

## КАК ЧИТАТЬ МЕДИЦИНСКИЕ СТАТЬИ: ЧАСТЬ 4. ИССЛЕДОВАНИЯ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЙ

В. В. Власов

Медицинские исследования, посвященные изучению этиологии и патогенеза заболеваний, являются самыми захватывающими. 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 больного. Прогресс в этой области труден. Усилия, прилагаемые исследователями, и расходы колоссальны. Сообщения по изучению этиологии и патогенеза заболеваний публикуются множеством. Большинство таких исследований дают более или менее прямые предпосылки для изменения врачебной и общественной практики. Порой кажется, что достигнутое новое, революционное понимание проблемы и уже сегодня можно действовать иначе, чем вчера. Заманивающие перспективы подменяют научную обоснованность, и тогда сама медицина оказывается под прессом газет и телевидения, требующих неотложных изменений в соответствии с новой идеей. В отличие от обычного врача должен уметь критически оценивать исследования, посвященные этиологии и патогенезу заболеваний.

Ключевой этап оценки исследований такого типа — определение надежности подхода к исследованию причинно-следственных отношений в развитии заболевания. Самый надежный метод анализа биологических явлений — это метод контролируемого эксперимента. Он используется в медицине для оценки эффективности лечебных вмешательств. Однако в данном случае этот метод не может быть использован, поскольку врач не может применить предполагаемый этиологический агент, не может подвергать людей потенциально вредному воздействию. Подобный эксперимент допустим на животных, но перенос результатов таких опытов на человека не всегда возможен.

Единственный способ получения данных о генезе заболеваний у человека — эпидемиологические исследования. При оценке таких исследований необходимо обращать внимание на их достоверность, т. е. отсутствие смещения (систематической ошибки). Смещения в медицинских исследованиях многообразны, почти бесчисленны. Самые частые и самые опасные — смещения отбора больных для исследования (*selection bias*) [3]. Например, формируя контрольную группу при изучении рака, можно исключить из нее больных с гипертонической болезнью,

исходя из благих побуждений подбора однородной группы. В результате в опытной группе может обнаружиться «повышенная» частота употребления резерпина или другого лекарства и, как следствие, ложная связь рака с употреблением резерпина (это реальный, хорошо известный пример) [8].

Среди эпидемиологических исследований наиболее надежными, свободными от многих возможных ошибок являются проспективные исследования. Вместе с тем они чрезвычайно дороги и потому редко проводятся. Значительно чаще генез заболеваний изучают в исследованиях типа «случай—контроль» (ИСК). В таблице приведены основные требования, предъявляемые к исследованиям этиологии и патогенеза заболеваний.

*Метод отбора обследуемых* должен быть определен до начала сбора данных. Критерии включения в исследование и критерии исключения должны быть ясно сформулированы и быть неизменными в процессе исследования. Изменения критерии отбора после сбора данных ведут к искажениям результата. К еще большим искажениям результата приводит модификация критериев отбора больных по ходу исследования.

*Изучаемый причинный фактор*. Заранее должно быть определено, что рассматривается в качестве возможной причины болезни, и это должно быть сделано так, чтобы результат исследования можно было воспроизвести. Гипотеза о происхождении должна быть ясно сформулирована. Метод выявления причины должен быть ясно описан.

### Лабанка.

Методические стандарты исследования этиологии и патогенеза заболевания (по [7] с изменениями)

1. Заранее определенный метод отбора обследуемых
2. Четко определенный изучаемый причинный фактор
3. Неискаженный сбор данных
4. Отсутствие различий при сборе анамнеза в группах сравнения
5. Отсутствие излишних ограничений при формировании групп сравнения
6. Отсутствие различий в диагностическом обследовании групп сравнения
7. Отсутствие различий в догоспитальном ведении групп сравнения
8. Отсутствие различий в демографических характеристиках групп сравнения
9. Отсутствие различий в других факторах риска, помимо изучаемого, в группах сравнения

Адрес для корреспонденции:

Проф. В. В. Власов, Саратовский медицинский университет,  
410601 Саратов, а/я 1528

**Неискаженный сбор данных.** Собирающие информацию специалисты не должны знать в каких целях, с кем они беседуют или на кого делают выписки из истории болезни — на больного основной или контрольной группы. В противном случае возможно исказение данных в пользу изучаемой гипотезы за счет более настойчивого и детального опроса или предвзятой оценки истории болезни.

