования пациентов?

Характеристика обследуемых больных

Ясно ли сформулирован принцип формирования исходной группы больных?¹ Исходная группа больных должна быть определена исчерпывающим образом. В нее должны включаться больные в детально описанной и в одинаковой фазе болезни. Если не учтена фаза болезни, то нельзя впрямую использовать результаты исследования. Например, в исследовании исходов острого инфаркта миокарда (ИМ) в качестве исходной группы больных могут быть взяты лица, находящиеся в блоке интенсивной терапии. Судить о летальности при остром ИМ по этой группе будет неверно. В действительности этот показатель при остром ИМ значительно выше, просто часть больных погибают, так и не поступив в блок интенсивной терапии. Исследование проведено корректно, но его результаты имеют ограниченное приложение, как, впрочем, и любого исследования. Если же исходная группа больных не была четко определена, то статью можно отбрасывать, не читая.

В хорошей статье должны быть указаны коды Международной классификации болезней (МКБ-10 [153]) для изучаемых состояний, заболеваний, травм, причин смерти. Это не формальность, а необходимость, поскольку читатель должен иметь представление о том, со-

¹ Inception cohort (англ.).

отвечают ли изученные состояния общей практике, его практике. Оценка стадии, тяжести и прочих особенностей течения изученных состояний также должна быть точно описана. Желательно использование апробированных (испытанных и утвержденных) методов оценки и классификации. В случае, если применяется нестандартный или видоизмененный метод, должны быть приведены его описание (настолько детальное, чтобы данный метод можно было применить) и сведения, позволяющие оценить качество метода (см. раздел 4.2.3.6).

Детально ли описан способ отбора больных? Источник подбора больных чрезвычайно важен. Этим определяется, насколько результаты исследования могут быть применимы в условиях, в которых Вы работаете. В разделе 4.2.5.2 уже был описан ряд систематических ошибок, которые могут возникать в исследованиях. Здесь рассмотрим еще несколько систематических ошибок, возникающих при отборе больных¹ [154].

A. Систематическая ошибка, связанная с концентрацией тяжелых и хронически больных в специализированных центрах ("центростремительное смещение")². Для оказания квалифицированной медицинской помощи, особенно при хронических и тяжелых состояниях, больных обычно направляют в специализированные центры. В них, с одной стороны, концентрируются самые сложные больные, а с другой — имеются максимальные возможности диагностики и лечения. Поэтому полученные в таком центре результаты не соответствуют общей практике.

B. Систематическая ошибка вследствие госпитализации непрофильных больных в специализированные центры (смещение из-за популярности медицинского учреждения)³. В специализированные центры из-за их популярности и по другим причинам поступает ряда непрофильных больных. Им уделяется меньше внимания, у специалистов центра меньше опыта в лечении таких больных, при этом применяются нетипичные средства лечения. Поэтому и его результаты могут быть нетипичны.

B. Систематическая ошибка вследствие непреднамеренного отбора больных ("смещения вследствие фильтрации")⁴. По мере продвижения больных от звена первой врачебной помощи к регио-

нальным больницам, крупным центрам, имеющим специализированные отделения, и к национальным центрам, специализирующимся на лечении больных с определенными заболеваниями, происходит "фильтрация" — отбор больных, у которых имеется ряд особенностей. К этим особенностям относятся не только свойства течения заболевания, но и социальные (в том числе семейные), географические, финансовые и особенности ранее примененного лечения. Поэтому пациенты, получающие лечение на "высоких" уровнях оказания медицинской помощи, отличаются от таких же пациентов, лечащихся на "низких" уровнях.

G. Систематическая ошибка, связанная с различной доступностью диагностики¹. Является вариантом смещения вследствие фильтрации. При низкой доступности эффективных методов диагностики и лечения заболевания больные, проживающие в отдаленных районах, или малообеспеченные имеют меньше шансов на доступ к специальной диагностической и лечебной технологии. Вследствие низкой доступности эффективных средств диагностики и лечения у таких людей возможно худшее течение заболеваний, более редкое их выявление.

В любом случае у врачей первичного звена медицинской помощи лечатся больные с наименее тяжелыми формами заболеваний. Такие больные реже соглашаются на инвазивное лечение и менее аккуратно выполняют предписания врачей. С другой стороны, у больных с более легкими формами болезни труднее получить заметный эффект лечения. Соответственно расчеты обоснованности вмешательства, справедливые для специализированного центра или отделения неотложной помощи, могут не соответствовать общей амбулаторной практике.

