

Н.И. Брико,
А.Ю. Бражников,
Е.В. Кирьянова,
А.Я. Миндлина,
Р.В. Полибин,
Н.В. Торчинский

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСНОВЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией
академика РАН,
профессора Н.И. Брико

Москва, 2019



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)

Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи (НП НАСКИ)

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСНОВЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Учебное пособие для врачей
под редакцией академика РАН, профессора Н.И. Брико

Москва 2019

УДК: 616-036.22+616-07

ББК: 51.9

К 493

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСНОВЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ

МЕДИЦИНЫ. Междисциплинарное учебное пособие для врачей / Под редакцией академика РАН, профессора Н.И. Брико. – Москва, 2019. – 288 с.

ISBN 978-5-906125-62-0

Авторский коллектив:

Н.И. Брико, А.Ю. Бражников, Е.В. Кирьянова, А.Я. Миндлина, Р.В. Полибин, Н.В. Торчинский

Рецензенты:

Фельдблюм И.В., д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Симонова Е.Г., д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

В междисциплинарном учебном пособии представлены обучающие материалы для врачей по программе дополнительного профессионального образования «Клиническая эпидемиология и основы доказательной медицины». Материалы могут использоваться при реализации очного, очно-заочного или дистанционного обучения. Учебное пособие структурировано в виде трех глав, соответствующих обучающим модулям. В каждой главе кратко изложен основной учебный материал, разделы и темы, подлежащие изучению на лекциях или семинарах, а также обучающие и контрольно-измерительные материалы (контрольные вопросы, тестовые задания и ситуационные задачи). В качестве приложения к пособию предлагаются презентации лекций, содержащих иллюстрации и современные дополнения к обучающим материалам.

ISBN 978-5-906125-62-0



9 785906 125620

© Брико Н.И., Бражников А.Ю., Кирьянова Е.В., Миндлина А.Я., Полибин Р.В., Торчинский Н.В., 2019

© Издательство «РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ», 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Учебный план цикла тематического усовершенствования «Клиническая эпидемиология и основы доказательной медицины»	7
Введение	9
ГЛАВА 1	10
Теоретические основы клинической эпидемиологии	
1.1. Парадигма современной эпидемиологии	10
1.2. Исторические аспекты клинической эпидемиологии и доказательной медицины	18
1.3. Место и роль клинической эпидемиологии в современной системе здравоохранения	23
ГЛАВА 2	27
Методические основы клинической эпидемиологии	
2.1. Показатели, используемые в эпидемиологических исследованиях	27
2.2. Графическое отображение результатов эпидемиологических исследований	44
2.3. Виды и особенности организации эпидемиологических исследований	50
2.4. Описательные эпидемиологические исследования	59
2.5. Наблюдательные аналитические эпидемиологические исследования	76
2.6. Эпидемиологические исследования по оценке эффективности и безопасности лекарственных средств	112
2.7. Эпидемиологические исследования по оценке валидности диагностических и скрининговых тестов	128
2.8. Поиск доказательной информации. Базы данных доказательной информации	151
2.9. Систематические обзоры и метаанализ	169
2.10. Принципы разработки и эпидемиологического обоснования клинических рекомендаций	196
ГЛАВА 3	209
Практические основы клинической эпидемиологии, основы доказательной медицины	
3.1. Профилактические программы в области здравоохранения	209
3.1.1. Основные профилактические программы в области инфекционных болезней	212

3.1.2.	Основные профилактические программы в области неинфекционных болезней	221
3.2.	Вакцинация – наиболее эффективное профилактическое мероприятие	239
3.2.1.	Общие положения и характеристика национального календаря прививок	239
3.2.2.	Вакцинация среди взрослого населения	247
3.2.3.	Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой	253
3.2.4.	Мониторинг побочного действия вакцин	259
3.2.5.	Мониторинг эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики	263
3.2.6.	Мониторинг экономической эффективности вакцинации	264
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		287

ПРЕДИСЛОВИЕ

Пособие «КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСНОВЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ» является первым в стране учебным изданием, предназначенным для профессионального обучения в системе непрерывного медицинского образования специалистов различного профиля (педиатры, терапевты, врачи семейной практики, инфекционисты, оториноларингологи, эпидемиологи, организаторы здравоохранения и др.) по данной проблеме.

Структура учебного пособия соответствует образовательной программе дополнительного профессионального образования, продолжительность освоения которой составляет 72 учебных часа. Особенностью данного издания является междисциплинарный характер изложения обучающего материала, который содержит современные данные об основных теоретических, методических и практических аспектах клинической эпидемиологии и доказательной медицины. Обобщение материалов собственных исследований, а также данных зарубежной и отечественной литературы позволили авторам представить современные сведения о различных аспектах клинической эпидемиологии и доказательной медицины не только в мире, но и в Российской Федерации. Используя современные информационные и методические материалы, авторы на конкретных клинических примерах представили наилучшую стратегию и способы применения основных положений доказательной медицины в клинической и профилактической медицине.

Данное учебное издание адаптировано для различных форм профессиональной подготовки специалистов в очном, очно-заочном или дистанционном обучении (табл. 1).

С целью наилучшего усвоения обучающие материалы структурированы в виде трех модулей, каждый из которых имеет конкретные учебные цели, а также перечень контрольных вопросов, тестов, заданий и ситуационных задач. Часть материалов предназначена для изучения на лекциях (семинарах) и сопровождается прилагаемыми тематическими презентациями. Другая часть изучается на очных семинарах или в процессе самостоятельной подготовки, а потому снабжена набором контрольно-измерительных материалов (тестовые задания и ситуационные задачи).

Разработчики учебной программы и авторы пособия – авторитетные специалисты в области эпидемиологии и доказательной медицины, а также непрерывного медицинского образования:

Брико Н.И. – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Бражников А.Ю. – кандидат мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Кирьянова Е.В. – кандидат мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Миндлина А.Я. – доктор мед. наук, профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Полибин Р.В. – кандидат мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет);

Торчинский Н.В. – кандидат мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Таблица 1. Учебный план цикла тематического усовершенствования
«Клиническая эпидемиология и основы доказательной медицины»

Продолжительность обучения: 72 учебных часа

Контингент обучающихся: врачи различных специальностей

Форма обучения: очно-заочная, дистанционная

№ п/п	Наименование элементов модуля	Количество учебных часов	Вид Занятия	Форма контроля знаний, умений и навыков
1.	<i>Теоретические основы клинической эпидемиологии</i>	9	<i>Проводится очно или дистанционно</i>	зачет
1.1.	Парадигма современной эпидемиологии	2	ПЗ*	
		1	СР**	
1.2.	Исторические аспекты клинической эпидемиологии и доказательной медицины	2	ПЗ	
		1	СР	
1.3.	Место и роль клинической эпидемиологии в современной системе здравоохранения	2	ПЗ	
		1	СР	
2.	<i>Методические основы клинической эпидемиологии</i>	41	<i>Проводится очно или дистанционно</i>	зачет
2.1.	Показатели, используемые в эпидемиологических исследованиях	2	ПЗ	
		2	СР	
2.2.	Виды и особенности организации эпидемиологических исследований	1	ПЗ	
		1	СР	
2.3.	Описательные эпидемиологические исследования	3	ПЗ	
		2	СР	
2.4.	Аналитические эпидемиологические исследования	3	ПЗ	
		2	СР	
2.5.	Эпидемиологические исследования по оценке безопасности и эффективности лекарственных средств	3	ПЗ	
		2	СР	

2.6.	Эпидемиологические исследования по оценке валидности диагностических и скрининговых тестов	2	ПЗ	
		2	СР	
2.7.	Поиск доказательной информации. Базы данных доказательной информации	2	ПЗ	
		2	СР	
2.8.	Систематические обзоры и метаанализ	3	ПЗ	
		4	СР	
2.9.	Принципы разработки и эпидемиологического обоснования клинических рекомендаций	2	ПЗ	
		3	СР	
3.	<i>Практические основы клинической эпидемиологии, основы доказательной медицины</i>	22	<i>Проводится заочно или дистанционно</i>	<i>зачет</i>
3.1.	Основные профилактические программы в области инфекционных болезней	2	ПЗ	
		1	СР	
3.2.	Основные профилактические программы в области неинфекционных болезней	2	ПЗ	
		1	СР	
3.3.	Вакцинация – наиболее эффективное профилактическое мероприятие	12	ПЗ	
		4	СР	
ИТОГО:		72		зачет

*ПЗ – практическое занятие.

**СР – самостоятельная работа.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое применение эпидемиологических исследований в клиниках в конце 90-х годов привело к формированию нового раздела эпидемиологии – клинической эпидемиологии, которая в свою очередь является основой доказательной или научно-обоснованной медицины. Клиническая эпидемиология – это раздел эпидемиологии, включающий в себя методологию получения в эпидемиологических исследованиях научно-обоснованной доказательной информации о закономерностях клинических проявлений болезни, методах диагностики, лечения и профилактики для принятия оптимального клинического решения в отношении конкретного пациента.

Задачей клинической эпидемиологии является разработка научных основ врачебной практики – клинических рекомендаций, свода правил для принятия оптимального клинического решения в отношении конкретного пациента.

В последнюю четверть века за рубежом разработка научно-доказательных клинических рекомендаций и профилактических программ по наиболее важным медицинским проблемам является мировой тенденцией развития медицины и здравоохранения. В России клиническая эпидемиология пока не получила должного развития. К сожалению, многие клинические рекомендации и профилактические программы до сих пор построены на чисто эмпирических данных и не имеют достаточной доказательной базы.

Развитие клинической эпидемиологии является необходимой предпосылкой для прогресса в медицинской науке и совершенствования практической деятельности. «Медицина должна быть доказательной» – этот лозунг призван стать не просто декларацией и уделом исследовательской деятельности, но и идеологией современной медицины, пронизывающей все ее сферы и уровни, от первичной до высокотехнологичной медицинской помощи. В полной мере это относится и к профилактической медицине.

В настоящее время необходима подготовка квалифицированных специалистов, обладающих компетентными профессиональными знаниями, умениями и навыками принятия управленческих решений по проведению лечебных и профилактических мероприятий с использованием принципов доказательной медицины и клинической эпидемиологии, что в свою очередь требует разработки учебно-методического сопровождения. За последние годы сотрудниками нашей кафедры разработаны и изданы примерная типовая программа и соответствующие учебные пособия по преподаванию клинической эпидемиологии и доказательной медицины, выдержавшие уже два издания. Расширение преподавания и исследований по клинической эпидемиологии в различных сферах медицинской науки и практики и повышение их качества – одна из задач ближайшего будущего.

Учебно-методический комплекс разработан на основе последних научных данных в области клинической эпидемиологии, а также опыта реализации профилактических программ в разных странах мира и России.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

1.1. ПАРАДИГМА СОВРЕМЕННОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Эпидемиологический подход к изучению болезней человека

В настоящее время эпидемиология рассматривается как фундаментальная медицинская наука, относящаяся к области профилактической медицины. Эпидемиология инфекционных и неинфекционных болезней представляет собой два раздела единой науки. Они идентичны по своей сути, имеют общий предмет изучения – заболеваемость (популяционный уровень организации патологии), единый научный метод (эпидемиологический) и общую цель – профилактику заболеваемости.

Ведущими специалистами в области профилактической медицины эпидемиологические исследования рассматриваются как основной инструмент системы здравоохранения, позволяющий выявлять и находить решения проблем здоровья современного общества, а эпидемиология справедливо считается основной профилактической дисциплиной современной медицины. Сегодня эпидемиология – это одна из наиболее бурно развивающихся наук, постоянно расширяющая свои границы. Знание эпидемиологии необходимо как для врачей-эпидемиологов, так и врачей-клиницистов. Достижение эффективности профилактики, диагностики и лечения болезней невозможно без адекватного эпидемиологического обоснования.

Эпидемиологические исследования лежат в основе доказательной медицины. Сегодня врачи-клиницисты должны в своей работе руководствоваться клиническими рекомендациями, которые разрабатываются на основе принципов клинической эпидемиологии.

Эпидемиология имеет богатую историю. Зародилась она в общественном опыте борьбы с эпидемиями еще в древние времена. «Повальные» болезни с глубочайшей древности представляли собой наиболее тяжелые бедствия человечества. Термином «эпидемия» изначально определяли заболеваемость, явно превышающую привычный уровень либо возникающую там, где ее раньше не было. В последующем этот термин стали применять для того, чтобы подчеркнуть инфекционную (заразную) природу повышенной заболеваемости. Однако до основополагающих открытий в области бактериологии в понятие «эпидемия» этого смысла не вкладывали, т. к. в то время вообще не существовало дифференциации болезней, и различные авторы применяли в случае массовых заболеваний обобщающие названия: чума, мор, поветрие, повальные болезни и т. п. По мере выделения и обозначения отдельных болезней к категории эпидемий стали относить повышенную заболеваемость с однородными клиническими проявлениями.

Уже в древности было ясно, что судить об эпидемиях только на основе знаний об отдельных заболеваниях – это значит «за деревьями не видеть леса». В связи с этим из-

начально в медицине параллельно с изучением болезней человека (клиника) формировалось изучение заболеваемости населения (эпидемиология). Практическим выходом клинического изучения болезней являлось их распознавание и лечение, а практическим выходом из эпидемиологического изучения заболеваемости было распознавание эпидемий и их профилактика.

Формирование эпидемиологии, как и других наук, являлось длительным процессом. Сформировавшийся эпидемиологический подход изучения патологии человека и эпидемиологические исследования способствовали объяснению природы массовых заболеваний и мер борьбы с ними и формированию эпидемиологии как отдельной дисциплины.

Этапы формирования эпидемиологии соответствовали уровням развития медицинской науки (табл. 2).

Эпидемиологические исследования имеют важное значение в установлении связей, которые носят опосредованное этиологическое значение. К примеру, в результате сопоставлений данных медицинской статистики с социальными и природными условиями устанавливаются связи между социально-экономическим положением и заболеваемостью, между температурой воздуха и заболеваемостью. Подобные наблюдения имеют большое научное значение, поскольку они позволяют выдвинуть гипотезу об этиологии, которая определяет направления последующих научных исследований. Такие сопоставления имеют и непосредственное прикладное значение, поскольку способствуют разработке эффективных мероприятий по профилактике заболеваний еще до выяснения этиологии.

Эпидемиологический подход, определяющий закономерности распределения заболеваний во времени, территориально и среди различных групп населения, позволяет сконцентрировать профилактические мероприятия в период времени, предшествующий подъему заболеваемости, на территории, где вероятность ее возникновения наиболее высока, и на группах населения, подверженных наибольшему риску заболевания.

Изначально предметом эпидемиологии считались любые массовые заболевания – эпидемии. В то же время из-за недостатка знаний судить о природе заболеваний было очень трудно. Но, конечно, подразумевались любые массовые заболевания, хотя в основном наблюдались эпидемии инфекционных болезней. Открытие возбудителей инфекционных болезней переориентировало эпидемиологию в нашей стране на изучение исключительно инфекционной патологии. Предметом эпидемиологии стал эпидемический процесс, т. е. предмет был ограничен только инфекционной патологией. В последующем наряду с этим в соответствии с естественным развитием науки стало формироваться представление о том, что предметом эпидемиологии могут быть любые патологические состояния, получившие распространение среди людей, независимо от их внутренней сущности.

Глобализация и интеграционные процессы в науке в последние годы определили качественно новый уровень развития эпидемиологии и расширение ее границ. Если говорить о современном понимании предмета и определении сущности эпидемиологии, то это наука, которая изучает причины возникновения и распространения любой патологии (заболеваемости), а также разрабатывает в соответствии с полученными данными необходимые адекватные мероприятия.

Таблица 2. Этапы развития эпидемиологии (по Белякову В.Д., 1995, с дополнениями)

Этап	Характеристика
<p>Добактериологический (от Гиппократ до середины XIX в.)</p>	<p><u>Популяционный уровень</u></p> <p>Концепция эпидемической конституции Гиппократ</p> <p>Миазматическая гипотеза Гиппократ и Сайденгема</p> <p>Контагиозная гипотеза, зародившаяся в древнем мире и развитая Фракасторо и Самойловичем</p> <p>Изучение эпидемий ряда неинфекционных заболеваний</p> <p>«Игра в цифры», исследования, характеризующие инфекционную и неинфекционную заболеваемость (количественная эпидемиология земской медицины)</p>
<p>Бактериологический (с середины XIX в. до 50-х гг. XX в.)</p>	<p><u>Очаговый уровень</u></p> <p>Формирование и развитие микробиологии, иммунологии, клиники инфекционных болезней</p> <p>Теоретическое обоснование эпидемиологии как науки об эпидемическом процессе.</p> <p>Д.К. Заболотный – основоположник советской эпидемиологии</p> <p>Открытие в 20–30-е гг. первых кафедр эпидемиологии в СССР (Заболотный Д.К., Громашевский Л.В., Соловьев М.Н.)</p> <p>Эпидемиологические школы Л.В. Громашевского, В.А. Башенина, Е.Н. Павловского</p> <p>Открытие кафедр эпидемиологии в медицинских институтах большинства стран мира и их специфика</p>
<p>Современный период</p>	<p><u>Популяционный уровень</u></p> <p>Дальнейшее развитие эпидемиологии инфекционных болезней</p> <p>Изучение и решение медицинских проблем на популяционном уровне</p> <p>Эпидемиология как «диагностическая дисциплина общественного здравоохранения»</p>

Эпидемиологический подход как минимум включает три обязательных составляющих:

1. изучение интенсивности изучаемых патологических состояний (заболеваемости);
2. выявление особенностей распределений показателей заболеваемости (проявлений заболеваемости) с учетом нозологической формы, времени, места возникновения заболеваний и индивидуальных характеристик заболевших;

3. выявление причин возникновения и распространения болезни главным образом путем сравнения выявленных проявлений заболеваемости в отдельных группах населения с набором и активностью (в этих группах) биологических, социальных и природно-климатических факторов, которые рассматриваются как причины возникновения и распространения изучаемой болезни.

С помощью эпидемиологических исследований можно дать количественную оценку относительного значения каждого фактора в возникновении той или иной болезни, а также оценить эффективность проводимых профилактических программ по устранению каждого из этих факторов. Кроме того, эпидемиологический подход наиболее эффективен в установлении причинно-следственных отношений возникновения массовых неинфекционных заболеваний и открывает возможности для поиска средств предупреждения и нейтрализации воздействия на здоровье населения негативных факторов внешней среды. В связи с этим эпидемиологическая информация используется для укрепления и охраны здоровья населения (как на индивидуальном, так и на коллективном уровне).

Основным предметом эпидемиологических исследований, а следовательно, и эпидемиологии, в отличие от других наук является патология, проявляющаяся на надорганизменном уровне (уровне общества, популяционном уровне), т. е. заболеваемость. При этом эпидемиология изучает заболеваемость населения любыми болезнями независимо от их происхождения, тем более что для многих болезней оно еще далеко не расширено.

Кроме заболеваемости к предметам эпидемиологии относятся явления, отражающие исходы болезни – смертность, летальность, инвалидизация, временная утрата трудоспособности и даже выздоровление. Все вместе они формируют предметную область эпидемиологии. В последнее время предметом эпидемиологических исследований все чаще становятся так называемые «состояния предболезни».

Эпидемиология, стремясь ответить на важнейший вопрос – почему возникают и распространяются болезни, «выбрала» в качестве основного предмета своей деятельности заболеваемость населения, а не его здоровье в целом. В самые последние годы помимо названных критериев для оценки здоровья населения привлекают частоту и характер предпатологических состояний. Донозологическая диагностика как метод исследования и оценки адаптации организма к негативному воздействию различных факторов среды должна стать основой прогнозирования здоровья населения на основе изучения иммунного, психического статуса, функционального состояния систем биохимической защиты, состояния сердечно-сосудистой, респираторной и пищеварительной систем и др. Для выявления людей с заболеваниями в такой ранней стадии, что они еще не обращались за медицинской помощью, предназначены скрининговые исследования.