**Отсутствие различий при сборе анамнеза в группах сравнения** должно предотвратить не только ошибки интервьюера, но и ошибки больного. Для этого в целях исследования анамнез должен собираться формализованно, одинаковым образом у всех больных основной и контрольной группы. Конечно, полностью избежать различий практически невозможно. Например, мать здорового ребенка не вспомнит, сколько раз во время беременности ей проводилась рентгенография и какие лекарства она тогда принимала, так детально, как мать больного лейкозом.

**Отсутствие излишних ограничений при формировании групп сравнения.** Необоснованное исключение каких-либо больных может привести к образованию ложных различий и ассоциаций. Выше упоминался пример обнаружения ложной связи рака молочной железы с приемом резерпина, где эта связь появилась в результате исключения из контрольной группы больных с артериальной гипертонией, при лечении которой применяли резерпин.

**Отсутствие различий в диагностическом обследовании групп сравнения** необходимо для того, чтобы убедиться, что в контрольной группе действительно нет изучаемого заболевания. Это особенно важно в случае болезней и состояний, которые длительно остаются невыявленными (опухоли, туготкань, деформирующий спондилез и т.п.). Даже при выполнении одинаковых диагностических процедур смещение все равно может возникать, если обследующим известно, по поводу какого заболевания обследуются больные.

**Отсутствие различий в догоспитальном ведении групп сравнения** важно, поскольку в противном случае могут возникать различия в выявлении изучаемого заболевания и сопутствующих болезней. Например, личный состав ежегодно освидетельствуется врачебной комиссией, а при наличии хронических заболеваний обследуется в госпитале с интервалом в 1–2 года. Это, естественно, ведет к более частому выявлению разнообразных заболеваний и не позволяет сравнивать заболеваемость личного состава с заболеваемостью других специалистов, не проходящих таких обследований [2]. Если не принимать этого во внимание, то может возникнуть впечатление, что летчики — очень больные люди.

**Отсутствие различий в демографических характеристиках групп сравнения** предполагает схожесть возраста, происхождения и других признаков у всех участников исследования. Несмотря на существование методов статистической коррекции внешних, посторонних влияний, большие различия могут сопровождаться непропорциональными смещениями.

**Отсутствие различий в других факторах риска, помимо изучаемого, в группах сравнения.** Например, при изучении роли нового этиологического фактора в раз-

витии ишемической болезни сердца концентрация холестерина в крови и артериальное давление в сравниваемых группах должны быть близкими. В противном случае нельзя исключить, что различия между результатами в контрольной и основной группах будут связаны с этими факторами, побочными для исследования.

#### Оценка причинно-следственных отношений

Ни одно самое замечательное исследование не может быть единственным и окончательным доказательством истинной причины заболевания. Лишь совокупность разнообразных данных формирует представления о причинно-следственных отношениях. Но в эту совокупность должны включаться лишь весомые аргументы. Каждая статья является аргументом и в зависимости от особенностей излагаемого исследования ему придается свой вес.

Главное, что определяет весомость результатов исследования, — это его структура и адекватный статистический анализ.

Наиболее надежны проспективные исследования. В классическом примере наблюдение за курящими и некурящими людьми с высокой достоверностью показывает, что у курящих рак легких развивается чаще [6]. Но и такое исследование не исключает ошибок. Ведь любая изучаемая особенность людей (например, курение) не привносится исследователем случайно, как в контролируемом исследовании. Она может, в свою очередь, зависеть от других, неизвестных нам особенностей. Если курящие люди чаще заболевают раком легких, это не обязательно прямое следствие курения. Возможно, что и склонность к курению и высокая вероятность рака являются лишь проявлениями некоторых неизвестных нам особенностей [4].

Поскольку у врача обычно нет десятилетий и средств для того, чтобы ждать развития заболеваний у множества людей, до этого здоровых, проспективные исследования проводятся редко. Для редких болезней просто невозможно отследить достаточно большую группу людей (если болезнь развивается за 20 лет у 1 из 1000, то для выявления 10 случаев надо отследить 10 000 человек в течение 20 лет). Поэтому врачи проводят менее надежные ИСК. В таких исследованиях сравнивают, например, частоту курения у больных с раком легких и у больных с другими болезнями. Таким образом, ИСК являются компромиссом между потребностью в научных данных и возможностью организовать наиболее эффективное проспективное исследование.