В то же время у пациентов, обращающихся за помощью к врачу общей практики, вероятность болезни более низкая, чем у больных, находящихся на лечении в специализированных клиниках. Это означает, что такие пациенты нередко обращаются к врачу, не имея определенного заболевания (например, их страдания носят немедицинский характер). Поэтому нельзя применять по отношению к ним агрессивное лечение, хорошо себя зарекомендовавшее в испытаниях, проведенных в больничных условиях.

¹ Sampling bias (англ.).

² Centripetal bias (англ.).

³ Popularity bias (англ.).

⁴ Referral filter bias (англ.).

¹ Diagnostic access bias (англ.).

Кроме того, у пациентов врача общей практики нередко наблюдаются "размытые", вероятно, множественные страдания, а жалобы не сформированы. В дальнейшем, в процессе развития болезни, страдания этих людей "кристаллизуются", но в приемной у врача общей практики всегда очень много "неясных" пациентов. К таким пациентам можно применять только те сведения, которые соответствуют именно такому типу пациентов.

Как следует из приведенного списка систематических ошибок (смещений), практика в специализированных центрах отличается от общей практики. Но из таких центров исходит большая часть научных сообщений. Не означает ли это, что такими сообщениями следует вообще пренебрегать? Ни в коем случае! Точно так же, как не следует пренебрегать сообщениями из зарубежных центров, где диагностика и лечение могут принципиально отличаться от практики Вашей и Ваших коллег. Нужно оценивать в первую очередь уровень методического мастерства авторов. А отличия надо отмечать, и по мере сил делать на них поправку. Именно из специализированных центров исходит большинство исследований высокого методологического уровня. Для того чтобы организовать хорошее исследование в учреждении, относящемся к "низовому" уровню здравоохранения, где многие болезни встречаются редко, нужны слишком большие средства. Поэтому доброкачественных исследований, исходящих из таких учреждений, мало. В отдельных случаях исследователи стремятся повысить методологический уровень своих исследований, например, регистрируя все случаи выявления заболевания в регионе (так называемые регистры) или создавая специальную методику подбора всех заболевших, но это тоже очень дорогие мероприятия.

Метод исследования

Было ли полным отслеживание судьбы больных, т.е. все ли они наблюдались до конца исследования? Полнота отслеживания больных, включенных в исследование, принципиально важна для его результата. Результат можно считать вполне соответствующим избранной в начале группе, только если вся группа отследжена в течение необходимого срока. "Потеря" более 10% больных подозрительна, а более 20% – служит основанием для того, чтобы сомневаться в результатах. О каждом человеке, "потерянном" в хо-

де исследования, т.е. выбывшем из исследования по тем или иным причинам, а также причины "потери" должны быть известны. Даже вполне невинная причина (вроде переезда на новое место жительства) может быть связана с лечением или исходом болезни. Выбытие больных из исследования нужно рассматривать как потенциальный источник искажения результата исследования. В статье обязательно должны быть приведены для сравнения полные исходные характеристики "потерянных" и отслеженных больных. Если "потерянные" отличаются от отслеженных, значит искажения результата неизбежны. Если у нас нет других данных о прогнозе, то нам придется использовать имеющиеся данные, основанные на неполном отслеживании судьбы больных. Правильно использовать эти данные можно, проведя несложный анализ на чувствительность к смещениям. Максимальную и минимальную границы, в которых лежит истинная частота исходов, можно получить, рассчитав вероятности по оптимистическому и пессимистическому сценарию. Итак, если из 100 больных потеряны 20, а среди отслеженных умерли 4, то летальность среди отслеженных составит 4 из 80, или 5%. В случае пессимистической оценки умирают все потерянные больные, и летальность составляет (4+20)/100, или 24%. В случае оптимистического сценария выбывшие из исследования больные живы и летальность составляет 4 из 100, или 4%. Точность нашей оценки зависит от точности самого исследования, в том числе от числа больных, отслеженных до конца исследования. Чем больше выбыло из него больных, тем больше диапазон, в котором возможна истинная оценка.

Объективны ли критерии оценки исхода? Объективность критерии оценки исхода является непременным условием понимания того, о чем идет речь. Следует выяснить, что и как оценивалось в качестве каждого исхода. Делать это надо так же строго, как в отношении критерия включения в исследование. Пожалуй, лишь смертельный исход (если он документирован) является очевидным, для всех остальных исходов требуются формулировка точных критерии, в том числе – критерии причины смерти. Одно дело, если она устанавливается в клинике, другое – если по весьма приблизительному свидетельству о смерти. К сожалению, исследователи зачастую вынуждены измерять не то, что нужно, а то, что легче измеряется.