Таким образом, аналогично клинической медицине, где до назначения полноценного лечения больному необходимо диагностировать болезнь с помощью клинических и инструментальных исследований, при изучении заболеваемости населения эпидемиологические исследования позволяют поставить эпидемиологический диагноз и наметить целенаправленный комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий. Распознавание болезни называют клинической диагностикой, соответственно, распознавание заболеваемости правомерно определить как эпидемиологическую диагностику. Эпидемиологическая деятельность преследует следующие цели:

- описать заболеваемость населения;
- объяснить заболеваемость, т. е. выявить причины возникновения и распространения отдельных болезней и групп болезней;
- составить прогноз заболеваемости населения на ближайшую и отдаленную перспективу;
- разработать концепцию (основные направления, профилактические программы и др.) борьбы с распространением отдельных болезней и их групп;
- оценить потенциальную и фактическую эффективность предлагаемых мер борьбы с распространением болезней.

Постепенно, на основании накапливающихся научных данных, стало очевидно, что популяционные эпидемиологические исследования могут служить определению причин возникновения и распространения различных, не только инфекционных, заболеваний. Более того, был собран фактический материал, который заставил пересмотреть роль эпидемиологии в системе медицинских наук. Как оказалось, наиболее убедительные доказательства причин возникновения и распространения патологии любой формы можно получить только на основании популяционных наблюдений и исследований. В ведущих научных клинических центрах страны созданы эпидемиологические отделы (в центрах сердечно-сосудистой патологии, онкологии, профилактической медицины и т. д.). Появилось понятие «клиническая эпидемиология» и вслед за тем «доказательная медицина». В этой последней составлена иерархия доказательств причины формирования и распространения патологии, эффективности профилактических или лечебных мероприятий, препаратов и т. д.

Современная структура эпидемиологии

Структура современной эпидемиологии существенно отличается от эпидемиологии XX века. Она включает в себя следующие основные разделы:

- ✓ **Общая эпидемиология с основами доказательной медицины:**
 - Эпидемиологический подход к изучению болезней человека.
 - Эпидемиологические исследования.
 - Управление и организация профилактической и противоэпидемической деятельностью.
- ✓ **Эпидемиология инфекционных болезней:**
 - Общая эпидемиология инфекционных болезней.
 - Частная эпидемиология инфекционных болезней.
 - Эпидемиология чрезвычайных ситуаций и военная эпидемиология.
 - Госпитальная эпидемиология.
- ✓ **Эпидемиология неинфекционных болезней.**
- ✓ **Клиническая эпидемиология.**

При этом в эпидемиологию инфекционных болезней входят такие разделы, как «вакцинология», «дезинфектология», «паразитология», которые в свою очередь являются отдельными дисциплинами и специальностями.

В последние годы возникла и интенсивно развивается «госпитальная эпидемиология» – эпидемиология заболеваний, обусловленных пребыванием пациента в больнице и вызванных не только патогенными, но и условно-патогенными микроорганизмами, госпитальными штаммами микроорганизмов, распространение ко-

торых принципиально отличается от распространения традиционных инфекций. Стратегической задачей здравоохранения является обеспечение качества медицинской помощи и создание безопасной больничной среды.

Нередко госпитальную эпидемиологию отождествляют с клинической эпидемиологией, на самом деле это далеко не так. Объекты их исследования существенно различаются. Цель клинической эпидемиологии – оптимизация лечебно-диагностического процесса и профилактики болезней на основе использования эпидемиологического метода исследования.

Эпидемиология инфекционных и неинфекционных болезней представляет собой два раздела единой науки – эпидемиологии, которые имеют общий предмет изучения – заболеваемость (популяционный уровень организации патологии), единый научный метод (эпидемиологический) и общую цель – профилактику заболеваемости. Различия при инфекционной и неинфекционной патологии касаются преимущественно природы патогенов (этиологии).

Вместе с тем эпидемиология инфекционных болезней и эпидемиология неинфекционных болезней находятся на разных ступенях развития. Сегодня актуален поиск общих закономерностей распространения неинфекционных болезней, т. е. создание теоретической основы этой дисциплины (раздела эпидемиологии). Существует необходимость расширения участия эпидемиологов в социально-гигиеническом мониторинге заболеваемости, а также создания специализированных групп, отделов при департаментах охраны здоровья населения либо в рамках санитарно-эпидемиологической службы.

Широкое применение эпидемиологических исследований в клинике на рубеже 80–90-х гг. XX века привело к формированию так называемой «клинической эпидемиологии», задачей которой первоначально явилась разработка методологических основ, принципов и методов проведения клинических исследований. В последующем границы клинической эпидемиологии значительно расширились и объектом ее исследований стал больной человек.

Современная структура эпидемиологической деятельности в Российской Федерации

Любая деятельность, в том числе эпидемиологическая, включает в себя научную и практическую составляющие. Достижение эпидемиологического благополучия населения зависит от деятельности разных организаций и учреждений. В связи с этим как проведение эпидемиологических исследований, так и проведение профилактических мероприятий являются задачей многих организаций и учреждений как научной, так и практической направленности.

Проведение научных эпидемиологических исследований является задачей научно-исследовательских учреждений. Рутинные эпидемиологические исследования проводят органы и организации практического здравоохранения. Однако как к проведению научных исследований могут привлекаться организации практического здравоохранения, так и в проведении рутинных исследований могут принимать участие научные учреждения.

Организационная структура эпидемиологической деятельности – это совокупность медицинских и немедицинских организаций и учреждений, объединенных в систему общей целью. Конечной целью этой структуры является профилактика болезней как инфекционных, так и неинфекционных.

Органы и учреждения, осуществляющие эпидемиологическую деятельность:

- органы Роспотребнадзора федерального и регионального уровня;
- ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии»;
- эпидемиологические отделы и отделы иммунопрофилактики Министерств и департаментов здравоохранения субъектов Федерации;
- центры по профилактике инфекционных заболеваний;
- центры иммунопрофилактики инфекционных заболеваний;
- центры по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями;
- центры медицинской профилактики;
- эпидемиологические отделы медицинских организаций;
- отделы проведения клинических испытаний в медицинских организациях;
- научно-исследовательские институты федерального и регионального подчинения эпидемиологического профиля;
- эпидемиологические отделы, специализирующиеся на изучении эпидемиологии неинфекционных болезней в научно-исследовательских институтах и специализированных центрах;
- государственные образовательные учреждения высшего и среднего профессионального образования регионального подчинения.

Центральное место занимает санитарно-эпидемиологическая служба (Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) и ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии»). Кроме этого в систему входят и другие учреждения здравоохранения, которые выполняют исполнительскую деятельность (проводят противоэпидемические мероприятия), т. е. медицинские организации (больницы, амбулаторно-поликлинические учреждения, диспансеры и т. д.). Медицинские организации принимают участие в проведении эпидемиологических исследований по оценке эффективности различных медицинских вмешательств. Кроме того, в своей повседневной деятельности врачи-клиницисты должны следовать принципам доказательной медицины, в основе которой лежат эпидемиологические исследования.

Кроме учреждений практического здравоохранения современная организационная структура эпидемиологической деятельности включает научные учреждения и учебные заведения.

Из немедицинских учреждений особое место занимают учреждения, от деятельности которых зависит эпидемиологическое благополучие населения, прежде всего, это учреждения, отвечающие за обеспечение населения доброкачественной питьевой водой, продуктами питания, очистку территории и т. д. В систему можно включить также детские образовательные учреждения и школы, детские и взрослые организованные коллективы с круглосуточным пребыванием, так как от правильной организации в них санитарно-гигиенического и противоэпидемического режимов, а также проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий зависит уровень заболеваемости как инфекционными, так и неинфекционными болезнями.

Кроме того, от уровня медицинской грамотности населения и соблюдения рекомендаций по профилактике болезней также в большой степени будет зависеть уровень заболеваемости как инфекционными, так и неинфекционными болезнями.

Контрольные вопросы

1. Дайте современное определение эпидемиологии.
2. Укажите этапы формирования эпидемиологии.
3. Укажите, что является предметом изучения эпидемиологии.
4. Укажите цели эпидемиологии.
5. Укажите составляющие эпидемиологического подхода.
6. Представьте современную структуру эпидемиологии.
7. Представьте современную организационную структуру эпидемиологической деятельности.

Литература

1. Брико Н.И. Парадигма современной эпидемиологии // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. № 6 (73). С. 4–10.
2. Брико Н.И. Теоретические и образовательные аспекты парадигмы современной эпидемиологии // Журнал инфектологии. 2013. № 4 (5).
3. Брико Н.И. [и др.]. Концепция преподавания клинической эпидемиологии в медицинских вузах // Сеченовский вестник. 2013. № 1 (11). С. 4–9.
4. Брико Н.И. Основные постулаты современной парадигмы эпидемиологии // Медицинский Альманах. № 4 (49). С. 17–22.
5. Брико Н.И., Полибин Р.В., Миндлина А.Я. Теоретические и методологические аспекты клинической эпидемиологии // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 5 (66). С. 8–11.
6. Власов В.В. Продвижение доказательной медицины в XXI веке // Доказательная гастроэнтерология. 2013. № 2. С. 70–71.
7. Guyatt G. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine // JAMA. 1992. № 17 (268). 2420 с.
8. Krickeberg K., Pham V.T., Pham T.M.H. Epidemiology: key to prevention / K. Krickeberg, V.T. Pham, T.M.H. Pham // New York: Springer. 2012. 255 с.
9. Windish D.M., Huot S.J., Green M.L. Medicine Residents' Understanding of the Biostatistics and Results in the Medical Literature // JAMA. 2007. № 9 (298). 1010 с.
10. Handbook of epidemiology под ред. W. Ahrens, I. Pigeot, Second edition // New York: Springer Reference. 2014. 5 с.

1.2. ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Первые исторические экспериментальные исследования

В Ветхом Завете приведена легенда о первом экспериментальном исследовании, проведенном Даниилом Иудейским в Древнем Вавилоне в 600 году до н. э., в котором им был организован 10-дневный эксперимент, где в двух группах сравнивались вегетарианская и традиционная диеты с целью доказательства другим людям преимущества определенного способа питания.

В период эпохи Возрождения остро стоит необходимость получения информации врачами об эффективности того или иного метода лечения, что нашло отражение в письме Петрарки Боккаччо: «... я слышал, как один известный врач говорил: «Я твердо уверен, что если взять сотню или тысячу людей одного возраста, одного темперамента, привычек и живущих в одинаковых условиях, и пораженных какой-либо болезнью, и половину из них подвергнуть лечению согласно предписаниям теперешних докторов, в другой половине не давать никаких лекарств, а положиться только на инстинкты Природы, то у меня нет никаких сомнений, какая половина больных выживет». В этом послании содержатся элементы клинического исследования: описание методов отбора пациентов и методов лечения в основной и контрольной группах и возможных результатов исследования.

Французский хирург Амбруаз Паре описал свои исследования сравнения лечения огнестрельных ран общепринятым методом (заливка ран кипящим маслом) и бальзамом из розового масла, скипидара и яичного желтка. Он также исследовал заживление ожогов, применяя обычный метод на одной стороне лица и луковый сок на другой.

Джеймс Линд, врач британского военного флота, в период службы хирургом на судне «Salisbury» неоднократно сталкивается с вспышками цинги. В период второй вспышки (1747 г.) он осуществил эксперимент по проверке эффективности существующих в то время способов лечения цинги. Во время плавания он отобрал 12 матросов, страдавших цингой, разделил их на 6 групп по 2 человека и давал в каждой группе следующее лечение на фоне одинаковой диеты: серная кислота, уксус, морская вода, сидр, микстура собственного изобретения из смеси мускатного ореха, чеснока и хрена, апельсины и лимоны. Для нас очевидно, что только два матроса из шестой группы, получавших цитрусовые фрукты, излечились от цинги, остальные методы не оказали никакого эффекта. Результаты этого исследования определили необходимость обязательного включения цитрусовых в рацион моряков.

При Николае I по заказу Министерства Внутренних Дел было проведено клиническое исследование гомеопатических методов лечения. Для этого в Санкт-Петербургском военном госпитале была организована палата, где больных лечили гомеопатическими средствами под руководством врача-гомеопата Германна, исследованием руководил профессор Гиглер. По замыслу Гиглера, результаты гомеопатического лечения должны были сравниваться с результатами обычного аллопатического лечения, проводимого в других палатах, а также с результатами еще одной, третьей группой больных, которых не подвергали ни гомеопатическому, ни обычному лечению в виде лекарств и кровопусканий. Пациенты этой группы получали только хорошее питание, отдых и ванны, а, чтобы пациенты не чувствовали себя «недолеченными», организаторы исследования прибегли к «невинному обману», заменив препарат на пилюли из какао и лактозы. Можно сказать, что это первое в мире проспективное исследование с применением плацебо.

Американский врач Остин Флинт в ходе экспериментального исследования применил плацебо для выявления эффективности применяемого лекарства. Плацебо, то есть лекарственная форма, не содержащая активных лекарственных веществ, широко применялось в то время врачами, особенно как обезболивающее. Флинт давал плацебо тринадцати больным с острой ревматической лихорадкой и регистрировал продолжительность выздоровления, число пораженных суставов и развитие осложнений. Затем он сравнил эти результаты с известными результатами применяемого тогда лечения и не обнаружил существенной разницы у двенадцати пациентов. То есть весь эффект от применявшегося тогда лечения был обусловлен психологическим эффектом плацебо.

На рубеже XIX–XX вв. рынок США был наводнен шарлатанскими средствами, агрессивно рекламируемыми и обещающими излечение от всех болезней. Например, «Исцеляющий бальзам Экмана», который «... обновляет желудок и почки, очищает кровь и излечивает от рака, диабета, желчных камней и сердечной недостаточности» или средство для младенцев с прорезывающимися зубами, представляющее собой спиртовую настойку опиума.

В 1912 году Конгресс США окончательно запрещает рекламу лекарств с недоказанными свойствами, которая обманывает потребителя. В то время было невозможно доказать отсутствие рекламируемых свойств, так как не было способов доказать их наличие. В связи с этим ряд судебных разбирательств привел к решениям в пользу производителей шарлатанских микстур. Стало ясно, что доказательства эффективности и безопасности лекарственных средств можно получить только в результате клинических исследований. Таким образом, это решение Конгресса США послужило стимулом к широкому применению клинических исследований для получения доказательств эффективности лекарств.

До изобретения стрептомицина в 30-х годах XX века для лечения туберкулеза широко применялись препараты золота, которые приводили к серьезным побочным эффектам, а польза от их применения подвергалась сомнению многими врачами. Чтобы решить этот вопрос, Джеймс Амберсон провел в 1931 году исследование, которое отличалось по своему дизайну от всех ранее проведенных исследований. Во-первых, он разделил всех участников исследования на 2 группы случайным образом, путем подбрасывания монеты. Одна группа получала инъекции препарата золота (Санокризин), а другая группа – инъекции физраствора в качестве плацебо. Во-вторых, он не стал говорить больным и персоналу, кто какие инъекции получает. Исследование показало полное отсутствие полезных эффектов Санокризина и, более того, наличие вреда от такого лечения в виде некроза печени и почек, положив таким образом конец применению препаратов золота при туберкулезе. Очень важно, что это было первое слепое рандомизированное клиническое исследование.

Начиная с 1944 года, в США стали применяться многоцентровые клинические исследования. Многоцентровые исследования – это исследования, проводимые одновременно в разных клиниках, но по одному протоколу. Многоцентровые исследования позволяют быстро набрать необходимое для исследования число пациентов. В одном таком исследовании может участвовать несколько сотен исследовательских центров из разных стран, которые изучают действие новых лекарственных средств у тысяч пациентов по одному протоколу. Результаты многоцентровых исследований обрабатываются в одном месте. Публикация результатов клинических исследований сейчас обязательна, независимо от того, какой результат получен, положительный или отрицательный.

Важным элементом организации любого клинического исследования является этический аспект. В период нацистской Германии, который можно назвать «доэтическая Эра», проводились исследования на узниках концлагерей:

- исследования влияния на организм пониженного давления, переохлаждения и морской воды;
- вакцина от сыпного тифа;
- эксперименты с сульфаниламидными препаратами;
- опыты с горчичным газом и фосгеном;
- медицинские эксперименты по стерилизации и другие.

Нюрнбергский процесс, созданный для осуждения преступлений нацистов, проводивших эксперименты над заключенными концлагерей, показал, что медицинская этика и Закон о правах человека неразрывно связаны. Главное наследие Нюрнберга – создание международного закона – Нюрнбергского Кодекса, принятого в 1947 году и обозначившего обязательные требования для защиты интересов пациентов – участников клинических исследований, в том числе:

- добровольное согласие на участие в исследовании;
- право участника исследования на получение полной информации о сути исследования, его целях и возможных рисках;
- право участника исследования на прекращение своего участия (выход из исследования) в любое время;
- необходимость обоснования проведения исследования ожидаемой пользой от внедрения изучаемого метода;
- необходимость обоснования риска от участия в исследовании социальной важностью изучаемой проблемы.

Следует отметить, что еще в 1833 году американский врач Уильям Бомонт (William Beaumont) высказывал свою позицию о необходимости добровольного согласия людей на участие в исследованиях.

Всеобщая декларация прав человека, рекомендованная для всех стран-членов ООН – документ, принятый на третьей сессии Генеральной Ассамблеи ООН в 1948 году, состоит из 30 статей и является частью Международного билля о правах человека, определяя базовые права человека. Декларация имеет только статус рекомендации, однако на ее основе были приняты 2 обязательных международных пакта-договора: «О гражданских и политических правах» и «Об экономических, социальных и культурных правах».

Этапы разработки требований к проведению экспериментальных исследований

На сегодняшний день этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования определяются Хельсинкской декларацией всемирной медицинской ассоциации. Первая ее редакция была принята 18-й Всемирной медицинской ассамблеей в июне 1964 года в Хельсинки, после чего претерпела девять пересмотров, последний из которых имел место в 2013 году.

Первый нормативный документ, регламентирующий проведение клинических исследований – «Правила надлежащей клинической практики», был подготовлен ВОЗ в 1991–1993 гг. С этой целью было проведено несколько совещаний, в которых участвовали сотрудники органов нормативного контроля лекарств, представители фармацевтической промышленности и ученые-медики из Бельгии, Бразилии, Дании, Замбии, Индонезии, Китая, России, США, Швеции и Японии. Выработанный в ходе совещаний проект Правил рассылался на согласование органам государственного управления, научным учреждениям и производителям лекарств во многих странах мира. Окончательный вариант документа был утвержден в 1993 году на шестом заседании Комитета экспертов ВОЗ по использованию основных лекарств и опубликован в каче-

стве приложения к докладу Комитета в 1995 году. Как и другие официально опубликованные материалы экспертных комитетов, доклад с приложениями прошел процедуру рассмотрения на заседании Исполкома и был одобрен этим руководящим органом ВОЗ. Таким образом, документ ВОЗ отражал глобальный консенсус министерств здравоохранения более 190 стран-членов Организации.

В 1993 году CIOMS (Международный Совет Медицинских Научных Обществ) разработал Международные методические документы, направленные на внедрение принципов Хельсинской декларации в различных странах с учетом местных особенностей культуры, социально-экономических условий, традиций, законов и правил.

Международная конференция по гармонизации требований к лекарствам (ICH) также разрабатывала свои рекомендации по GCP (Надлежащей клинической практике) в период с 1992 по 1996 гг. К их подготовке привлекались многие эксперты, участвовавшие в разработке документа ВОЗ. В итоге, оба документа были согласованы друг с другом в части принципов, хотя между ними имеются определенные различия. Правила ICH являются результатом процесса гармонизации, в котором участвовали контрольно-разрешительные органы и инновационная фармацевтическая промышленность Евросоюза, США и Японии (отсюда одно из названий конференции – «Трехсторонняя инициатива»).

Советские, а позже Российские фармакологи и клиницисты длительное время отвергали принципы Хельсинской декларации и основанные на них Правила GCP.

В 1996 году, после утверждения окончательного варианта трехсторонних Правил GCP, представители крупнейших фармацевтических корпораций обратились в Минздрав России с предложением принять эти Правила в качестве национального стандарта. Так в 1997 году в России были приняты «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации». Однако на титульном листе был приведен дословный перевод текста ICH GCP с прямым указанием на то, что этот документ распространяется на страны ЕС, Японию и США. Год спустя текст документа был отредактирован и оформлен в виде ГОСТ 42–511–99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации».