В ИСК при сопоставлении здоровых и больных по анамнезу исследуют то, что практически возможно — связь болезни с прошлыми событиями, например, с курением. Но при упрощении исследования результат его становится менее надежным. Ведь в группе больных могут быть представлены не все больные с данной болезнью, а лишь те, у кого она протекает доброкачественно и длительно (поскольку лица со злокачественной формой болезни быстро умирают). Больные могут быть более внимательны к своему прошлому и лучше вспоминать возможные “вредные” воздействия в прошлом, что

также приводит к смещению результатов. Примеры возможных смещений в ИСК можно приводить долго.

Наименее надежными для выявления причинно-следственных отношений являются исследования отдельных случаев заболевания или описания групп больных. Обнаружив у больных какую-нибудь особенность, исследователь может предположить, что она значима для патогенеза, но это слабое доказательство. Конечно, в таких исследованиях тоже возможны очень важные находки. Известно, что выявление даже одного больного с редкой аномалией может привести (и приводит) к большим открытиям.

Один из вариантов исследований причин заболевания — изучение его распространенности в различных географических регионах и связи с особенностями этих регионов. Эти исследования иногда называют экологическими [10]. Такой подход обоснован, если: 1) региональные особенности проще определить из-за сложности или дороговизны определения этих особенностей у отдельных лиц; 2) нужно получить большее разнообразие изучаемой особенности, например, при международных сопоставлениях пищевых привычек; 3) точность общего измерения выглядит более высокой, чем индивидуально-го (например, при определении потребления алкоголя); 4) популяционные измерения представляют основной интерес (например, частота отказа от курения). Такие исследования могут приносить важные результаты, но они, как правило, не проливают истинного света на происхождение заболеваний. Особенно важно, что результаты таких исследований нельзя экстраполировать на различия между людьми. Для этого нужны специальные исследования самих различий между людьми.

Не следует забывать о возможности расхождения в оценке одной и той же ситуации эпидемиологом и врачом. Например, если заболеваемость у лиц, легкомысленно употребляющих какую-то нездоровую пищу, увеличивается до 25/1 000 000 по сравнению с 10/1 000 000 у избегающих такой пищи, то это выражается относительным риском 2,5. Величина может быть достоверной и даже впечатляющей — рост в 2,5 раза! Но для критически рассуждающего врача это несущественно — всего 15 дополнительных случаев заболевания на миллион или увеличение заболеваемости на 0,015/1000 [1]. Такая величина не может быть заметна в обычной практике и устранение такого фактора риска не может существенно повлиять на заболеваемость. Об этом нужно всегда помнить, рассматривая результаты больших эпидемиологических исследований. Высокая статистическая достоверность результатов не означает высокой значимости изученного фактора для практики [5].

При количественной оценке значимости выявленной взаимосвязи убедитесь, принимали ли авторы в расчет как клиническую, так и статистическую значимость результата? Если при статистической обработке результатов относительный риск (отношение шансов) оказался существенно меньше или больше 1, имеет ли это отличие важное клиническое значение? Если относительный риск ока-

зался близким к 1, достаточной ли была статистическая мощность исследования (т. е. велика ли вероятность пропустить реально существующую взаимосвязь)?

Очень важным является не упоминавшийся нами до сих пор критерий постоянства результатов в различных исследованиях. Если связь не вполне воспроизводима, то, видимо, существуют иные, более сильные влияния, чем изучаемая “причина”. Сопоставление таких противоречащих исследований должно быть нацелено не на подсчетывание “за” и “против”, а на выявление различий между исследованиями, которые могли бы объяснять различия их результатов.

Выявить временные соотношения “причины” и болезни относительно легко в проспективном исследовании, но в остальных случаях бывает трудно ответить на вопрос: что было раньше? Болезнь или изучаемая привычка? Конечно, “после” не означает “по причине”. Но “раньше” исключает “по причине”, если удается доказать такое временное соотношение.