Применялся ли слепой метод оценки исхода? Оценка исходов слепым методом необходима для того, чтобы результаты ее не зависели от других особенностей пациента и его лечения. Врач может более внимательно (“подозрительно”) относиться к оценке состояния пациента, если из его анамнеза ему известны какие-либо факторы риска развития болезни. В результате также возникает смешение оценки (систематическая ошибка, связанная с наличием подозрения¹). Рентгенолог (при интерпретации снимка) или патологоанатом (при патологоанатомическом вскрытии) могут неправильно интерпретировать полученные данные, зная анамнез, клиническую картину, а также прошлые события и прикизенный диагноз пациента. В результате также возникает систематическая ошибка².

Чтобы избежать ее, в некоторых центрах за рубежом при повседневных диагностических исследованиях применяют двухэтапную оценку материалов. Сначала специалист изучает материалы (ЭКГ, рентгенограмму, гистологический препарат) слепым методом. Лишь затем, при необходимости, он проводит оценку с учетом дополнительных данных. В исследовании естественного развития заболевания и прогноза тесты должны проводиться и оцениваться специалистами, не знающими, к какой группе наблюдения относится больной, каков его диагноз.

Учитывались ли посторонние влияния? Посторонние влияния неизбежны. При подборе больных в группы по стадии и форме болезни обычно отсутствует возможность одновременного подбора их по другим признакам (одинаковые пол, возраст, сопутствующие заболевания и т.д.). Поэтому исследователи обычно идут на компромисс: сначала больных подбирают по минимуму доступных признаков (например, по полу и возрасту), а затем из исследования исключают часть больных с резко отличающимися характеристиками (например, лица с иной, “юношеской” формой заболевания или страдающие определенными тяжелыми сопутствующими болезнями). Далее, при анализе данных, различия между пациентами по другим признакам (курение, употребление алкоголя) устраняются с помощью вычислительных методов. Проверить корректность применения последних по статье практически невозможно.

Если в исследовании не учтены посторонние влияния на течение болезни, это означает, что обнаруженные различия могут быть объ-

яснены, например, просто особенностями половой и возрастной структуры сравниваемых групп или их социальными характеристиками. Для того чтобы Вы могли эти особенности учесть, они должны быть, по крайней мере, приведены в отчете.

Какова точность оценки вероятности событий? Возможны различные варианты представления результатов исследования. Сегодня наиболее популярно использование доверительного интервала (ДИ). Если риск смерти у больных данной группы составляет 1,5 (при 95% ДИ от 1,1 до 2,5), то это означает, что наиболее правдоподобной оценкой риска является 1,5 (риск смерти повышен в 1,5 раза) и с 95% вероятностью можно утверждать, что действительный риск составляет более единицы, но менее 2,5.

5.4. Исследования этиологии и патогенеза болезни

Исследования этиологии и патогенеза — самые захватывающие. Именно в них отражается глубина понимания медицинской человека. Именно от них ожидают врачи, да и человечество в целом, наиболее важных изменений в лечении болезней и, значит, в судьбе каждого человека. Прогресс в этой области труден. Усилия, прилагаемые исследователями, велики. Сообщений по изучению этиологии и патогенеза заболеваний публикуется множество. Большинство таких исследований дают более или менее прямые предпосылки для того, чтобы изменить врачебную и общественную практику. Вследствие этого иногда обширные перспективы подменяют научную обоснованность вмешательств, и тогда сама медицина оказывается под прессом “различных мнений”, высказанных на страницах газет и по телевидению, требующих неотложного изменения всего вокруг в соответствии с новой идеей. В отличие от обычного врача должен уметь критически оценивать результаты исследования этиологии и патогенеза заболеваний.

Оценка надежности подхода к исследованию причинно-следственных отношений в развитии заболевания — ключевой этап оценки исследований данного типа (см. рис. 5.2). От этой оценки зависит отношение ко всем остальным деталям статьи. Если примененный авторами метод недоказан, то в случае, когда речь не идет о малоизученном заболевании или патологии, которая Вас особенно интересует, статью далее читать не следует.

¹ Suspicion bias (англ.).

² Expectation bias (англ.).