В 2005 году разработан и принят ГОСТ Р 52379-2005 «Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 № 232-ст), а в 2014 году ГОСТ Р 56044-2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 11.06.2014 № 568-ст).

Следует отметить, что в принятом в 1998 году Федеральном законе «О лекарственных средствах», а позже в 2010 году в Федеральном законе 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» также нашли отражение многие принципы Хельсинской декларации и, соответственно, правил GCP.

Контрольные вопросы:

1. Приведите пример первых экспериментальных исследований с участием людей.
2. Укажите предпосылки для зарождения клинической эпидемиологии.
3. Укажите основные постулаты Нюрнбергского Кодекса, обозначившего обязательные требования для защиты интересов пациентов–участников клинических исследований.
4. Какой документ определяет этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей на сегодняшний день?
5. Укажите этапы разработки Правил надлежащей клинической практики.

6. Укажите нормативно-правовые документы, регламентирующие проведение клинических испытаний в Российской Федерации.

Литература

1. Власов В.В. Биомедицинская этика в России: почему уроки Нюрнберга не пошли нам впрок // Отечественные записки. 2006. № 1 (28).
2. Власов В.В. Правила должной клинической практики против Хельсинской декларации // Казанский медицинский журнал. 2011. № 5 (92). 748–752 с.
3. Amberson J., McMahon B., Pinner M. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis // American Review of Tuberculosis. 1931. № 24. 401–435 с.
4. Brandt A.M. Racism and research: the case of the Tuskegee Syphilis Study // The Hastings Center Report. 1978. № 6 (8). 21–29 с.
5. Department of Health, Education and Welfare, National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research // The Journal of the American College of Dentists. 2014. № 3 (81). 4–13 с.
6. Goodyear M.D.E., Krleza-Jeric K., Lemmens T. The Declaration of Helsinki // BMJ: British Medical Journal. 2007. № 7621 (335). 624–625 с.
7. Hill A. Principles of medical statistics. I. The aim of the statistical method; and General summary and conclusions // Lancet. 1937. № 1. 41–43 с.
8. Shaughnessy A.F. Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine // BMJ: British Medical Journal. 2007. № 7623 (335). 777 с.
9. Vastag B. Vastag BHelsinki discord? A Controversial Declaration. JAMA 284: 2983–2985 // JAMA: the journal of the American Medical Association. 2001. (284). 2983–2985 с.
10. Yoshioka A. Use of randomisation in the Medical Research Council's clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s // BMJ: British Medical Journal. 1998. № 7167 (317). 1220–1223 с.
11. The Controlled Therapeutic Trial // British Medical Journal. 1948. № 4582 (2). 791–792 с.
12. Trials of War Criminals Before the Nuremberg Military Tribunals Under Control Council Law Washington, DC: US Government Printing Office, 1949.

1.3. МЕСТО И РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Этапы формирования клинической эпидемиологии

Временем зарождения клинической эпидемиологии считаются 80–90-е годы XX века, хотя попытки использования эпидемиологических методов в клинической практике осуществлялись еще в прошлые века. Наибольшую известность получили работы группы канадских ученых: D. Sackett, B. Haynes, G. Guyatt и P. Tugwell из Университета Мак Мастера в Онтарио, впервые попытавшихся рассмотреть врачебное искусство с точки зрения строгих научных принципов. Работы Сакетта с коллегами были признаны фундаментальным прорывом в построении крепкой научной базы клинической медицины. В формировании клинической эпидемиологии методы эпидемиологии и клиники переплетаются, порождая рациональные решения, создавая возможность прогресса в области здравоохранения. Эти работы, как и работы других клинических эпидемиологов, таких как Роберт и Сюзанна Флетчер, начали реально в целом ряде случаев помогать принимать оптимальные решения и положили начало формированию доказательной медицины (научно обоснованной медицинской практики). Доказательная медицина предусматривает добросовестное, объяснимое и основанное на здравом смысле использование наилучших современных достижений для лечения каждого пациента.

В последнюю четверть прошлого века за рубежом разработка научно-доказательных клинических рекомендаций по наиболее важным медицинским проблемам является мировой тенденцией развития медицины и здравоохранения. В 90-е годы принцип подготовки клинических рекомендаций претерпел существенные изменения: от метода экспертных оценок и консенсуса к современным методам отбора и критической оценки научных фактов. Обычно инициаторами клинических рекомендаций выступают профессиональные врачебные ассоциации или правительственные организации, образующие экспертные группы, в задачу которых входят изучение всей доступной литературы по определенному вопросу, ее критическая оценка с применением соответствующих современных принципов и формулирование четких рекомендаций. Будучи внедренными в практику, хорошо составленные клинические рекомендации обеспечивают, помимо прочего, колоссальный экономический эффект, о чем свидетельствуют, например, отчеты американского Агентства по политике в области здравоохранения и научных исследований (AHCPR).

Теоретические, методологические и практические аспекты клинической эпидемиологии

Клиническая эпидемиология, как и любой другой раздел эпидемиологии, имеет теоретические, методологические и практические аспекты освоения.

Дискуссия по поводу правомерности использования термина «клиническая эпидемиология» продолжается в среде эпидемиологов достаточно давно. Некоторые авторы полагают, что существует противоречие в самом словосочетании «клиническая эпидемиология», так как предметом изучения эпидемиологии является заболеваемость инфекционными и неинфекционными болезнями (популяционный уровень организации жизни), а клиническая эпидемиология подразумевает принятие клинического решения в отношении конкретного больного (организменный уровень). Тем не менее, термин «клиническая эпидемиология», несмотря на некоторую противоречивость, прочно вошел в теорию медицинской науки и практику здравоохранения, а развитие этого направления является велением времени.

Формирование клинической эпидемиологии связано с потребностью расширения научной базы медицинской практики, желанием дать эпидемиологическое обоснование принятию клинических решений в области диагностики, лечения и профилактики в отношении конкретного больного, основываясь на данных популяционных исследований. Этот подход используется во всех разделах эпидемиологии при разработке профилактических программ на популяционном уровне. Однако популяция людей дискретна и состоит из индивидуумов с различными фенотипическими особенностями, и профилактические мероприятия проводятся в отношении конкретного человека. Сегодня все больше говорят о так называемой «персонализированной медицине», когда для каждого пациента подбирают свои препараты с учетом молекулярно-генетических, биохимических и иммунологических особенностей организма.

Можно сказать, что **клиническая эпидемиология** – это раздел эпидемиологии, включающий в себя методологию получения в эпидемиологических исследованиях научно-обоснованной доказательной информации о закономерностях клинических проявлений болезни, методах диагностики, лечения и профилактики, для принятия оптимального клинического решения в отношении конкретного пациента. Так появился раздел медицины, который базируется на достижениях клинической эпидемиологии и получил название «evidence-based medicine», в буквальном переводе – «медицина, основанная на фактах», либо, что более точно отражает значение термина, «научно обоснованная медицинская практика», или **«научно-доказательная медицина»**. Главный принцип доказательной медицины – каждое клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах. Любое медицинское вмешательство сопряжено с риском возникновения нежелательных (побочных) явлений. Целью доказательной медицины также является ограничение или предупреждение масштабов риска как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях. При этом она направлена на оптимизацию качества оказания медицинской помощи не только с точки зрения ее безопасности, но и эффективности, стоимости и др. значимых факторов. Практика доказательной медицины подразумевает объединение индивидуального профессионализма врача с научно-обоснованной доказательной информацией, полученной с использованием принципов и методов клинической эпидемиологии. Научно обоснованная (доказательная) медицина делает основной упор не на интуицию, а на беспристрастную, объективную оценку научного факта.

Задачей клинической эпидемиологии прежде всего является разработка эпидемиологически обоснованных клинических рекомендаций и стандартов диагностики, развития, прогноза течения болезни, методов лечения и профилактики. Данные, получаемые в эпидемиологических исследованиях, применимы также для эпидемиологического обоснования профилактических программ в отношении инфекционных и неинфекционных болезней.

Клиническая эпидемиология позволяет дать научное обоснование при ответе на следующие практические вопросы:

- в области диагностики:
 - Являются ли выявленные симптомы проявлением данной болезни?
 - В каких границах результат лабораторного исследования является значимым?
 - Какие методы диагностики являются наиболее валидными для постановки диагноза?
 - Является ли данная программа скрининга оптимальной для ранней диагностики?
- в области лечения и профилактики:
 - Какой метод лечения или профилактики является наиболее безопасным и эффективным для данного больного?

Методическую основу клинической эпидемиологии составляют эпидемиологические исследования (случай-контроль, когортные исследования, рандомизированные контролируемые исследования и др.), являясь важным источником получения обоснованных доказательств, необходимых для практической деятельности. Чем тщательнее организовано исследование, тем выше вероятность, что его результаты обусловлены реально существующей связью между явлениями, а не артефактом и не случайным стечением обстоятельств, и тем меньше вероятность возникновения случайных и систематических ошибок.

На сегодняшний день врачи всех специальностей должны знать: базы данных, содержащие результаты различных эпидемиологических исследований, и уметь ими пользоваться; систему доказательств для принятия обоснованных решений по проведению лечебных и профилактических мероприятий; современные профилактические программы в области инфекционной и неинфекционной патологии; возможности применения клинической эпидемиологии в практической деятельности; принципы разработки клинических рекомендаций и профилактических программ; методологию разработки и обоснование различных профилактических программ в отношении инфекционных и неинфекционных болезней; область применения клинической эпидемиологии с целью организации системы выявления и учета, профилактики и лечения различных инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Независимо от профиля работы врачи должны уметь: находить результаты различных эпидемиологических исследований в базах данных доказательной информации; оценивать степень достоверности различных эпидемиологических исследований; применять результаты поиска и отбора доказательной информации для разработки эпидемиологически обоснованных клинических рекомендаций и стандартов диагностики, методов лечения и профилактики и владеть алгоритмом разработки эпидемиологически обоснованных клинических рекомендаций и стандартов диагностики, развития прогноза течения болезни, методов лечения и профилактики.

Таким образом, клиническая эпидемиология является разделом эпидемиологии, который позволяет разрабатывать подходы к диагностике, лечению и профилактике, основанные на доказательствах, и подбирать соответствующий алгоритм действий для каждого конкретного клинического случая. Развитие клинической эпидемиологии является необходимой предпосылкой для прогресса в медицинской науке и совершенствования практической деятельности. Многие ведущие медицинские университеты ввели клиническую эпидемиологию в обязательный курс в качестве одной из фундаментальных дисциплин.

Контрольные вопросы.

1. Дайте определение клинической эпидемиологии.
2. Укажите цели и задачи клинической эпидемиологии.
3. Укажите принципы доказательной медицины.
4. Укажите, чем определяются теоретические основы клинической эпидемиологии.
5. Укажите, чем определяются методологические основы клинической эпидемиологии.
6. Укажите, в чем заключается практическая значимость клинической эпидемиологии.

Литература

1. Брико Н.И., Покровский В.И. Эпидемиологические исследования, клиническая эпидемиология и доказательная медицина // Медицинский Альманах. 2008. (5). С. 15–19.
2. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 240 с.

3. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер, М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
4. Dawes M. [и др.]. Sicily statement on evidence-based practice // BMC Medical Education. 2005. № 1 (5).
5. Eddy D.M. Evidence-Based Medicine: A Unified Approach // Health Affairs. 2005. № 1 (24). 9–17 с.
6. Guyatt G. Evidence-based medicine // ACP J Club. 1991. (114). А–16 с.
7. Guyatt G.H. Users' Guides to the Medical Literature // JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1993. № 17 (270). 2096 с.
8. Howick J. The philosophy of evidence-based medicine / J. Howick, Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, BMJ Books. 2011. 229 с.
9. Hunt D.L. [и др.]. Users' Guides to the Medical Literature: XXI. Using Electronic Health Information Resources in Evidence-Based Practice // JAMA. 2000. № 14 (283). 1875–1879 с.
10. Kamath S., Guyatt G. Importance of evidence-based medicine on research and practice // Indian Journal of Anaesthesia. 2016. № 9 (60). 622–625 с.
11. Murad M.H. [и др.]. New evidence pyramid // Evidence Based Medicine. 2016. № 4 (21). 125–127 с.
12. Pillai R.K. Clinical epidemiology: Let us join hands to make it more popular // Clinical Epidemiology and Global Health. 2015. № 1 (3). 1–2 с.
13. Straus S.E., McAlister F.A. Evidence-based medicine: a commentary on common criticisms. 5 с.
14. Общая эпидемиология с основами доказательное медицины: руководство к практическим занятиям: учеб. пособие под ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 496 с.
15. Clinical epidemiology: practice and methods под ред. P.S. Parfrey, B. Barrett, Second edition, New York: Humana Press, 2015. 533 с.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

2.1. ПОКАЗАТЕЛИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

2.1.1. Статистические показатели, используемые для измерения заболеваемости населения

Особенностью заболеваемости и родственных ей явлений как предмета изучения является то, что они, как правило, не воспринимаются нашими органами чувств и плохо описываются качественными признаками. Для полноценного исследования заболеваемости ее надо описать количественно, то есть представить информацию о ней в виде чисел. Поэтому изучению заболеваемости всегда предшествует выявление и регистрация отдельных случаев болезни. В результате накапливается информация о числе заболевших за определенный период и общем количестве больных и появляется возможность «измерить» заболеваемость, отобразить ее уровень в виде статистических показателей.

Конечно, необходимо помнить, что число выявленных случаев заболевания почти всегда меньше (иногда значительно) объективно существующего количества больных с изучаемой болезнью. Это несоответствие принято обозначать термином «феномен айсберга». Истинный уровень заболеваемости связан с влиянием объективных факторов: причин, определяющих риск возникновения и распространения болезни. В то же время выявленная (измеренная) часть больных людей зависит от качества диагностики и учета больных. Поэтому, выявив различия показателей заболеваемости в двух группах, не следует делать однозначный вывод о том, что в этих результатах виноваты только причины, определяющие риск возникновения и распространения болезни. Возможно, что наблюдаемые различия связаны с особенностями выявления, диагностики и учета больных в этих группах.

Показатели заболеваемости выражаются в абсолютных или относительных величинах.

Абсолютные величины – это количество случаев заболеваний, вновь выявленных или существующих на данный момент (период) среди всего населения или отдельной группы лиц на определенной территории. Как указывалось в предыдущем разделе, речь может идти не только о случаях заболевания в узком смысле этого слова, а о любых состояниях, имеющих отношение к здоровью человека. В современной эпидемиологии, особенно при ее приложении к решению клинических задач, для обозначения таких состояний используется обобщающий термин «исход».

Относительные величины – это интенсивные и экстенсивные показатели. Их рассчитывают путем деления (отношения) количества случаев (числитель) на другую величину (знаменатель), то есть основание (базис) показателя.

Принципиальных отличий в применении статистических показателей для изучения разных «исходов» нет. В данном разделе расчет, использование и особенности интерпретации статистических показателей рассматриваются на примере такого «исхода», как болезнь.

Интенсивные показатели

Сравнение абсолютных величин, как правило, не позволяет сделать верные выводы о риске (вероятности) возникновения какой-либо болезни. Это связано с тем, что количество заболевших определяется не только уровнем риска, но и численностью населения, среди которого выявлены эти больные. Интенсивные показатели позволяют исключить влияние численности населения на выводы о риске возникновения данной болезни в конкретной группе населения.

В общем виде интенсивные показатели могут быть представлены как отношение:

$$\frac{\text{ЯВЛЕНИЕ}}{\text{СРЕДА}}$$

Таким образом, они показывают, как часто явление встречается в среде, порождающей его. В нашем случае:

«явление» – это абсолютное число заболевших (больных);

«среда» – численность населения.

При этом «средой» не обязательно должны быть здоровые люди. В клинических исследованиях изучаемой группой населения («средой») могут быть пациенты, уже имеющие заболевание. В этом случае «явление» – это абсолютное число пациентов, у которых наступил изучаемый в данном исследовании исход.

Общая формула расчета интенсивного показателя:

$$I = \frac{A}{N} \times R$$

где I – одна из разновидностей интенсивных показателей;

A (или Абс.) – абсолютное число случаев какой-либо болезни в определенной группе населения за данный отрезок времени на данной территории;

N – численность той же группы населения;

R – размерность показателя, которая может выражаться любым числом 10n: в частях единицы (величина показателя всегда находится в диапазоне от 0 до 1);

- на 100 человек, %;
- на 1000 человек, ‰;
- на 10000 человек, ‰‰;
- на 100000 человек, ‰‰‰.

Размерность может быть любой. Например, показатель 1532,1‰‰‰ при переводе в другие размерности будет выглядеть как 153,2‰‰, или 15,2‰, или 1,5%.

Выбор размерности определяется величиной показателя. Наиболее наглядной является такая размерность, при которой целая часть показателя составляет единицы или десятки. Так, в приведенном выше примере показатель гораздо легче воспринимается в процентах (1,5 случая на 100 человек), чем в просантимилле (1532,1 случая на 100000 человек). Также трудно воспринимаются показатели, если они выражаются числом менее 1. Например, показатель 0,02%, то есть 0,02 случая на 100 человек. Лучше выразить его в процентицилле – 2,0‰‰ (2 случая на 10000) или в показателях большей размерности.

В эпидемиологических исследованиях чаще всего используют следующие интенсивные показатели:

- инцидентность;
- превалентность моментная и превалентность периода;

Эпидемиологический смысл интенсивных показателей заключается в том, что они отражают частоту случаев вновь выявленных или всех случаев данной болезни в какой-либо группе населения (группе риска) за данный период (момент) времени на данной территории. Их величина показывает вероятность того, что представитель данной группы населения заболел или уже болен данной болезнью.

В настоящее время эту вероятность в эпидемиологии принято обозначать как «риск». Само по себе слово «риск» используется, когда речь идет о возможности (вероятности) наступления какого-либо неблагоприятного события. А в медицине таким неблагоприятным событием является болезнь. Таким образом, интенсивные показатели позволяют измерить средний для каждого жителя риск заболеть или быть больным в той же группе за то же время на той же территории.

Показатель инцидентности

Термин «показатель инцидентности» происходит от английского «incidence rate» (incident – случай, событие). В отечественной литературе показатель инцидентности традиционно называют показателем заболеваемости.

В данном случае «явление» – это новые случаи болезни в течение изучаемого периода, «среда» – группа населения, среди которого возникли случаи заболевания. Формула расчета:

$$I = \frac{A}{N} \times R$$

где А – число новых случаев болезни (число заболевших), выявленных в определенной группе населения (группе риска) за данный период времени на данной территории. Таким образом, в числителе не должны оказаться случаи той же болезни в той же группе на той же территории, но выявленные ранее;

N – численность той же группы населения (группы риска), в которой было выявлено «А» больных. Как правило, учитывается численность населения в начале или в середине одного и того же периода. Период может иметь разную продолжительность и выражаться в днях, неделях, месяцах и годах;

R – размерность.

Показатель инцидентности отражает:

- частоту вновь выявленных случаев данной болезни в какой-либо группе населения (группе риска) за данный период (момент) времени на данной территории;
- средний риск (вероятность) заболеть данной болезнью в той же группе за то же время на той же территории.

Пример. В 2015 г. среди всего населения г. Москвы было зарегистрировано 44 189 впервые выявленных случаев злокачественных новообразований. В начале 2015 г. численность населения Москвы составляла 12 197 000 человек. Показатель инцидентности (заболеваемости) всего населения г. Москвы в 2015 г. составил:

$$I = \frac{44189}{12197000} \times 100000 = 362,3^{0/0000}$$

Таким образом, частота выявления новых случаев злокачественных новообразований у жителей Москвы в 2015 г. составила 362,3 случая на 100 000 населения, или, иными словами, риск возникновения злокачественного новообразования у жителя Москвы в 2015 г. составлял 362,3^{0/0000}. В данном случае риск удобнее выразить на 1000 человек – 3,6^{0/00}.