Явная дозовая зависимость эффекта — важное доказательство истинности причинно-следственных отношений. Опыт показывает, что там, где есть истинные связи, подобная зависимость обязательно выявляется, хотя сначала она может быть не вполне ясной (как это было на ранних этапах исследования канцерогенных и тератогенных эффектов). Данный критерий не следует переоценивать. Например, лица, курящие мало и бросающие курить, отличаются от заядлых курильщиков не только меньшей дозой выкуриваемого табака, но и более высокими доходом и образованием, меньшим употреблением алкоголя и многими психологическими особенностями. Поэтому дозовая зависимость заболеваемости от курения может маскировать связь состояния здоровья с другими факторами.

Для того чтобы связь была доказательной, желательно, чтобы она была понятной, объяснимой эпидемиологически и биологически. Недостаточно выявить эпидемиологические различия в заболеваемости между регионами и сопоставить их с особенностями питания людей. Должно быть понятно происхождение этих особенностей и суть биологического механизма, обуславливающего связь. Конечно, нельзя исключить, что в каком-то новом исследовании будет обнаружена связь, механизм которой еще неизвестен. Но бывает это редко. Более убедительны исследования специфических связей типа «воздействие — болезнь». К ним, в частности, относятся исследования специфических метаболических расстройств. Но этот критерий нельзя применять к ситуациям, вызывающим широкий спектр последствий: к загрязнению окружающей среды, ионизирующему излучению, курению и многим другим.

Суждения о происхождении болезни “по аналогии” могут помогать лишь в самых неясных случаях и в самых начальных фазах исследования, когда прочие аргументы недостаточны, а данные неполны.

В заключение надо заметить, что контролируемый эксперимент на человеке в известных условиях

все же может быть реализован. Это эпидемиологическое вмешательство, ведущее к уменьшению интенсивности воздействия какого-либо фактора. Если при корректной организации эксперимента такое вмешательство приводит к снижению заболеваемости и данное снижение не может быть объяснено другими причинами, то подобное вмешательство обладает высокой доказательностью причинной связи заболевания с изучаемым фактором. Примером может служить продемонстрированная в Западно-Шотландском исследовании возможность первичной профилактики ишемической болезни сердца путем снижения уровня холестерина [9].

Применять вышеперечисленные критерии надо последовательно. Смело отбрасывайте статьи, не

обладающие достаточной доказательной силой. В ситуации неопределенности, когда Вам не удается найти убедительных исследований этиологии и патогенеза, исходите из того, что результаты Вашей работы лишь на первый взгляд зависят от окончательного понимания происхождения болезни. В медицине чаще, чем хотелось бы, действия врачей определяются профессиональной традицией, а не строго обоснованными теориями, но эта особенность медицины объясняется, в частности, недостаточными знаниями о болезнях человека. Врач должен осознавать эту особенность, не увлекаться любыми "последними новостями", а критически оценивать все новые публикации, используя предлагаемые стандарты качества информации.

## Литература

1. Власов В.В. Этические проблемы прогнозирования состояния здоровья: Использование факторов риска заболеваний. Тер арх 1994;65:10:82–6.
2. Власов В.В., Копанев В.И. Влияние летной работы на состояние здоровья в свете эпидемиологических данных. Авиакосмическая и экологическая медицина 1990;1:4–8.
3. Копанев В.И., Власов В.В. Факторы непреднамеренного отбора в эпидемиологических исследованиях. Сов здравохр 1989;12:22–6.
4. Burch P.R.J. The Surgeon General's "Epidemiologic criteria for causality": reply to Lilienfeld. J Chron Dis 1983;37:148–56.
5. Feinstein A.R. Meta-analysis: Statistical alchemy for the 21st century. J Clin Epidemiol 1995;48:71–9.
6. Fleiss J.L., Gross A.J. Meta-analysis in epidemiology, with special reference to studies of the association between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer: a critique. J Clin Epidemiol 1991;44:127–39.
7. Horwitz R.I., Feinstein A.R. Methodologic standards and contradicting results in case-control research. Am J Med 1979;66:556–64.
8. Horwitz R.I., Feinstein A.R. Exclusion bias and the false relationship of reserpine and breast cancer. Arch Int Med 1985;145:1873–5.
9. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333:1301–7.
10. Piantadosi S., Byar D.P., Green S.B. The ecological fallacy. Am J Epidemiol 1988;127:893–904.