Показатели превалентности

Термин «показатель превалентности» происходит от английского «prevalence rate» (prevalent – распространенный). Переводится и как показатель распространенности, и как показатель болезненности, и как показатель пораженности. Следует также учитывать, что термин «пораженность» в отечественной литературе применяется для обозначения показателя, аналогичного английскому «attack rate», отражающего кумулятивную (накопленную) инцидентность в группе лиц в период эпидемии. Чтобы облегчить прочтение и понимание эпидемиологических данных, предпочтительней показателем «prevalence rate» именовать показателем превалентности. Вместе с тем, учитывая, что «prevalence» переводится как «распространенность», допустим и термин «показатель распространенности». Распространенный значит часто встречающийся, отсюда термин «распространенность» в эпидемиологическом смысле означает оценку встречаемости среди населения данной болезни в определенное время. При этом измерение распространенности предусматривает учет всех зарегистрированных случаев болезни независимо от даты их возникновения, выздоровления или смерти.

Необходимость измерения заболеваемости с помощью этого показателя определяется желанием оценить встречаемость (распространенность) данной болезни среди определенного населения в данный момент времени (чаще всего день) или за более продолжительный период (неделя, месяц, год).

Показатель превалентности на момент времени называют показателем превалентности момента (PRM), а за определенный период времени – показателем превалентности периода, или PRP. Различия между двумя разновидностями показателя превалентности показаны на рис 1.

При расчете показателя превалентности:

«явление» – это все случаи болезни, независимо от времени возникновения;

«среда» – группа населения (так же, как и при показателе инцидентности), среди которого зарегистрированы случаи заболевания.

Формула расчета:

$$\text{PRM или PRP} = \frac{A}{N} \times R$$

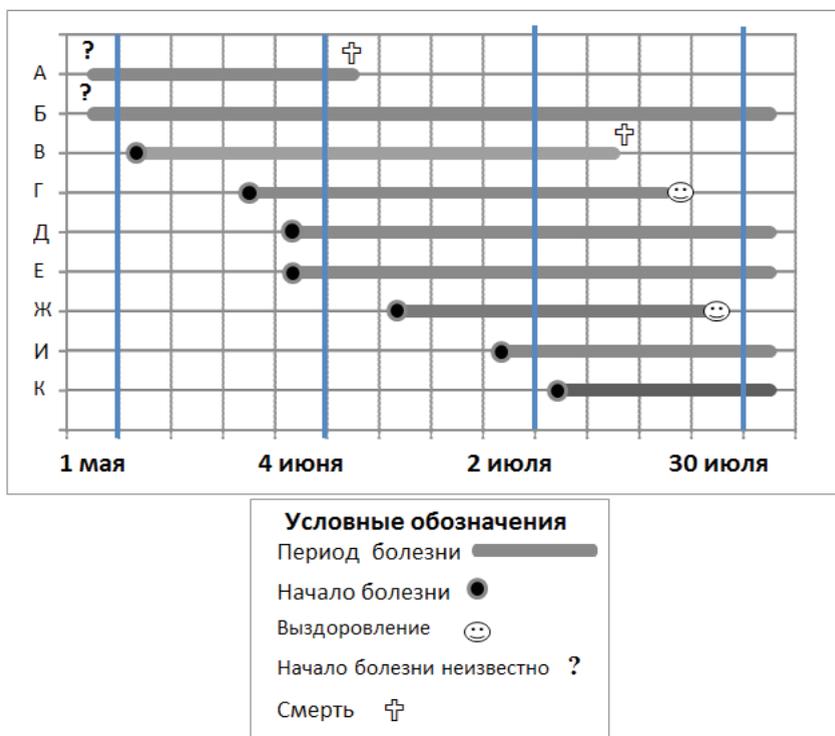
где А – все зарегистрированные, вновь выявленные и выявленные ранее случаи болезни в группе риска на данный момент (для PRM) или период (для PRP) времени на данной территории;

Н – численность группы риска в данный момент (для PRM) или период (для PRP);

Р – размерность, та же, что и для остальных интенсивных показателей.

Как следует из формулы, числитель PR момента составляет число всех случаев болезни, выявленных в обществе на данный момент времени, независимо от даты возникновения болезни. В числителе PR периода – численность всех лиц, имеющих заболевание в течение определенного периода времени, то есть учитываются все случаи болезни, если они уже были на начало периода, возникли или закончились выздоровлением или смертью в любой день до конца периода. Таким образом, показатель превалентности отличается от показателя инцидентности только числителем. Размерность показателя заболеваемости может быть любой.

Рисунок 1. Даты возникновения, выздоровления и смерти от болезни X в группе риска из 50 человек за период с 1 мая по 30 июля 2017 г.



По данным рис. 1 можно рассчитать следующие показатели:

PRM:

$$\text{PRM для 1 мая} = \frac{2 \text{ (больной А и Б)}}{50} \times 100 = 4,0 \text{ на } 100 \text{ человек}$$

$$\text{PRM для 4 июня} = \frac{6 \text{ (больные А, Б, В, Г, Д, Е)}}{50} \times 100 = 12,0 \text{ на } 100 \text{ человек}$$

PRP:

$$\text{PRP с 1 мая по 30 июля} = \frac{9 \text{ (все случаи болезни)}}{50} \times 100 = 18,0 \text{ на } 100 \text{ человек}$$

$$\text{PRP со 2 июля по 30 июля} = \frac{9 \text{ (все случаи болезни)}}{50} \times 100 = 16,0 \text{ на } 100 \text{ человек}$$

Для сравнения рассчитаем некоторые показатели инцидентности

$$I \text{ с 1 мая по 4 июня} = \frac{4 \text{ (больные В, Г, Д, Е)}}{50} \times 100 = 8,0 \text{ на } 100 \text{ человек}$$

$$I \text{ со 2 июля по 30 июля} = \frac{1 \text{ (больной К)}}{50} \times 100 = 2,0 \text{ на } 100 \text{ человек}$$

Показатель превалентности отражает:

- частоту всех зарегистрированных, новых и выявленных ранее случаев болезни в определенной группе населения на данный момент или за данный промежуток времени;
- средний риск (вероятность) быть больным для каждого лица, относящегося к определенной группе населения, на данный момент или за данный промежуток времени.

Пример. На конец 2015 г. под диспансерным наблюдением в онкологических организациях Москвы состояли 274 225 человек. Численность населения Москвы составляла 12 197 000 человек. Показатель превалентности (распространенности) онкологических заболеваний для всего населения г. Москвы в 2015 г.:

$$PRP = \frac{274225}{12197000} \times 100000 = 2248,3\text{‰}$$

В данном случае риск (вероятность) того, что житель Москвы болен онкологическим заболеванием удобнее выразить на 1000 человек (22,5‰) или даже на 100 человек – 2,25%.

Как и любые величины заболеваемости, показатель превалентности отражает влияние на него объективных и субъективных факторов. Так, в приведенном выше примере, его величина будет зависеть от охвата онкологических больных диспансерным наблюдением. Среди объективных факторов следует выделить продолжительность болезни, которая влияет на величину показателя превалентности, никак не сказываясь на величине инцидентности. Чем больше время заболевания, тем больше показатель превалентности по сравнению с показателем инцидентности и, напротив, чем быстрее случаи болезни заканчиваются выздоровлением или смертью, тем меньше превалентность отличается от инцидентности.

В свою очередь продолжительность болезни зависит:

- от особенностей клинического течения данной болезни у лиц из определенных групп (с учетом пола, возраста, национальности);
- качества и эффективности оказания медицинской помощи населению (ее доступность, качество лечения).

Превалентность и инцидентность в значительной мере могут зависеть от миграции населения: состояния здоровья и количества прибывающих и убывающих лиц. Если, например, среди приезжающих преобладают люди, восприимчивые к данному заболеванию, то это может увеличить риск инцидентности и, как следствие, превалентности. Если среди прибывающих (убывающих) есть больные (чаще это хронические формы болезни), то это не изменит показателя инцидентности, но увеличит или уменьшит показатель превалентности.

Следовательно, показатель превалентности меньше, чем показатель инцидентности, пригоден для выявления причин возникновения болезни. Однако он крайне важен для определения потребности населения в медицинской помощи, это необходимо для организации и планирования работы системы здравоохранения.

Показатель превалентности особенно важен для оценки распространенности болезней:

- начало которых установить трудно;
- медленно развивающихся;
- начинающихся хотя и остро, но с затяжным, хроническим течением, рецидивами и осложнениями.

При таких болезнях различие показателей превалентности, например в разных странах, является одним из свидетельств качества и эффективности работы существующих систем здравоохранения.

Показатель превалентности применяют не только для измерения распространенности болезни, но и для оценки распространенности какого-либо симптома, признака болезни. В этом случае в числителе (A) будет численность лиц, имеющих в данное время соответствующий признак.

Оценка превалентности признака важна в тех случаях, когда выявить достаточно специфичные признаки болезни легче, чем поставить точный диагноз. Например, результаты измерения частоты спленомегалии (легко диагностируемый симптом малярии) используют для заключения о распространенности малярии на различных территориях и их классификации по степени риска заболеть малярией.

Показатели инцидентности и превалентности наиболее распространенные, но не единственные интенсивные показатели, используемые в эпидемиологических исследованиях.

Показатель плотности инцидентности

Плотность инцидентности (incidence density) измеряет частоту возникновения новых случаев заболевания (A), возникших за определенный период времени (период наблюдения), с учетом суммарного времени воздействия факторов риска на всех членов группы риска, измеряемого в единицах «человек – время» (persontime):

$$D = \frac{A}{pT} \times R$$

где A – выявленные случаи болезни (исхода) в группе риска за период наблюдения;

pT – суммарное количество времени риска за период наблюдения;

R – размерность, та же, что и для остальных интенсивных показателей.

Если за период исследования у наблюдаемого лица не возникло болезни (не развился исход), то он «вкладывает» для расчета pT весь период своего наблюдения. Если же наблюдаемый заболел, то учитывается лишь время до заболевания.

Предположим, в исследование было включено 10 здоровых людей, за которыми вели наблюдение 3 года. У 5 из них заболевание не возникло. Вклад каждого из них в общее время риска – 3 года, а суммарно они дают $3 \times 5 = 15$ человеко-лет. У двух участников заболевание развилось через год, их вклад – 2 человеко-года, еще 3 человека заболели через 2 года после начала исследования – $3 \times 2 = 6$ человеко-лет. Всего за период наблюдения накопилось $2 + 6 + 15 = 23$ человеко-года. Показатель плотности инцидентности составит

$$ID = \frac{5}{23} \times 100 = 21,7 \text{ случаев на } 100 \text{ человеко-лет.}$$

Вариантом показателя плотности инцидентности являются стратифицированные показатели инцидентности (СПИ). Их применяют в случае продленной экспозиции (воздействия) для оценки риска возникновения заболеваний с учетом разной силы действия (разная длительность воздействия) факторов риска. В частности, стратифицированные показатели используют при эпидемиологическом наблюдении за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Например, для оценки риска развития катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) рассчитывается показатель инцидентности на 1000 катетеро-дней как:

$$\text{СПИ} = \frac{\text{Число новых случаев КАИК в отчетный период времени}}{\text{Число катетеро-дней всех пациентов с ЦВК в этот же период}} \times 1000$$

Экстенсивные показатели

Экстенсивные показатели, или показатели структуры (внутреннего строения, устройства) изучаемого явления, оценивают величину какой-либо структурной части по отношению ко всему явлению. Измеренные части явления называют долями или удельными весами, оценивающими вклад каждой части в общее явление.

В общем виде могут быть представлены как отношение:

$$\frac{\text{ЧАСТЬ ЯВЛЕНИЯ}}{\text{ЯВЛЕНИЕ}}$$

В нашем случае:

«явление» – это абсолютное число заболевших или больных (А всего);

«часть явления» – количество больных, относящихся к какой-либо группе населения (А части), например количество заболевших мужчин. Размерность экстенсивных показателей (долей, удельных весов, вкладов) чаще всего выражают в процентах, принимая целое, соответственно, за 100.

При изучении структуры заболеваемости общая формула расчета:

$$P = \frac{A \text{ части}}{A \text{ всего}} \times R,$$

где Р – экстенсивный показатель, оценивающий удельный вес какой-либо структурной части заболеваемости (заболевших) в известном суммарном числе заболевших;

А части – число случаев болезни, относящееся к какой-либо структурной части заболевших (группе больных);

А всего (основание показателя) – число случаев болезни, отражающее всю существующую в пределах данной структуры заболеваемость, то есть суммарное число больных во всех группах, составляющих данную структуру;

Р – размерность показателя, как правило, 100 (%).

При изучении структуры заболеваемости применяют различные группировочные признаки, позволяющие делить всех больных на группы (структурные части) и создавать таким образом различные структурные распределения определенного, часто одного и того же суммарного числа больных. Ниже приведены некоторые примеры различных структурных распределений. Так, использование в качестве группировочного признака диагноза заболевания позволяет изучить структуру заболеваемости по нозологическим формам болезней.

Например, из формы государственной статистической отчетности № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» мы можем узнать, что в 2015 году в Российской Федерации было зарегистрировано 9723 случая бактериальной дизентерии (шигеллеза). Бактериологически было подтверждено 7935 из них, в том числе вызвано:

- шигеллами Зонне – 3524 случая;
- шигеллами Флекснера – 4249 случая.

Доля шигеллезов разной этиологии среди всех случаев бактериальной дизентерии составила:

- Р шигеллеза Зонне = $\frac{3524}{9723} \times 100 = 36,2\%$;

- Р шигеллеза Флекснера = $\frac{4249}{9723} \times 100 = 43,7\%$.

Как уже указывалось выше, все показатели, используемые в эпидемиологии, должны иметь наименование, включающее в себя название болезни, время, место и группу населения. Для экстенсивных показателей, кроме того, необходимо указывать, какие случаи заболеваний принимаются за «А всего».

В приведенном примере это были все случаи бактериальной дизентерии. Однако по представленным данным можно найти и удельный вес шигеллезов разной этиологии среди бактериологически подтвержденных случаев. Тогда:

- Р шигеллеза Зонне = $\frac{3524}{9723} \times 100 = 44,4\%$;
- Р шигеллеза Флекснера = $\frac{4249}{9723} \times 100 = 53,5\%$.

В качестве группировочного признака может выступать территория. В таблице 3 приведено распределение тех же 9723 заболевших в 2015 году бактериальной дизентерией по федеральным округам. Из представленных данных следует, что наибольший вклад (27,5%) в общую заболеваемость внес Сибирский ФО.

Таблица 3. Распределение заболевших бактериальной дизентерией (шигеллезом) по федеральным округам Российской Федерации в 2015 г. (в % к общему числу случаев)

Наименование территории	Заболевших	%
Центральный ФО	1281	13,2
Северо-Западный ФО	691	7,1
Южный ФО	1622	16,7
Северо-Кавказский ФО	1589	16,3
Приволжский ФО	927	9,5
Уральский ФО	653	6,7
Сибирский ФО	2672	27,5
Дальневосточный ФО	250	2,6
Крымский ФО	38	0,4
Российская Федерация	9723	100,0

Можно ли сделать заключение, что у населения Сибирского ФО был самый высокий риск заболеть дизентерией? Сравним показатели инцидентности по федеральным округам (табл. 4). Видно, что в 2015 году самая высокая заболеваемость (16,5‰) была зарегистрирована в Северо-Кавказском ФО. В Сибирском ФО показатель инцидентности был ниже – 13,8‰. Дело в том, что численность Северо-Кавказского ФО в два раза меньше, чем Сибирского ФО, поэтому при более высоком риске заболеть количество заболевших в данном округе оказалось меньше, и его доля в общей заболеваемости составила 16,3%.

Возможна и обратная ситуация, когда при низком риске заболеть вклад представителей одной из групп населения в общую заболеваемость велик. Так, довольно большую долю (13,2%) среди заболевших составляют жители Центрального ФО, хотя в этом округе заболеваемость в пять раз ниже, чем в Северо-Кавказском ФО – 3,3‰, но это самый большой федеральный округ по численности населения.

Данные примеры иллюстрируют зависимость величины экстенсивного показателя от численности той группы населения, для которой он был рассчитан. Если интенсивные показатели определяются только частотой встречаемости болезни, то экстенсивные зависят как от частоты болезни, так и от численности населения в описываемых группах.

Из всего выше сказанного следует, что экстенсивные показатели не должны использоваться для заключений о частоте заболеваемости и оценки рисков.

Таблица 4. Инцидентность (заболеваемость) бактериальной дизентерией (шигеллезом) по федеральным округам Российской Федерации в 2015 г. (на 100 000 населения)

Наименование территории	Заболевших	Население	І на 100 000 нас.
Центральный ФО	1281	38 951 тыс.	3,3
Северо-Западный ФО	691	13 844 тыс.	5,0
Южный ФО	1622	14 004 тыс.	11,6
Северо-Кавказский ФО	1589	9 659 тыс.	16,5
Приволжский ФО	927	29 715 тыс.	3,1
Уральский ФО	653	12 276 тыс.	5,3
Сибирский ФО	2672	19 312 тыс.	13,8
Дальневосточный ФО	250	6 211 тыс.	4,0
Крымский ФО	38	2 295 тыс.	1,7
Российская Федерация	9723	146 267 тыс.	6,6

Также изменение экстенсивных показателей в динамике не всегда свидетельствует об однонаправленном изменении уровня заболеваемости. В таблице 5 представлены данные о заболеваемости детей (0–17 лет) и взрослых эпидемическим паротитом в 2007–2015 гг. Видно, что 2007 году удельный вес (доля) детей среди всех заболевших эпидемическим паротитом составлял 70,3%, а взрослых соответственно 29,7%. К 2015 году доля детей уменьшилась до 47,9%, а взрослых возросла до 52,1%. Можно ли на основании этих данных сделать заключение, что у взрослых увеличился риск заболеть эпидемическим паротитом и он стал выше чем у детей?

Данные о динамике показателей инцидентности свидетельствуют об обратном. Уровень заболеваемости взрослых за этот период снизился в 5,6 раза с $0,47\text{‰}$ до $0,08\text{‰}$ и в 2015 году был ниже уровня заболеваемости детей, составившего в 2015 году $0,32\text{‰}$, в 3,9 раза. Перераспределение удельного веса заболевших в сторону взрослого населения было связано с тем, что уровень заболеваемости снижался в обеих группах населения, но у детей снижение носило более выраженный характер. Их заболеваемость снизилась в 14,6 раза, с $4,74\text{‰}$ до $0,32\text{‰}$.

Таблица 5. Заболеваемость эпидемическим паротитом детей (0–17 лет) и взрослых в Российской Федерации в 2007–2015 г.г. (в % к общему числу заболевших и на 100 000 населения)

Годы	Всего			Дети (0–17 лет)		Взрослые		на 100 000 населения		
	абс.	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Всего	Дети (0–17 лет)	Взрослые
2007	1855	1304	70,3	551	29,7	1,29	4,74	0,47		
2008	1535	798	52,0	737	48,0	1,07	2,97	0,63		
2009	925	520	56,2	405	43,8	0,65	1,98	0,35		
2010	510	264	51,8	246	48,2	0,36	1,01	0,21		
2011	431	223	51,7	208	48,3	0,30	0,85	0,18		
2012	394	185	47,0	209	53,0	0,28	0,70	0,18		
2013	282	139	49,3	143	50,7	0,20	0,52	0,12		
2014	254	112	44,1	142	55,9	0,18	0,41	0,12		
2015	190	91	47,9	99	52,1	0,13	0,32	0,08		

Дело в том, экстенсивные показатели одного структурного распределения взаимосвязаны. Сумма всех долей должна составлять 100%, поэтому изменение одной части целого приводит к перераспределению удельного веса всех частей. Это отличает экстенсивные показатели от интенсивных, у которых изменение частоты (риска) заболеваемости в одной группе статистически не влияет на величину интенсивных показателей других групп.

Таким образом, значение отдельного экстенсивного показателя, отражающего долю заболевших отдельной группы населения в общей сумме больных, принятых за 100%, определяется риском заболеть (заразиться и заболеть), характерным не только для данной, но и для других групп населения, а также численностью каждой группы населения, входящего в данное распределение заболевших. Поэтому величина экстенсивных показателей и их изменение может зависеть с равной вероятностью как от факторов, присущих отдельной группе населения, так и факторов, влияющих на число заболевших в других группах.

Таким образом, каждый из видов относительных величин применяются в эпидемиологических исследованиях для разных целей.

Интенсивные показатели используют для измерения уровня заболеваемости в отдельных группах населения, поиска групп повышенного риска, выдвижения и проверки гипотез о факторах, влияющих на заболеваемость. В то же время интенсивные показатели не позволяют оценить вклад конкретной группы в общую заболеваемость населения. Для решения этой задачи используют экстенсивные показатели.

Особенности математических операций с относительными величинами

Если мы располагаем первичными данными учета и регистрации случаев болезни, то есть о каждом случае известна информация о времени, месте заболевания и индивидуальных признаках заболевших (пол, возраст, принадлежность тем или иным профессиональным или социальным группам и т. д.), и мы имеем данные о численности интересующих нас групп населения, расчет относительных величин не представляет труда.

Однако приходится сталкиваться с ситуацией, когда мы имеем дело с уже сгруппированными и обработанными данными, но хотели бы сгруппировать их иначе. В ряде случаев такая возможность имеется, но надо учитывать некоторые особенности математических операций с относительными величинами.

Главное правило, которое следует всегда помнить, – складывать и вычитать относительные величины можно только в том случае, если они имеют общее основание (знаменатель дроби).

Основанием для интенсивных показателей является численность соответствующей группы населения, а для экстенсивных – абсолютное число больных, принятое за 100%.

Таблица 6. Заболеваемость бактериальной дизентерией (шигеллезом) различных возрастных групп населения Российской Федерации в 2015 г.

Наименование заболеваний	Зарегистрировано заболеваний из них в возрасте (из графы 5):												
	№	3 – 6 лет (включительно)	Показатель на 100 тыс. населения	Всего	Показатель на 100 тыс. населения	1 – 2 года (включительно)	Показатель на 100 тыс. населения	До 1 года	Показатель на 100 тыс. населения	0 – 14 лет (включительно)	Показатель на 100 тыс. населения	Из общего числа зарегистрированных у детей в возрасте: 0 – 17 лет	Показатель на 100 тыс. населения
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Бактериальная дизентерия (шигеллез)	10	9723	6,66	5817	20,72	5466	22,71	441	22,96	1419	3756	1813	26,61
из нее бактериологически подтвержденная	11	7935	5,43	4878	17,38	4615	19,18	384	20,00	1177	31,16	1545	22,68
из нее вызванная: шигеллами Зонне	12	3524	2,41	2238	7,97	2100	8,73	130	6,77	434	11,49	756	11,10
Шигеллами Флекснера	13	4249	2,91	2551	9,09	2429	10,09	242	12,60	711	18,82	761	11,17

В форме государственной статистической отчетности № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» данные о повозрастном распределении заболеваний сгруппированы следующим образом (табл. 6):

Зарегистрировано заболеваний всего:

- у детей в возрасте 0–7 лет;

из них в возрасте:

- 0–14 лет (включительно);
- до 1 года;
- 1–2 года (включительно);
- 3–6 лет (включительно).

По имеющимся в таблице 7 данным мы можем рассчитать удельный вес среди всех детей 0–14 лет, переболевших в 2015 году бактериальной дизентерией, детей до 1 года, 1–2 лет и 3–6 лет.

Таблица 7. Повозрастная заболеваемость детей 0–14 лет бактериальной дизентерией в Российской Федерации в 2015 г.

Группа	Заболеваний	показатель на 100 000 населения	P (%)
0–14 лет (включительно)	5466	22,71	100,0
до 1 года	441	22,96	8,07
1–2 года (включительно)	1419	37,56	25,96
3–6 лет (включительно)	1813	26,61	33,17

Предположим, мы хотим описать заболеваемость в группе детей 0–14 лет, выделив из них школьников, а детей дошкольного возраста, наоборот, объединить в одну группу 0–6 лет.

Для этого мы сложим все случаи заболевания в группах детей младше 7 лет:

А 0–6 лет = 441 + 1419 + 1813 = 3673 случая;

а количество заболевших детей 7–14 лет найдем, вычтя эту сумму из общего числа заболеваний:

А 7–14 лет = 5455 – 3673 = 1793 случая,

что составит

$$\frac{1793}{5455} \times 100 = 32,80\%.$$

Но даже не имея данных о количестве заболевших, мы легко можем найти долю всех детей 0–6 лет, просто сложив экстенсивные показатели отдельных возрастных групп:

P 0–3 лет = P до 1 года + P 1–2 года + P 3–6 лет = 8,5% + 26,0% + 33,2% = 67,2%;

а удельный детей 7–14 лет получим, вычтя результат из 100%:

P 7–14 лет = 100,0 – 67,2 = 32,8%.

Но найти аналогичным образом недостающие интенсивные показатели нам не удастся. Хорошо видно, что, вычитая из показателя инцидентности всех детей 0–14 лет, показатели инцидентности более мелких возрастных групп мы получим отрицательное число, которое явно не отражает заболеваемость в группе детей 7–14 лет. Так же и сложение показателей инцидентности не позволит нам вычислить заболеваемость в группе дошкольников. На основе интенсивных показателей невозможно вычислить и

удельный вес каждой из групп. Очевидно, что если мы примем показатель $22,71\%/0000$ за 100% и попытаемся рассчитать исходя из этого, например, удельный вес среди заболевших детей 1–2 лет, заболеваемость которых составляла $37,56\%/0000$, то мы получим абсурдный результат – 165,4% .

Дело в том, что у экстенсивных показателей в этом случае общее основание – 5466 случаев заболевания бактериальной дизентерией, а каждый интенсивный показатель имеет свое основание – численность соответствующей группы. Поэтому для вычисления интенсивных показателей необходимо знать, среди какого количества людей были зарегистрированы описываемые случаи. Для того чтобы рассчитать объединенный (средний) показатель нескольких групп населения, необходимо суммировать зарегистрированные в них случаи болезни, объединить численности и только потом вычислять показатель инцидентности. В приведенном примере численность населения в группах детей дошкольного возраста составляла:

до 1 года – 1 920 475 человек;

1–2 года – 3 777 722 человек;

3–6 лет – 6 813 038 человек.

Формула вычисления показателя инцидентности детей 0–6 лет будет выглядеть так:

$$I_{0-6 \text{ лет}} = \frac{441 + 1419 + 1813}{1\,920\,475 + 3\,777\,722 + 6\,813\,038} \times 100\,000 = 29,36\%/0000$$

Если же интенсивные показатели имеют общее основание, их можно складывать, вычитать и использовать для вычисления экстенсивных показателей.

Например, хотя в таблице 7 не приводится информация о количестве случаев бактериальной дизентерии не подтвержденных бактериологически и соответствующих показателей, мы можем вычислить частоту таких случаев как разность между показателями инцидентности всех случаев шигеллеза и бактериологически подтвержденных:

$$6,66\%/0000 - 5,43\%/0000 = 1,23\%/0000.$$

Доля таких случаев среди всех зарегистрированных составляла

$$P = \frac{1,23}{6,66} \times 100 = 18,47\%.$$

Так как все используемые в примере интенсивные показатели имеют общее основание (численность всего населения России в 2015 году), результат в данном случае будет такой же, как если бы мы использовали исходные данные о численности населения и количестве случаев заболевания.

2.1.2. Оценка статистической значимости (достоверности) результатов эпидемиологических исследований.

Результаты любого эпидемиологического исследования должны быть подвергнуты статистической оценке, задача которой выяснить – случаен или не случаен полученный результат. Абсолютно точно ответить на этот вопрос практически не возможно, но можно оценить, какова вероятность того, что полученный результат носит случайный характер.

Ту вероятность, начиная с которой мы будем считать результат случайным, называют уровнем доверия. Для медико-биологических исследований принят минимальный уровень доверия 95%.

Стандартная ошибка и доверительный интервал

В первую очередь необходимо оценить, насколько точно полученный в исследовании результат отражает истинное значение изучаемого параметра. Заболеваемость и родственные ей явления относятся к качественным признакам, которые описываются частотой (долей). Важной характеристикой частоты (доли) является ее стандартная ошибка (m), которая показывает, на какую величину может отклониться значение показателя при повторном исследовании той же группы населения в аналогичных условиях.

Рассчитывается стандартная ошибка частоты (доли) одинаково для всех интенсивных и экстенсивных показателей по формуле:

$$m = \sqrt{\frac{I \times (R-I)}{N}} \text{ для интенсивных показателей}$$

или

$$m = \sqrt{\frac{P \times (R-P)}{N}} \text{ для экстенсивных показателей,}$$

где:

I или P – показатели, для которых находится стандартная ошибка;

R – размерность (1, 100, 1000 и т. д.);

N – численность группы.

В зависимости от размерности показателя формула приобретает вид:

$$m = \sqrt{\frac{I \times (100 - I)}{N}} \text{ или } m = \sqrt{\frac{I \times (1000 - I)}{N}} \text{ и т. д.}$$

Полученный результат традиционно записывается как $M \pm m$, где:

M – значение показателя (средняя для количественных параметров, доля или частота для качественных);

m – стандартная ошибка.

Свойства стандартной ошибки таковы, что при нормальном распределении признака при повторных исследованиях той же группы результат в 68,26% случаев будет оказываться в диапазоне $M \pm m$, а в 95,44% – в промежутке $M \pm 2m$.

Найденный таким образом диапазон называют «доверительным интервалом» (ДИ). Он показывает, в каких границах с заданным уровнем доверия находится истинное значение признака. Доверительный интервал с принятым в медицине 95%-ным уровнем доверия находится как $M \pm 1,96m$ (хотя для упрощения расчетов часто используют $\pm 2m$).

Например, для изучения метаболических нарушений у пациенток с хронической ановуляцией и гиперандрогенией было обследовано 40 женщин с соответствующим диагнозом. У 17 из них было выявлено нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), то есть распространенность (превалентность) данного состояния составила 42,5 на 100 человек.

$$m = \sqrt{\frac{42,5 \times (100 - 42,5)}{40}} = 7,82$$

$$1,96m = 15,29.$$

Границы 95% доверительного интервала составят:

нижняя – $42,5 - 15,29 = 27,17$;

верхняя – $42,5 + 15,29 = 57,83$.

Полученный результат может быть описан так: «Распространенность НТГ составила 42,5%; 95% ДИ 21,17-57,83». Это означает, что с вероятностью в 95% истинная распро-

страненность НТГ у аналогичных пациенток находится в указанном диапазоне. То есть, если подобное исследование будет многократно повторено на других выборках из той же популяции, только в 5% случаев результат окажется больше или меньше вычисленного доверительного интервала. В настоящее время способ отображения результата с использованием его доверительного интервала применяется чаще, чем традиционная запись в форме $M \pm m$, как более наглядный.

Рассмотренный способ нахождения доверительного интервала носит название «метод Вальда» и не является единственным. Более подробно с данным вопросом можно познакомиться, например, в статье: Гржибовский А. М. Доверительные интервалы для частот и долей // Экология человека. – 2008. – № 5.

Оценка статистической значимости (достоверности) различий

При сравнении двух статистических показателей задачей статистической оценки результатов исследования является поиск ответа на вопрос: случайны или не случайны выявленные различия? Статистическая оценка значимости различий основана на проверке так называемой «нулевой гипотезы», то есть предположения, что различий между сравниваемыми группами (выборками) на самом деле нет. Нулевая гипотеза отвергается, если показано, что вероятность ее правильности ниже предельно допустимого значения, называемого уровнем значимости. Уровень значимости обратно связан с уровнем доверия. При уровне доверия 95% уровень значимости 5%, при уровне доверия 99% уровень значимости 1% и т. д. Обозначается уровень доверия как P ($P = 95\%$), а уровень значимости как p ($p = 0,05$).

Не следует путать статистическую нулевую гипотезу и рабочую гипотезу исследования. Рабочая гипотеза (предположение, правильность которого проверяют в исследовании) может заключаться как в том, что различия имеются (например, препарат А эффективнее, чем препарат Б), так и в том, что различий нет (препарат А не менее эффективен, чем препарат Б). Нулевая гипотеза всегда заключается в предположении об отсутствии различий.

Для проверки нулевой гипотезы используются статистические критерии – правила, в соответствии с которыми нулевая гипотеза принимается или опровергается. Суть применения статистических критериев заключается в том, что по их величине можно определять вероятность правильности нулевой гипотезы. Величина критерия, соответствующая заданному уровню значимости, называется критическим значением. Если вычисленное значение критерия оказывается больше критического, то нулевая гипотеза принимается, то есть делается вывод об отсутствии различий между сравниваемыми группами по изучаемому параметру. В противном случае различия признаются статистически значимыми (достоверными). Для 95% уровня доверия результат оценки может быть записан в первом случае как $p > 0,05$, а во втором как $p \leq 0,05$, хотя в настоящее время такая форма записи считается устаревшей. Она появилась в то время, когда вычисления проводили «вручную», а критические значения находили в специальных таблицах. Вычисления непосредственной величины вероятности требовали специальной математической подготовки и занимали много времени. Сегодня обработка результатов исследований ведется с использованием компьютеров, и статистические программы позволяют получить не только значение статистического критерия, но и соответствующую ему вероятность правильности нулевой гипотезы. Поэтому в современных статьях все чаще указывается непосредственное значение статистической значимости выявленных различий.

Рассмотрим применение статистических критериев на примере t -критерия Стьюдента. Предположим, что обследование выборки из 40 здоровых женщин выявило среди них 5 слу-

чаев НТГ, что составляет 12,5 на 100 человек. Является ли различие в распространенности НТГ между здоровыми женщинами и женщинами с хронической ановуляцией и гиперандрогенией статистически значимым (достоверным) при уровне доверия 95%?

Формула t-критерия Стьюдента

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{m_1^2 + m_2^2}{2}}}$$

где M1 и M2 – сравниваемые показатели, а m1 и m2 – их стандартные ошибки.

Стандартная ошибка распространенности НТГ у здоровых женщин составит

$$m = \sqrt{\frac{12,5 \times (100 - 12,5)}{40}} = 5,23$$

а t-критерий Стьюдента

$$t = \frac{42,5 - 12,5}{\sqrt{7,82^2 + 5,23^2}} = 3,19$$

Величина зависит от числа степеней свободы (df), которое вычисляется как $df = (N_1 + N_2) - 2$.

В нашем примере $df = (40 + 40) - 2 = 78$.

При больших выборках ($df > 200$) критическое значение t составляет 1,96. При меньшем df, как в нашем случае, его можно найти в специальных таблицах, которые приведены во всех пособиях по статистике.

При числе степеней свободы $df = 78$ для уровня доверия 95% критическое значение $t = 1,991$. Полученное нами значение $t = 3,19$ больше критического, нулевая гипотеза об отсутствии различий отклоняется. Можно сделать заключение, что выявленное различие статистически значимо (достоверно) с вероятностью $p \leq 0,05$. Как указывалось выше, статистические программы позволяют найти непосредственное значение p. В данном случае $p = 0,002057$.

Выбор статистического критерия зависит от многих факторов, в первую очередь от вида анализируемых параметров и особенностей их распределения. В рамках данного пособия этот вопрос не рассматривается. Для более подробного изучения этого раздела можно рекомендовать статью: Гржибовский А. М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека. 2008. № 11.

2.2. ГРАФИЧЕСКОЕ ОТОБРАЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Диаграммы – обязательный элемент оформления эпидемиологических данных. В эпидемиологии применяют различные виды диаграмм:

- линейные;
- столбиковые;
- круговые;
- картограммы.

Большинство диаграмм легко строятся, хорошо запоминаются, но вместе с тем таят в себе возможность неправильного прочтения. Случайно или преднамеренно неправильно построенные диаграммы способны у неподготовленной аудитории создать ошибочное представление о проявлениях заболеваемости.

Линейные диаграммы

Линейные диаграммы (графики) отображают количественные данные в системе двух прямоугольных координат – оси X (горизонтальная ось) и оси Y (вертикальная ось). При этом линейные диаграммы в эпидемиологии необходимы для отображения динамики заболеваемости, ее изменения во времени.

Столбиковые (столбчатые) диаграммы

Существуют разные виды столбиковых диаграмм, общей чертой которых является изображение признака в виде плоского или объемного столбика. Как и графики, столбчатые диаграммы должны иметь вертикальную и горизонтальную оси с необходимыми обозначениями. Высота столбиков соответствует величине признака с учетом масштаба диаграммы. Ширина столбиков одной диаграммы должна быть одинаковой, а их расположение – вертикальным, но может быть и горизонтальным.

В эпидемиологических исследованиях применяют две разновидности столбиковых диаграмм – гистограммы и дискретные диаграммы.

Гистограммы

Гистограмма – столбиковая диаграмма, отражающая распределение величин одного непрерывно изменяющегося группировочного признака (переменной). Поскольку главной непрерывной переменной является время, гистограммы в эпидемиологии нужны для изучения движения заболеваемости с учетом выбранных интервалов времени (годы, месяцы, недели, дни и часы). Величина заболеваемости выражается абсолютным числом заболеваний или интенсивным показателем.

Дискретные столбиковые диаграммы

Дискретные диаграммы предназначены для отображения распределений независимых (не непрерывных) группировочных признаков, например контингентов.

Значение признака может быть выражено абсолютными величинами или интенсивными и экстенсивными показателями. Существуют различные разновидности дискретных столбиковых диаграмм (простые, комбинированные, наложенные, процентные, диаграммы отклонения).

Столбиковые дискретные диаграммы незаменимы при изучении структуры заболеваемости. Их применяют для наглядного отображения различий величин заболеваемости групп населения, выделенных по индивидуальным и/или территориальным признакам. При этом диаграммы могут строиться по показателям отдельных лет, средним и прогностическим показателям заболеваемости.

Круговые (секторные) диаграммы

Круговые диаграммы применяют для изучения структуры различных распределений заболеваемости.

Диаграммы этого вида представлены в виде круга, разбитого на секторы, величина которых отражает удельный вес (вклад) каждой структурной части данного распределения. Таким образом, значение признака в круговых диаграммах измеряют в экстенсивных показателях, выраженных в процентах, реже в долях единицы. Вся площадь круговой диаграммы, принимается за 100%, 1% соответствует 3,60° окружности.

Дискретные процентные столбиковые диаграммы

Для отражения структуры вместо круговой диаграммы можно применить столбиковую, где размер столбца, выбираемый произвольно, принимается за 100 или 1.

Такой тип диаграмм особенно удобен для отображения структуры нескольких распределений одного явления, например структуры заболевших по выбранным видам патологии в различных возрастных или территориальных, профессиональных и других группах.

Для каждого распределения выделяют отдельные столбики, ширина и высота которых должна быть одинаковой. Также одинаковым для всех должен быть набор структурных признаков (составляющих) изучаемого явления. При этом в некоторых столбцах какой-то признак может отсутствовать, так как его величина в этом распределении может быть равна нулю.

Составляющие представляют проценты целого столбца и наглядно отражают вклад каждого структурного признака в изучаемое явление в данном распределении. Поскольку значения составляющих не зависят от размера всего явления, сверху каждого столбика следует указать его величину в абсолютных или интенсивных величинах.

Картограмма – это географическая карта или подобная ей схема, на которой при помощи графических символов отображают проявления заболеваемости, выявленные на различных территориях. Картограмма – это дополнительный (к графикам и столбиковым диаграммам) способ анализа и демонстрации особенностей распределения заболеваемости населения в группах, выделенных по признаку места.

В картограммах могут использоваться абсолютные, интенсивные и экстенсивные величины заболеваемости. Однако по картограммам, отображающим особенности территориального распределения абсолютных чисел заболевших или экстенсивных показателей заболеваемости, нельзя делать выводы о частоте (риске) заболеваемости на различных территориях. Это связано с тем, что наблюдаемые на картах различия абсолютных и экстенсивных величин заболеваемости на разных территориях могут быть связаны не с различным риском заболеть, а с различной численностью населения этих территорий. Чаще всего фоновые картограммы отображают интенсивность возникновения и распространения болезней на различных территориях.

Большинство диаграмм легко строятся, хорошо запоминаются, но вместе с тем таят в себе возможность неправильного прочтения. Случайно или преднамеренно неправильно построенные диаграммы способны у неподготовленной аудитории создать ошибочное представление о проявлениях заболеваемости.

В рамках данного пособия не рассматриваются особенности построения диаграмм разного типа. Более подробно с этим вопросом можно ознакомиться, например, в учебном пособии «Общая эпидемиология с основами доказательной медицины» под редакцией В.И. Покровского, Н.И.Брико. 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2012. 496 с.

Контрольные вопросы

1. Что является источником первичной информации о заболеваемости?
2. Что включает в себя первичная информация о заболеваемости?
3. Почему при изучении заболеваемости необходимо использовать относительные величины?
4. Какие объективные и субъективные факторы влияют на величину показателей заболеваемости?
5. В чем различие между интенсивными и экстенсивными показателями заболеваемости?
6. В чем различие эпидемиологической интерпретации показателей инцидентности и превалентности?
7. При каких характеристиках заболевания целесообразно использовать показатель превалентности?
8. Какие показатели следует применять для изучения частоты заболеваемости?
9. Какие показатели следует применять для изучения структуры заболеваемости?
10. Почему нельзя использовать экстенсивные показатели для выводов о частоте и риске заболеваемости? Какие распределения экстенсивных показателей заболеваемости являются исключением из этого правила?

Тестовые задания

1. Для измерения частоты и риска заболеваемости следует использовать
 - а) абсолютные величины;
 - б) интенсивные показатели;
 - в) экстенсивные показатели;
 - г) показатели наглядности?
2. Для описания структуры заболеваемости следует использовать
 - а) абсолютные величины;
 - б) интенсивные показатели;
 - в) экстенсивные показатели;
 - г) показатели наглядности?
3. Это формула

$$\frac{A}{N} \times 10^n$$

где: А – число новых (впервые выявленных) случаев болезни в группе населения;
 N – численность группы

- а) показателя инцидентности;
- б) показателя превалентности;
- в) экстенсивные показатели;
- г) показатели наглядности.
4. Это формула

$$\frac{A}{N} \times 10^n$$

где: А – все зарегистрированные, вновь выявленные и выявленные ранее случаи болезни в группе населения;
 N – численность группы

- а) показателя инцидентности;
- б) показателя превалентности;
- в) экстенсивные показатели;
- г) показатели наглядности.

5. Это формула

$$\frac{A \text{ части}}{A \text{ всего}} \times R$$

где: А части – число случаев болезни, относящееся к какой-либо группе больных; А всего – суммарное число больных во всех группах; R – размерность показателя, как правило, 100

- а) показателя инцидентности; в) экстенсивного показателя;
 б) показателя превалентности; г) показателя наглядности.
6. Термин «показатель инцидентности» является синонимом
 а) показателя заболеваемости; в) показателя превалентности;
 б) показателя распространенности; г) показателя наглядности.
7. Термин «показатель превалентности» является синонимом показателя
 а) заболеваемости; в) инцидентности;
 б) распространенности; г) наглядности.

Ситуационные задачи

Задача 1

В группе численностью 50000 человек зарегистрировано 45 больных, у 15 из них болезнь выявлена в отчетном году.

- Какие интенсивные и экстенсивные показатели могут быть рассчитаны на основании приведенных данных?
- Рассчитайте эти показатели и раскройте их смысл.

Задача 2

На основании приведенных в таблице 8 данных:

- Какие интенсивные и экстенсивные показатели могут быть рассчитаны?
- Рассчитайте эти показатели и раскройте их смысл.
- Представьте результаты расчетов в виде таблицы.
- Какие диаграммы можно использовать для отображения полученных результатов?

Таблица 8. Количество больных сахарным диабетом в Российской Федерации в 2009–2013 гг.

Год	Среднегодовая численность населения*	Больные сахарным диабетом, чел.	Новые больные сахарным диабетом, чел.
2009	141909000	3178924	308633
2010	142849000	3377965	323948
2011	142960000	3592437	318929
2012	143169000	3756647	343348
2013	142833000	3940969	339450

*Приведены округленные данные.

Источник: Европейское региональное бюро ВОЗ, Европейская база данных «Здоровье для всех» за 2015 г.

Ответы на тестовые задания

1. б; 2. в; 3. а; 4. б; 5. в; 6. а; 7. б.

Ответы на задачи

Задача 1

На основании представленных данных могут быть рассчитаны:

- 1.** Интенсивный показатель инцидентности (заболеваемости). Он составляет 30,0 на 100 000, отражает частоту возникновения новых случаев болезни X в изучаемой группе населения, или, иными словами, риск (вероятность) заболеть болезнью X для представителя этой группы.
- 2.** Интенсивный показатель превалентности периода (распространенности периода). Он составляет 90,0 на 100 000, отражает распространенность (частоту встречаемости) болезни X в изучаемой группе населения, или, иными словами, риск (вероятность) быть больным болезнью X для представителя этой группы.
- 3.** Экстенсивный показатель – удельный вес новых случаев болезни X среди всех случаев данного заболевания. Он составляет 33,3%, показывает, какую долю в структуре болезни X составляют новые случаи данного заболевания.

Задача 2

На основании представленных данных могут быть рассчитаны:

- 1.** Интенсивный показатель инцидентности (заболеваемости).
- 2.** Интенсивный показатель превалентности периода (распространенности периода).
- 3.** Экстенсивный показатель – удельный вес новых случаев сахарного диабета среди всех случаев данного заболевания.

Рассчитанные показатели могут быть интерпретированы следующим образом: показатель инцидентности (заболеваемости) показывает, с какой частотой у жителей РФ возникают новые случаи заболевания сахарным диабетом, отражая риск (вероятность) для жителя РФ заболеть сахарным диабетом. Например, риск заболеть сахарным диабетом для жителя РФ в 2013 году составлял 237,7 на 100 000.

Показатель превалентности периода (распространенности) представляет частоту встречаемости больных сахарным диабетом среди жителей РФ. Например, вероятность (риск) того, что житель РФ болен сахарным диабетом в 2013 году составляла 2759,1 на 100 000.

Экстенсивный показатель представляет, какую долю в структуре больных сахарным диабетом, стоящих на учете к концу года, составляют новые (возникшие или выявленные в данном году) случаи заболевания. Так, из 3 940 969 человек, больных сахарным диабетом на конец 2013 г. 8,6% (339 450 чел.) заболели (или были выявлены) в отчетном году.

- 4.** Результаты расчетов приведены в таблице 9.

Таблица 9. Заболеваемость сахарным диабетом в РФ в 2009–2013 гг.

Годы	Среднегодовая численность населения	Число лиц с сахарным диабетом на конец года	Число новых случаев сахарного диабета	Показатель превалентности на 100 000 человек	Показатель инцидентности на 100 000 человек	Доля новых случаев сахарного диабета, (%)
2009	141909000	3178924	308633	2240,1	217,5	9,7
2010	142849000	3377965	323948	2364,7	226,8	9,6
2011	142960000	3592437	318929	2512,9	223,1	8,9
2012	143169000	3756647	343348	2623,9	239,8	9,1
2013	142833000	3940969	339450	2759,1	237,7	8,6

5. Для графического отражения информации о динамике показателей превалентности и инцидентности следует использовать линейные диаграммы или гистограммы. Учитывая, что величины данных показателей отличаются на порядок (в 10 раз), показывая их на одном графике, нужно воспользоваться полулогарифмической шкалой или дополнительной осью.

Литература

1. Асланов Б.И. и др. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические (методические) рекомендации. – Москва. 2014. 58 с.
2. Гржибовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей // Экология человека. 2008. № 5.
3. Гржибовский А.М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека. 2008. № 11.
4. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015. № 2.
5. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям: учеб. пособие / Под редакцией В.И.Покровского, Н.И.Брико. 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2012. 496 с.
6. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК). Клинические рекомендации. – Н. Новгород: изд-во «Ремедиум Приволжье», 2017. 44 с. Руководство по формированию практических умений по эпидемиологии: учебное пособие / Под ред. акад. РАН, проф. Н.И. Брико. – Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2019. 704 с.
7. Холматова К.К., Харьковская О.А., Гржибовский А.М. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. № 4.

2.3. ВИДЫ И ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Виды эпидемиологических исследований

В настоящее время широкое распространение получил термин «дизайн исследования». Под дизайном эпидемиологического исследования понимают все особенности проведения конкретного исследования, предусмотренные его планом. Эти особенности обозначают многочисленными терминами, и только их сочетание позволяет отразить все характерные черты исследования.

Основная группировка эпидемиологических исследований (ЭИ) базируется на применяемом общенаучном методе и конечной цели исследования (табл. 10).

Таблица 10. Основная группировка эпидемиологических исследований по конечной цели

Гипотеза	Метод общенаучный	Исследования		Конечная цель
Выдвижение	Наблюдение	Наблюдательные (обсервационные)	Описательные (дескриптивные)	Выявление групп риска, территорий риска, времени риска Определение проблем профилактики Выдвижение гипотез о факторах, определяющих наличие выявленных групп, территорий и времени риска (факторах риска)
Оценка	Наблюдение		Аналитические	Заключение о наличии/отсутствии связи (статистической) между изучаемым фактором и здоровьем
Доказательство	Эксперимент	Экспериментальные	Испытания	Подтверждение/опровержение причинно-следственного характера связи между изучаемым фактором и здоровьем Оценка эффективности и безопасности профилактических и лечебных воздействий

Существует всего два общенаучных метода исследования – наблюдение и эксперимент. В наблюдательных (обсервационных) исследованиях собирают данные путем простого наблюдения за событиями в их естественном течении, не вмешиваясь в них активно. Метод эксперимента предполагает активное вмешательство в ход событий.

Несмотря на то, что эпидемиологические исследования в клинической медицине часто предполагают наличие воздействия на пациента (назначение лекарственных препаратов, оперативное вмешательство и т. д.) они не всегда являются экспериментальными.

При наблюдательных ЭИ выбор метода лечения диктуется текущей практикой и назначение препарата не связано с решением включить пациента в исследование. Лекарственное средство назначается в обычном порядке по зарегистрированным показаниям. В настоящее время наблюдательные ЭИ, проводимые в интересах клинической медицины, часто называют «неинтервенционными клиническими исследованиями».

В экспериментальных ЭИ назначение препарата связано с решением включить пациента в исследование, а зачисление пациента в группу лечения или контроля определяется протоколом исследования. Назначаться могут как новые, незарегистрированные лекар-

ственные препараты, так и известные препараты. Но при этом у известных препаратов отличаются от рекомендованных показания, дозировка, способ введения, категория пациентов и т. д. Для обозначения этого вида ЭИ также используют термин «интервенционные клинические исследования».

По конечным целям наблюдательные исследования делят на описательные (дескриптивные) и аналитические.

Описательные ЭИ не предполагают изучения влияния на здоровье каких-либо факторов. Их цель – выявление приоритетных проблем профилактики (не только первичной, но вторичной и третичной). Описательные эпидемиологические исследования широко применяют не только при изучении заболеваемости, но и исходов болезни: смертности, инвалидности, бесплодия и т. д. В ходе описательных исследований выявляются группы, территории и время повышенного риска. Часто, но не всегда, описательные ЭИ являются основой для выдвижения гипотез о факторах, определяющих наличие выявленных групп, территорий и времени риска (факторах риска).

Аналитические ЭИ преследуют цель выявить наличие связи между заболеваемостью и иными явлениями, относящимися к здоровью, и изучаемыми воздействиями. Такими воздействиями могут быть как неблагоприятные факторы, так и лечебные или профилактические мероприятия.

Однако надо понимать, что метод наблюдения позволяет выявить лишь статистические связи, оценить насколько правдоподобна гипотеза о влиянии изучаемого воздействия на здоровье. Определить, является ли связь причинно-следственной, наблюдение не позволяет.

Экспериментальные ЭИ преследуют цель проверки гипотезы о том, что между заболеваемостью (или иными интересующими исследователя явлениями) и изучаемым воздействием существует причинно-следственная связь. В клинической медицине экспериментальные ЭИ называют «клиническими испытаниями». В России чаще используется термин «клинические исследования», что, конечно, вносит определенную путаницу. Эксперимент предполагает наблюдение в специально создаваемых и контролируемых условиях. Подконтрольность условий в экспериментальных исследованиях делает их результаты более доказательными по сравнению с результатами наблюдательных исследований.

Исследования одного вида могут иметь разный дизайн. Подробно отдельные типы исследований рассматриваются в соответствующих темах. Их краткая характеристика приведена в таблице 11.

Таблица 11. Типы эпидемиологических исследований

Группа эпидемиологических исследований	Тип эпидемиологических исследований	Основные характеристики
Описательные (дескриптивные)	Анализ данных официальной регистрации заболеваемости и смертности	Данные официальной регистрации группируются с учетом времени, территории, принадлежности заболевших к определенной группе лиц
	Поперечные описательные (скрининг)	Специально организованное обследование населения, спланированное для получения информации о распространении болезни (или иных признаков, относящихся к здоровью)
Аналитические	Когортные	Сравнение заболеваемости в группах людей, подверженных и не подверженных воздействию фактора, являющегося потенциальной причиной болезни или иных эффектов. Направление поиска причинно-следственной связи – от причины (фактора) к следствию (болезни)
	Случай-контроль	Сравнение группы людей с определенной болезнью и контрольной группы, не имеющей данной болезни по частоте встречаемости среди них фактора, являющегося потенциальной причиной болезни. Направление поиска причинно-следственной связи – от следствия (болезни) к причине (фактору)
	Поперечные аналитические	Исследование соотношения между заболеванием и изучаемыми факторами (воздействиями). Наличие или отсутствие болезни или наличие или отсутствие фактора (воздействия) определяется одновременно
	Корреляционные (экологические)	Исследования, в которых единицей анализа являются не отдельные лица, а группы (популяции) людей, выделенные, как правило, по территориальному признаку. Наличие или отсутствие фактора (воздействия) у конкретного человека не оценивается
Экспериментальные (испытания)	Клинические испытания	Эксперимент, в котором испытуемыми являются больные, которым назначается лечение для оценки его эффективности и безопасности
	Полевые испытания	Эксперимент, в котором испытуемыми являются люди, свободные от заболевания и не находящиеся в учреждениях здравоохранения. В отношении испытуемых проводятся мероприятия, направленные на предупреждение заболевания с целью оценки их эффективности и безопасности
	Испытания воздействий на уровне сообществ, испытания на коммунальном уровне, региональные испытания (общепринятого русского синонима нет)	Эксперимент, в котором вмешательству подвергаются не группы специально отобранных лиц, а целые сообщества или административно-территориальные единицы

Исследования одного типа могут быть организованы по-разному. Поэтому существуют термины, характеризующие отдельные особенности организации ЭИ (таблица 12). Например, описательные и аналитические исследования могут быть как сплошными, так и выборочными, проспективными или ретроспективными. Некоторые из этих терминов, наоборот, могут использоваться для характеристики только одного вида исследований. Например, процедуры рандомизации и «ослепления» могут проводиться только при экспериментальных исследованиях.

Таблица 12. Дополнительные термины, характеризующие отдельные особенности организации эпидемиологических исследований

Классификационный признак	Название исследования в соответствии с классификационным признаком
Объем изучаемого явления: все явление (генеральная совокупность); специально выбранная часть явления	сплошное; выборочное
Наличие контрольной группы: контрольной группы нет; контрольная группа есть	неконтролируемое; контролируемое
Использование метода случайной выборки для формирования групп: используется; не используется	рандомизированное; нерандомизированное
Наличие изучаемых случаев (болезни, смерти и др.) к началу исследования: случаи уже состоялись; предполагается появление случаев; случаи состоялись, но также предполагается появление новых случаев	ретроспективное; проспективное; комбинированное
Время проведения исследования: однократно, на какой-либо момент; наблюдение в течение какого-либо периода	одномоментное (поперечное); динамическое (продольное)
Информация о принадлежности участника испытаний к основной или контрольной группе: не скрывается; скрывается от испытуемого, но известна врачу; скрывается и от участника, и от врача	открытое; слепое; двойное слепое

Организация и этапы эпидемиологических исследований

Организация исследования – это согласованная, упорядоченная, взаимосвязанная совокупность разнообразных действий, приводящих к достижению намеченной цели. Состоит из нескольких этапов:

- подготовительного;
- сбора информации и первичной статистической обработки;
- заключительного (статистического и логического анализа информации, формулирования выводов).

Подготовительный этап включает:

- обоснование актуальности (необходимости) проведения исследования;
- формулирование окончательной (конечной) и промежуточных целей;
- формулирование рабочей гипотезы;
- выбор объекта и единицы исследования;
- составление программы;
- составление плана;
- проведение пилотного исследования.

В соответствии с данными, полученными при анализе литературы, и поставленной целью вырабатывается рабочая гипотеза. Рабочая гипотеза определяет все дальнейшие действия и значительную часть всего дизайна исследования. В ходе исследования в рабочую гипотезу можно вносить коррективы, однако, если это приводит к изменению программы, исследование следует начать заново.

Объектом исследования (наблюдения) в эпидемиологических исследованиях выступают группы сравнения, которые в различных исследованиях называют по-разному:

- экспонированные и неэкспонированные;
- больные и здоровые;
- основная и контрольная;
- лечения и контроля и т. д.

Эти группы состоят из больных и/или здоровых людей – единиц наблюдения, каждая из которых подлежит обязательной регистрации. Крайне важно и в научных, и в практических исследованиях уже на подготовительном этапе определить критерии, на основании которых человека нужно считать больным, то есть сформулировать признаки стандартного случая конкретной болезни. Больные и здоровые люди (единицы наблюдения) являются носителями различных признаков. Те признаки, которые предполагается учитывать (регистрировать), называют учетными.

Программа исследования включает программу сбора информации и программу сводки и группировки данных. Программа сбора информации – это регистрационный документ, существующий или специально разработанный, в котором есть перечень учетных признаков, необходимых для выполнения промежуточных и конечной целей исследования. Учетные признаки используют для группировки полученных данных, поэтому их называют группировочными. Учетные признаки подразделяют на факторные (факториальные) и результативные. Факторные – это те признаки, под влиянием которых изменяется состояние здоровья человека. Результативные признаки – это различные оценки состояния здоровья человека, включая результаты анализов и поставленный диагноз. В клинических исследованиях результативные признаки обозначают терминами «конечная точка исследования», «точка клинической эффективности».

В каждом регистрационном документе помимо учетных признаков должна быть «паспортная» часть, в ней отмечают:

- номер регистрационного документа (данной единицы наблюдения);
- дату заполнения;
- фамилию больного (здорового);
- возраст и другие обязательные для любых исследований данные.

Заканчивается регистрационный документ подписью лица, его заполнявшего.

Программа сводки и группировки данных – это набор макетов таблиц, которые нередко называют разработочными. Их предполагается использовать на втором этапе исследования. В них будут заносить учетные признаки из регистрационных документов.

Макет должен быть таким, чтобы таблица после заполнения содержала все особенности изучаемого явления, которые предполагается выявить. Таким образом, макеты таблиц должны соответствовать целям и рабочей гипотезе исследования.

План исследования – документ, в котором отражены все основные действия, необходимые для достижения целей. При этом в плане указывают: место, время проведения исследования, необходимые финансовые и технические средства, кадры, уровень их подготовки, сроки выполнения отдельных действий и др. В результате окончательно определяется дизайн данного эпидемиологического исследования, который должен способствовать выполнению поставленных целей.

Сегодня при организации научных эпидемиологических исследований большое значение придается проведению так называемых пилотных (пробных, ориентировочных) исследований.

Пилотные исследования позволяют:

- уточнить цели и рабочую гипотезу;
- уточнить программу сбора информации и макеты таблиц;
- проверить способы сбора информации и методы ее изучения;
- оценить подготовленность персонала;
- получить представление о вариативности учетных признаков;
- оценить правильность выбора дизайна исследования;
- уточнить объем необходимых средств и сил;
- уточнить время проведения.

Этап сбора информации и первичной статистической обработки

Сбор информации – это процесс получения необходимых данных и заполнение регистрационных документов. Необходимо строго следовать разработанной программе сбора информации, не допускать нарушений правила отбора единиц наблюдения, исключения учетных признаков, изменения способов и методов сбора информации. В процессе сбора информации периодически оценивают ее качество, контролируют соблюдение установленных правил. Собираемую информацию неоднократно сводят и группируют в соответствии с макетами таблиц. Такие действия называют первичной статистической обработкой данных исследования. Продолжительность этапа в зависимости от дизайна исследования может колебаться от нескольких часов (расследование вспышки) до нескольких десятков лет (проспективное когортное исследование). В общем случае сбор данных продолжается столько времени, сколько нужно для получения необходимого объема информации, предусмотренной программой исследования.

Заключительный этап

Заключительный этап эпидемиологического исследования включает дальнейшую статистическую и логическую обработку полученной информации, организацию полученных эпидемиологических данных и описание исследования, формулирование выводов (заключения).

Для изучения собранной информации и представления результатов исследования большое значение имеет так называемая организация эпидемиологических данных, то есть их табличное и графическое отображение. В ходе заключительного этапа создают новые таблицы, в которых обязательно указывают результаты статистической оценки различий сравниваемых величин.

Графическое отображение полученной информации позволяет продемонстрировать имеющиеся в таблице особенности (закономерности) динамики и структуры изучаемого явления. Однако необходимо учитывать, что неправильно построенные диаграммы могут существенно или даже полностью исказить имеющиеся в таблицах закономерности.

Описание исследования (отчет) подразумевает детальное отражение всего хода работы. Формулирование выводов (заклучения) основывается на результатах статистического и логического изучения собранной информации.

Контрольные вопросы

1. Что такое дизайн эпидемиологического исследования?
2. Как классифицируются эпидемиологические исследования в зависимости от целей?
3. Как классифицируются эпидемиологические исследования в зависимости применяемого общенаучного метода?
4. Что такое рандомизированные исследования? На каком этапе исследования рандомизация проводится?
5. Какой классификационный признак используют при разделении эпидемиологических исследований на ретроспективные и проспективные?
6. На каком этапе эпидемиологического исследования формулируется рабочая гипотеза?
7. В чем различие между объектом и единицей исследования?
8. Что включает программа эпидемиологического исследования?
9. Что включает первичная статистическая обработка полученной информации? На каком этапе эпидемиологического исследования ее проводят?
10. Что входит в заключительный этап эпидемиологического исследования?

Тесты

1. Основные этапы эпидемиологического исследования;
 - а) подготовительный;
 - б) организация исследования;
 - в) сбор информации и ее первичная обработка;
 - г) статистический, логический анализ полученных данных и формулирование выводов;
 - д) планирование противоэпидемических мероприятий.
2. Подготовительный этап эпидемиологического исследования, в частности, включает:
 - а) составление рабочей гипотезы;
 - б) составление программы исследования;
 - в) обоснование актуальности проблемы;
 - г) составление плана исследования;
 - д) формирование выборки.

Ситуационные задачи

Задача 1

Было проведено эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области. В ходе исследования проанализированы данные электронного регистра областного миастенического центра, содержащего сведения о 340 пациентах. Изучена многолетняя динамика заболеваемости миастенией гравис, распространенность среди городского и сельского населения, в разных районах области. Описана заболеваемость и распространенность миастении гравис с учетом пола, возраста, национальной принадлежности заболевших. Подробнее: Романова Т.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 1. С. 91–95.

Задание

Определите тип исследования.

Задача 2

Проведено исследование распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, диагностированной с помощью вопросника GERD-Q. Опрошено 150 студентов 3–5 курсов медицинского вуза, включены в анализ данные 143 анкет. Заболевание было выявлено в 16,8% случаев. Из изученных факторов риска статистически достоверно чаще в группе респондентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни встречались пристрастие к жирной пище, привычка ложиться спать сразу же после еды и принадлежность к мужскому полу. Подробнее: Гришечкина И.А., Касий С.Н., Конуркин С.С. Оценка распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди студентов медицинского вуза // Омский научный вестник. 2014. № 1 (128).

Задание

Определите тип исследования.

Задача 3

Было проведено исследование для выявления факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у беременных женщин. Материалом для исследования явились истории болезни 31 беременных женщин, перенесших ОНМК. Контрольную группу составили беременные с физиологически протекавшей беременностью ($n = 30$).

У беременных женщин, перенесших инсульт, статистически достоверно чаще встречалось курение, прием контрацептивных средств, наличие хронических заболеваний, в том числе отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Подробнее: Тайтубаева Г.К. и др. Инсульт и беременность: основные факторы риска // Research in Practical Medicine Journal. 2017. Т. 4. № 4.

Задание

Определите тип исследования.

Задача 4

Было проведено исследование влияния догоспитальной тромболитической терапии на течение и исход острого инфаркта миокарда (ОИМ). Был проведен анализ 335 историй больных, поступивших с диагнозом ОИМ. Из них было отобрано 62 истории болезни пациентов, получивших тромболитическую терапию, и 62 истории болезни пациентов, не получивших ее. По данным историй болезни проведено сравнение групп по особенностям течения и исходам ОИМ. Подробнее: Иванова А.А. и др. Роль догоспитальной тромболитической терапии в снижении смертности населения от острого инфаркта миокарда // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. № 4.

Задание

Определите тип исследования.

Задача 5

Для изучения влияния аторвастатина на частоту рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) у больных ИБС с пароксизмальной ФП была отобрана группа из 60 пациентов с данным диагнозом, получавших стандартную терапию. Пациенты случайным образом (методом конвертов) были разделены на две равные группы, одной из которых в дополнение к стандартной терапии был назначен аторвастатин. Наблюдение за состоянием пациентов велось в течение 12 месяцев. Подробнее: Терещенко С.Н. и др. Применение аторвастатина для предупреждения повторных приступов фибрилляции предсер-

дий после электрической кардиоверсии у больных ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. Т. 6. № 5.

Задание

Определите тип исследования.

Эталоны ответов на тестовые задания

1 – а, в, г; **2** – а, б, в, г.

Эталоны ответов на задачи**Задача 1**

Наблюдательное, описательное, ретроспективное, сплошное.

Задача 2

Наблюдательное, аналитическое, поперечное (одномоментное), выборочное.

Задача 3

Наблюдательное, аналитическое, случай-контроль, ретроспективное, выборочное, контролируемое.

Задача 4

Наблюдательное, аналитическое, когортное, ретроспективное, выборочное, контролируемое.

Задача 5

Экспериментальное, клиническое испытание, проспективное, выборочное, контролируемое, рандомизированное, открытое.

Литература

1. Белоусов Д.Ю. Неинтервенционные клинические исследования // Качественная клиническая практика. 2017. № 1.
2. Мелихов О.Г. Клинические исследования. 3-е изд., доп. – М.: Издательство «Атмосфера». 2013. 200 с.
3. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям: учеб. пособие / Под редакцией В.И. Покровского, Н.И. Брико. 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2012. 496 с.

2.4. ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.4.1. Предназначение описательных эпидемиологических исследований при оценке здоровья населения

Описательные (дескриптивные) исследования относят к наблюдательным (обсервационным) исследованиям. Описание может быть самостоятельным законченным исследованием, в то же время полученные в таких исследованиях новые эпидемиологические данные побуждают исследователей к проведению аналитических исследований, конечный результат которых – выяснение причины возникновения и распространения изучаемой болезни. Именно поэтому описательное исследование достаточно часто – лишь первый этап полноценного эпидемиологического исследования, отменить который невозможно, так как только при описании выявляют особенности проявлений заболеваемости. На втором этапе в аналитических исследованиях их сравнивают с набором и активностью биологических, социальных и природных факторов. Факторы риска рассматривают как достаточные, необходимые и дополнительные причины возникновения и распространения болезней.

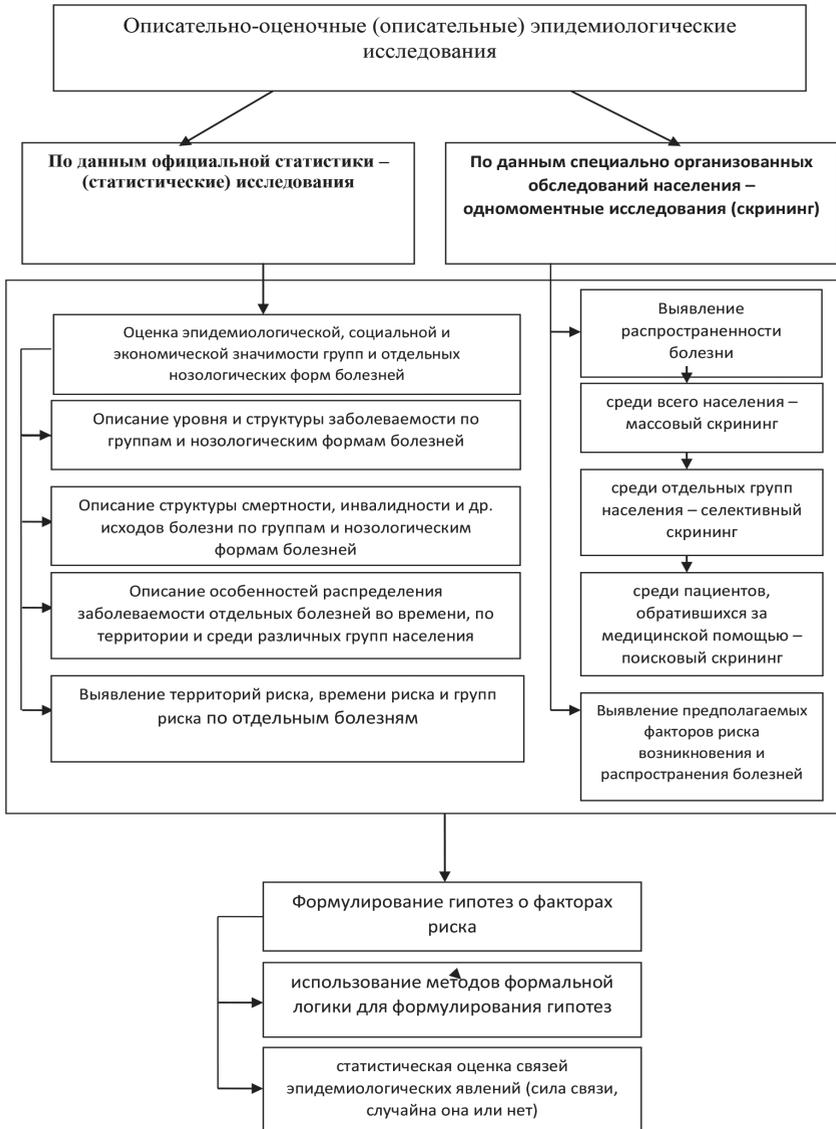
Описать заболеваемость – значит дать характеристику особенностей ее распределения во времени, в социально-возрастных группах населения, по территории и сформулировать гипотезы о факторах риска возникновения и распределения заболеваемости. При этом описание ограничено наблюдением за заболеваемостью и не предполагает проверку высказанных гипотез.

Описательные эпидемиологические исследования широко применяют не только при изучении заболеваемости, но и тяжести течения и исходов болезни: смертности, инвалидности, бесплодия и т. д., исходов воздействий, например наркотиков, алкоголя, прекращения курения.

Структура описательных эпидемиологических исследований

Единой общепринятой структуры описательных эпидемиологических исследований на сегодняшний день нет, как нет и единого названия данного исследования: описание-наблюдение, описательно-оценочные исследования, дескриптивные, описательные исследования. Типы и содержание описательных эпидемиологических исследований представлены на рисунке 2.

Рисунок 2. Типы описательно-оценочных эпидемиологических исследований



В последние годы для обозначения описательных исследований применяют термин «статистические исследования», что, вероятно, оправданно: информационное обеспечение этих исследований осуществляется на основе данных официальной статистики (статистическое наблюдение) и/или данных, собранных в специальных однократных или периодических обследованиях населения (скрининг).

База данных официальной статистики включает сведения о заболеваемости:

- выявленной по обращаемости – данные характеризуются доступностью и простотой получения информации, считаются основным источником информации об острых и хронических заболеваниях. Однако существуют и недостатки, связанные с особенностями учета и регистрации, неполнотой обращения;
- выявленной по данным медицинских осмотров – позволяют определить начальные стадии или скрытые формы заболеваний. Возможности метода ограничены из-за недостаточной материально-технической базы, неполного финансирования осмотров декретированных групп населения, высокой стоимости. Виды медицинских осмотров: профессиональные (выявление болезней и нарушений здоровья, обусловленных профессией), целевые (выявление конкретной нозологической формы), предварительные (при устройстве на работу) и периодические профилактические для определенных контингентов (в течение года).

Описательно-оценочные исследования (статистические)

Описание заболеваемости (инцидентности, превалентности) проводится, как правило, по данным официальной статистики, которая включает сведения о заболеваемости, выявленной по обращаемости. Исследование проводится регулярно, с определенной периодичностью, стало рутинным. Именно эти исследования ряд авторов предлагают называть «статистическими». Объем, полнота и достоверность описания будут определяться различными факторами, но в первую очередь, качеством выявления и регистрации заболеваемости.

Описать заболеваемость населения какой-либо болезнью означает не только ответить на вопросы: «Когда болеют?», «Где болеют?», «Кто болеет?». Описание должно содержать сравнительную характеристику величин заболеваемости и ее оценку. Это подразумевает ответы на вопросы: «Когда болеют чаще, а когда реже?», «Какие группы (коллективы) населения болеют чаще, а какие реже?», «На какой территории (в каком месте) болеют чаще, а на какой реже?». Именно поэтому перед описанием необходимо уточнить, совпадает ли нет качество выявления и регистрации заболеваемости на разных территориях. Например, как определен «случай болезни», подлежащий регистрации. При различной трактовке понятия, а значит и регистрации, сравнение некорректно.

В ходе проведения описательных эпидемиологических исследований нужно описать как устойчивые (закономерные, типичные) особенности динамики и структуры (проявления заболеваемости), так и необычные (нетипичные) характеристики заболеваемости. Словосочетание «особенности динамики и структуры заболеваемости» в отечественной эпидемиологической литературе обозначают термином «проявление заболеваемости». Проявление заболеваемости – это распределение заболеваемости во времени, по территории и в социально-возрастных группах населения.

При анализе заболеваемости во времени проводят изучение многолетней и внутригодовой динамики ее распределения. При этом в многолетней динамике выявляют уровни заболеваемости, тенденцию, наличие цикличности и делают прогноз на следующий год, во внутригодовой – сезонность. Аналогичные исследования проводят и для различных территорий и групп населения, кроме того, их распределяют по степени риска заболеть и по удельному весу заболевших (структура заболевших). В итоге, по результатам проведенных исследований выявляют время риска, группы (коллективы) риска, территории риска и формулируют гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данный характер распределения заболеваемости.

Для получения более точных оценок характера выявленных проявлений заболеваемости применяют различные статистические методы, повышающие достоверность полученных результатов. Например, методы оценки достоверности различий показателей заболеваемости, эпидемиологической значимости различных социально-возрастных групп населения, характеристики тенденции (темпа прироста, скорость тенденции).

Таким образом, по содержанию проводимых исследований более правильно называть эти исследования не описательными, а описательно-оценочными, поскольку это не просто констатация факта конкретного характера распределения заболеваемости, но и оценка достоверности информации о выявленных проявлениях заболеваемости.

Описательно-оценочное (статистическое) исследование может быть наблюдательным, ретроспективным, сплошным или выборочным, научным или рутинным.

Описание заболеваемости

Описательно-оценочное эпидемиологическое исследование состоит из последовательных и взаимосвязанных этапов.

- 1.** Сбор информации, первичная статистическая обработка данных.
- 2.** Группировка данных, представление эпидемиологических данных.
- 3.** Описание выявленных проявлений заболеваемости предполагает предварительную оценку и описание распределения:
 - показателей заболеваемости во времени (годовых и месячных) и выявление времени риска;
 - показателей заболеваемости групп населения, выделенных по индивидуальным признакам (динамика и структура) и выявление групп риска;
 - показателей заболеваемости групп населения, выделенных по территориальному признаку, и выявление территорий риска;
 - прогноз заболеваемости.
- 4.** Формулирование гипотез о факторах риска.

По результатам исследования составляют описание проявлений заболеваемости в виде таблиц, диаграмм и текста, в котором отражают особенности распределения заболеваемости и формулируют гипотезы о факторах риска, обеспечивающих данное распределение. Сделанные выводы (заключения) должны быть основаны на результатах статистического и логического изучения собранной информации с обязательным представлением результатов статистической оценки различий сравниваемых величин.

Одномоментное описательное исследование (поперечное, prevalence study, cross-sectional study) в равной степени может быть как описательным, так и аналитическим. Критерий определения: проводят или не проводят проверку гипотезы о факторах риска. Термин «одномоментное» трактуют как исследование на основе результатов, полученных один раз (кратность проведения), так и исследование, проведенное в определенный момент времени (время проведения). Практически специально организованные исследования, направленные на выявление распространенности тех или иных болезней (симптомов), проводят однократно или регулярно. В качестве примера последних можно назвать диспансеризацию населения, которую проводят с определенной периодичностью. Иногда термин «одномоментное исследование» заменяют термином «скрининг» (просеивание) или «поперечное исследование». Все эти понятия правомерны для обозначения описательных эпидемиологических исследований, специально организованных и направленных на выявление распространенности болезни

(отношение числа лиц с признаками заболевания согласно выбранным критериям к числу обследованных лиц).

Недостатки одномоментных исследований:

- распространенность болезни устанавливают на момент обследования, что не позволяет учитывать случаи болезни, закончившиеся выздоровлением, летальным исходом, отслеживать выбывших при смене места проживания и по другим причинам;
- при редко встречающихся заболеваниях необходимо увеличение числа обследованных, а это приводит к удорожанию исследований;
- при обследовании профессиональных групп учитывают только ныне работающих и не принимают во внимание людей, оставивших работу, но получивших заболевание, что ведет к недооценке риска заболеть.

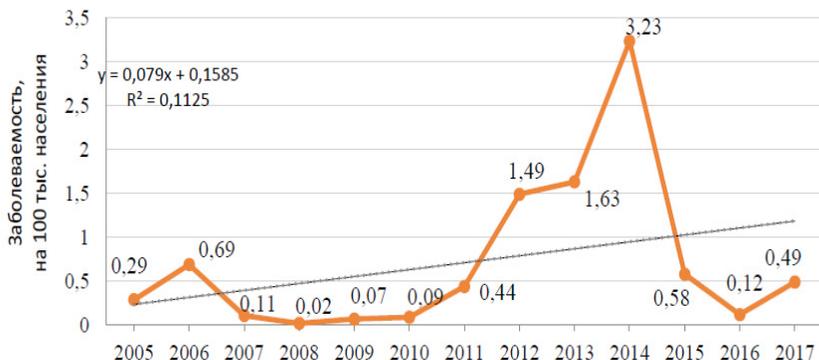
Одномоментное исследование может быть как описательным, так и аналитическим, наблюдательным, выборочным, редко сплошным, научным или рутинным, клиническим или полевым.

Может ли знание результатов популяционных исследований о заболеваемости принести пользу при решении клинических задач?

Ответы на данный вопрос рассмотрим на результатах ретроспективного анализа заболеваемости корью за период с 2005 по 2017 гг. в РФ, представленного в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году».

Пример:

Рисунок 3. Многолетняя динамика заболеваемости корью населения РФ в 2005–2017гг.



«В период 2012–2017 гг. был отмечен многократный рост заболеваемости корью как во всем Европейском регионе, так и на территории Российской Федерации. Подъем заболеваемости начался с 2011 года и достиг своего пика (3,23 на 100 тыс. населения) в 2014 году, после чего, благодаря проведению противозидемических и профилактических мероприятий, к 2016 году заболеваемость снизилась до 0,12 на 100 тыс. населения.

В 2017 году, по сравнению с 2016 годом, заболеваемость корью выросла в 4,1 раза и выявлено 65 случаев кори среди пациентов с экзантемными заболеваниями».

1. Знание особенностей распределения заболеваемости во времени (тенденция к росту, периодичность подъёмов заболеваемости) повышает настороженность врача и способствует более раннему выявлению заболевших.

«Структура заболевших, по сравнению с прошлым годом, не изменилась, по-прежнему наибольший удельный вес среди заболевших принадлежит детям – 64,4% (2016 г. – 57,3%). Показатель заболеваемости детей до 17 лет составил 1,58 на 100 тыс. детей до 17 лет. Наиболее высокая заболеваемость отмечалась среди детей раннего возраста в возрастной группе 1–2 лет – 4,9 на 100 тыс. детей данного возраста (189 случаев)».

2. Наиболее высокая заболеваемость среди детей в возрастной группе 1–2 лет может указывать на несвоевременность вакцинации и недостаточный охват прививок в этой возрастной группе.

«В 2017 году выявлены 22 импортированных случая кори из 12 государств: Украина (4), Индонезия (4), Турция (3), Италия (2), Таджикистан (2), Германия (1), Кыргызстан (1), Бангладеш (1), Латвия (1), Малайзия (1), Гонконг (1), Таиланд (1). Без учета импортированных случаев (по критериям ВОЗ) показатель заболеваемости корью в Российской Федерации в 2017 году составил 4,7 случая на 1,0 млн населения. Импортирование наблюдалось на 12 территориях нашей страны.

Продолжает наблюдаться неравномерное распределение заболеваемости корью по субъектам страны. Число территорий, где случаи кори не регистрировались, снизилось до 54, по сравнению с прошлым годом (в 2016 г. – 68 территорий). На 26 территориях показатель заболеваемости был менее 1,0 на 100 тыс. населения. Наибольший показатель заболеваемости зарегистрирован в Республике Дагестан (3,3 на 100 тыс. населения), на четырех территориях страны показатель заболеваемости колебался в пределах 1–3 на 100 тыс. населения (г. Москва – 2,7; Московская область – 2,1; Чеченская Республика – 2,3 и Республика Адыгея – 1,6)».

3. Грамотно собранный эпиданамнез повышает настороженность врача и может способствовать ранней диагностике, если врач знает территории риска по конкретным заболеваниям и обращает внимание, был ли пациент на этих территориях.

«Как и в предыдущие годы, эпидемический процесс кори поддерживался за счет лиц, не привитых против кори или не имевших сведений о прививках, на долю которых приходилось 88,8% заболевших».

4. Предоставление информации о показателях заболеваемости привитых и непривитых, структуры заболевших родителям, отказывающимся от прививок, может помочь убедить их в необходимости вакцинации.

«За 2017 год было сформировано 404 очага кори, из них 78,2% (316) составляли очаги с одним случаем заболевания и 21,8% (88) очагов – с распространением инфекции. Очаги с вторичным распространением наблюдались только на 9 территориях из 31, где регистрировалась заболеваемость».

5. Данные о большой доле очагов с распространением и вторичным распространением инфекции указывает на низкое качество работы в очагах: некачественное проведение эпидрасследования, несвоевременное начало и неполный объем проводимых противэпидемических мероприятий в очаге, сужение границ очага, в том числе неверное определение численности подлежащих иммунизации и недостаточная санитарно-просветительная работа среди населения.

«В отчетном году было зарегистрировано 30 очагов внутрибольничного заражения корью (в Республике Дагестан, Московской области, Ставропольском крае, г. Москве, Республике Крым), где пострадало 127 человек. Максимальное число заболевших в одном очаге – 15 (г. Москва)».

6. Статистика заноса инфекции в стационар и внутрибольничные заражения (в том числе персонала) должны повысить ответственность медицинских работников в необходимости вакцинироваться самим.

Таким образом, данные популяционных описательных эпидемиологических исследований и грамотное их использование в клинической практике могут способствовать повышению настороженности врача к данной проблеме и качеству выявления больных, более ранней диагностике и большей убедительности при проведении разъяснительной работы с населением.

2.4.2. Описательные эпидемиологические исследования для решения клинко-диагностических задач

Клиническая эпидемиология является разделом эпидемиологии, который включает в себя методологию получения в эпидемиологических исследованиях научно-обоснованной доказательной информации о закономерностях клинических проявлений болезни, методах диагностики, лечения и профилактики, для принятия оптимального клинического решения в отношении конкретного пациента. Следует отметить, что описательные исследования занимают нижнюю ступень уровней доказательности. Используя методы традиционной эпидемиологии, клиницисты вносят свои изменения в организацию и проведение исследований. Предметом изучения клинической эпидемиологии является болезнь, а не заболеваемость. Отсюда преимущественный уровень исследования не популяционный, а организменный.

Разновидностью организации описательных исследований для решения клинических проблем являются исследования типа «описание отдельных случаев», «описание серии случаев» и «одномоментные (поперечные) исследования». По решению поставленных задач описательное исследование может быть клиническим, клинко-эпидемиологическим и фармакоэпидемиологическим.

Описание отдельных случаев (case report, case study) – наиболее старый способ медицинского исследования. Он состоит в подробном изложении данных, полученных путем наблюдения одного или нескольких случаев заболеваний (не более 10 больных). Этим исследованиям в ведущих медицинских журналах посвящено до 30% оригинальных статей.

Общепризнано, что это хороший метод привлечения внимания медиков (и не только) к малоизвестным или новым болезням, их сочетаниям или необычным клиническим проявлениям, побочным эффектам и неблагоприятным взаимодействиям лекарственных средств. В качестве примера можно привести описание врожденных уродств у младенцев, матери которых на ранних сроках беременности принимали талидомид.

Описание единичного случая может дать важную информацию о механизме (причине) заболевания или явиться в последствии полезной находкой в решении проблемы при более внимательном отношении к описанным необычным случаям.

Р. Флетчер и соавторы (2) приводят пример сообщения о единичном случае, давшем важную информацию о механизме заболевания.

Пример. Предполагалось, что галотан, средство для ингаляционного наркоза, может вызывать гепатит. Однако представлению о «галотановом гепатите» противоречила низкая частота гепатита после применения галотана и возможная роль многих других причин для развития гепатита после хирургического вмешательства. Прояснить проблему помог опыт наблюдения единичного случая.

У анестезиолога был обнаружен рецидивирующий гепатит, приведший к циррозу печени. Обострения гепатита регулярно повторялись через несколько часов после возвра-

щения анестезиолога к работе. Экспериментальное воздействие малой дозы галотана немедленно приводило у него к рецидиву гепатита, что было документировано данными клинического наблюдения, результатами биохимических тестов и гистологическим исследованием биоптата печени.

Следует также отметить, что описание единичного случая – единственный способ сообщения о редком клиническом событии.

Описание клинического случая должно включать:

- симптомы и проявления болезни;
- проведенные диагностические процедуры;
- любые снимки, результаты визуализационных исследований;
- предварительный диагноз;
- все последующие диагнозы;
- фармакологическое лечение;
- хирургические вмешательства;
- любые другие вмешательства;
- исход.

Данный метод является клиническим описательным исследованием, при накоплении отдельных случаев и выявлении закономерностей или индивидуальных особенностей переходит в клинико-эпидемиологическое исследование.

Описание серии случаев (case series) – исследование, включающее обычно описательную статистику группы болезней (численность группы с определенным заболеванием – 10 пациентов и более). Серия случаев – самый распространенный способ описания клинической картины заболевания, сообщения о группе сходных клинических проявлений или исходов болезни у пациентов, принимавших определенный препарат, что позволяет составить представление об эффективности лечения, но не подтверждает его. Подобные сообщения могут поступать от одного врача, из одного лечебного учреждения; либо возможно формирование серии случаев, поступающих из разных источников, на основании одинаковых исходов с последующим анализом характера проводимого лечения. Метод достаточно информативен и удобен для выполнения этой задачи, но имеет серьезные ограничения. Исследование серии случаев часто является ретроспективным, что ограничивает их ценность для изучения причинно-следственных связей.

Недостатком данного метода является отсутствие группы сравнения, хотя в ряде случаев это оказывается не принципиальным.

Пример. В период с июня 1981 г. по февраль 1983 г., спустя несколько лет после того как был описан СПИД и определены его признаки, ученые из Центра по контролю за заболеваниями собрали информацию о проживающих в США 1000 больных, у которых симптомы соответствовали критериям диагностики этого заболевания. При этом были описаны демографические и поведенческие характеристики больных, а также осложнения. Пневмоцистная пневмония была выявлена у 50% больных, саркома Капоши – у 28%, а оба эти заболевания – у 8% больных; у 14% выявлены инфекции, отличные от пневмоцистной пневмонии; 94% больных отнесены к одной или нескольким из следующих групп мужчин: мужчины гомо- или бисексуалисты, лица, применяющие внутривенные наркотики, уроженцы Гаити и больные гемофилией («Клиническая эпидемиология», Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер).

Несмотря на недостатки этого исследования (отсутствие контрольной группы, еще не были описаны некоторые критерии диагностики СПИДа), его результаты прояснили представления о СПИДе, так как эти сопутствующие заболевания редко встречаются у лиц

без СПИДа и описанные группы лиц весьма своеобразны. Это исследование положило начало более глубокому изучению проявлений заболевания и факторов риска.

Другим недостатком исследований серии случаев является рассмотрение клинических проявлений и лечения болезни в группе, сформированной в определенный момент времени, то есть в «когорте дожития» или по другому – «когорте доступных пациентов». Не путать с когортным исследованием, где есть контрольная группа, исследование продолжается в течение определенного периода времени и направлено на выявление и оценку факторов риска или испытаний методов лечения, в которых исходная когорта пациентов с изучаемым заболеванием прослеживается в течение определенного времени для регистрации исхода. В когорту дожития включаются пациенты на разных стадиях течения заболевания, а не в его начале, как при истинном когортном исследовании. Клинические результаты описываются путем ретроспективного анализа.

Примером такого исследования может быть **когортный анализ** эффективности Национальной программы по лечению туберкулеза. Используя данные отраслевой статистики, получают достаточно достоверную оценку эффективности лечения как по стране в целом, так и по отдельным территориям.

Когорта – это группа пациентов, которым был поставлен диагноз и которые были зарегистрированы для лечения во время определенного временного периода. Формирование такой когорты обычно охватывает 3 месяца (квартал), а анализ результатов лечения проводится после окончания полного курса терапии, обычно через год-полтора после формирования когорты.

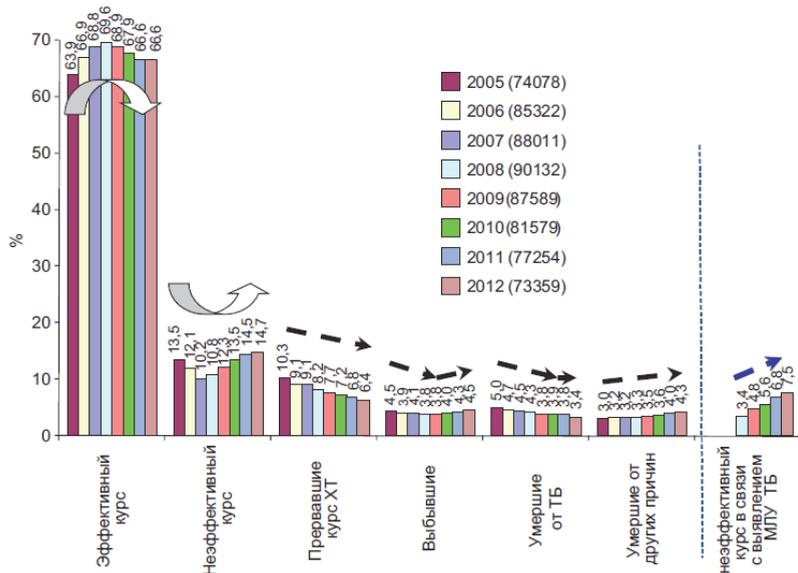
Когортный анализ описывает статистическое разделение когорты в соответствии с определенными индикаторами. Эти индикаторы включают в себя стандартизованное определение случая, категории для лечения (впервые выявленные, ранее лечившиеся, пациенты с МЛУ или МБТ+ и т. д. формируют отдельные когорты) и регистрируют исходы лечения.

Основным показателем результативности программы является доля излеченных больных туберкулезом среди всех лиц с диагнозом туберкулез, анализируемая в когортах больных. К дополнительным показателям эффективности работы программы относят:

- долю неудач лечения – причиной чаще всего является лекарственная устойчивость возбудителя или несоответствие схем химиотерапии;
- долю досрочно прервавших терапию – не должна превышать 5% при хорошо действующей программе;
- долю выбывших (миграция, перемена места жительства) – сведения о результатах лечения отсутствуют;
- долю умерших от туберкулеза и любых других причин – поздняя диагностика туберкулеза, ВИЧ/СПИД и др.

Когортный анализ позволяет управлению Национальных программ по борьбе с туберкулезом, а также персоналу окружных и региональных программ выявлять округа (территории), где рекомендованные индикаторы эффективности терапии не достигнуты, более низкая, чем ожидается, частота выявления случаев туберкулеза или высокая частота внелегочного туберкулеза и т. д. Метод может быть использован как метод самостоятельного контроля эффективности проводимых мероприятий по организации лечения. Информация, полученная методом когортного анализа эффективности курсов химиотерапии, дает возможность принимать управленческие решения и формировать целевые мероприятия по повышению эффективности лечения туберкулеза. В качестве примера приведены результаты сравнительного когортного анализа исходов лечения, впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2005–2012 гг. в РФ.

Рисунок 4. Исходы курсов химиотерапии (ХТ) когорты впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2005–2012 гг. В скобках у обозначения года указан размер когорты. Стрелками показаны тенденции изменений основных исходов курсов ХТ (источник: форма № 8-ТБ Минздрава России, гражданский сектор (по материалам Центра мониторинга туберкулеза ЦНИИОИЗ «Аналитический обзор по туберкулезу в Российской Федерации за 2012–2014 годы»).



Визуально на графике отмечается, что для когорты больных 2011 и 2012 гг. основной курс лечения всех впервые выявленных больных ТЛ в РФ (включая, больных с МБТ+ и МБТ-) был оценен как эффективный в 66,6%, при этом с 2005 по 2008 год отмечался рост показателя с 63,9% до 69,6%, а затем снижение. В то же время в 2007–2012 гг. отмечен рост доли больных с неэффективным курсом химиотерапии с 10,2 до 14,7%, что напрямую связано с ростом доли больных, у которых был выявлен туберкулез с МЛУ МБТ, что приводило к перерегистрации этих пациентов на лечение IV (V) режимами ХТ. Так, среди 14,7% таких больных в 2012 году практически половина (7,5%) неэффективных исходов были результатом выявления МЛУ МБТ.

За период наблюдения с 2005 по 2012 год отмечен постепенный рост доли умерших от других причин до 4,3%. Последнее может быть связано с ростом доли больных сочетанной инфекцией ТБ-ВИЧ среди впервые выявленных больных туберкулезом. В эти же годы отмечается уменьшение доли больных, прервавших курс химиотерапии с 10,3% до 6,4%.

Данное исследование может проводиться в рамках метода «описание серии случаев» в малом населенном пункте с одним ПТД или в рамках «одномоментного (поперечного, популяционного) исследования» – при оценке эффективности программы в рамках всей страны в определенный период времени.

Одномоментное (поперечное) исследование – в клинической эпидемиологии данный метод используется с целью оценки клинических задач: выявление признаков бо-

лезни, уточнение симптомов болезни и их связи с диагнозом, распространенность того или иного исхода болезни, течение заболевания, эффективность диагностики и лечения и т. д. Основной проблемой является трудность формирования выборки, адекватно отражающей типичную ситуацию в изучаемой популяции больных (репрезентативной выборки). Для получения данных используются: опрос, анкетирование, физикальное обследование, различные лабораторные тесты и методы диагностики. Порядок проведения исследования может быть разным, например, вначале проводят анкетирование населения (репрезентативных выборок или всего населения), затем другие скрининговые тесты и, при необходимости, клиническое обследование.

Недостатком данного метода в клинических условиях является возможное отрицательное влияние выбранных методов и критериев диагностики, корректности вопросов анкеты, манифестности болезни на точность результатов исследования. Кроме того, не всегда определяется временная последовательность событий, позволяющая различить причины и следствия.

В результатах одномоментных исследований заинтересованы управленческие организации здравоохранения. Данные этих исследований в определенной степени позволяют оценить качество существующей системы выявления и учета больных, методов оценки состояния здоровья и лучше представить медицинские проблемы населения.

Одномоментное исследование может быть наблюдательным (как описательным, так и аналитическим), выборочным, редко сплошным, научным или рутинным, клиническим или полевым. По решению поставленных клинических задач – клинико-эпидемиологическими или фармако-эпидемиологическими.

Контрольные вопросы

1. Назовите цели описательно-оценочных эпидемиологических исследований.
2. Назовите методы описательных исследований в клинической эпидемиологии.
3. Какие описательные исследования могут проводиться для решения поставленных клинических задач?
4. Что является предметом изучения при решении клинических проблем?
5. Является ли описание отдельных случаев эпидемиологическим исследованием?
6. Каково значение метода «описание отдельных случаев» в медицине?

Тесты

1. Характер распределения заболеваемости и эпидемиологическая обстановка изучаются в исследованиях:
 - а) когортных;
 - б) случай-контроль;
 - в) описательных;
 - г) рандомизированных.
2. Время наибольшего риска заболевания и время, оптимальное для проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий, определяется в исследованиях:
 - а) описательных;
 - б) случай-контроль;
 - в) когортных;
 - г) рандомизированных.

3. Группы и/или коллективы наибольшего риска заболевания выявляются в исследованиях:
 - а) рандомизированных;
 - б) когортных;
 - в) случай-контроль;
 - г) описательных.
4. Термин «поперечное исследование» является синонимом:
 - а) одномоментного исследования;
 - б) динамического исследования;
 - в) выборочного исследования;
 - г) когортного исследования.
5. Описательные эпидемиологические исследования предполагают:
 - а) оценку гипотез о факторах риска;
 - б) оценку эффективности лечебных и профилактических воздействий;
 - в) количественную оценку действия причин, влияющих на возникновение и распространение болезней;
 - г) изучение особенностей распределения заболеваемости во времени, по территории и в группах населения.
6. К проявлениям заболеваемости во времени относят:
 - а) многолетнюю тенденцию;
 - б) цикличность;
 - в) сезонность;
 - г) эндемичность.
7. К проявлениям заболеваемости по территории относят:
 - а) многолетнюю тенденцию;
 - б) цикличность;
 - в) сезонность;
 - г) эндемичность.
8. Описать заболеваемость – значит:
 - а) дать характеристику распространенности болезни и эпидемиологической ситуации;
 - б) определить время наибольшего риска заболевания и время проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий;
 - в) определить территории риска и степень риска заболевания;
 - г) определить группы и/или коллективы наибольшего риска заболевания;
 - д) выявить факторы риска, обеспечивающие данное распределение заболеваемости.
9. Цели описательных эпидемиологических исследований:
 - а) выявление особенностей распределения заболеваемости во времени, в социально-возрастных группах населения и по территории;
 - б) выявление структуры заболеваемости (заболевших);
 - в) выявление распространенности болезни или группы болезней;
 - г) формулирование гипотез о факторах риска, определяющих проявления заболеваемости;
 - д) оценка гипотез о факторах риска, определяющих проявления заболеваемости.
10. В описательных исследованиях гипотеза о факторах риска:
 - а) не формулируется;
 - б) формулируется;
 - в) оценивается;
 - г) доказывается.

11. Наблюдательные эпидемиологические исследования отличаются от экспериментальных тем, что:
 - а) исследуемая и контрольная группы могут быть разной численности;
 - б) наблюдательные исследования бывают только когортными;
 - в) наблюдательные исследования бывают только проспективными;
 - г) наблюдательные исследования не предусматривают вмешательства в естественное течение событий.
12. Выявление групп риска, территорий риска, времени риска и определение проблем профилактики является конечной целью:
 - а) описательных эпидемиологических исследований;
 - б) аналитических эпидемиологических исследований;
 - в) клинических испытаний.
13. Для отображения особенностей распределения заболеваемости во времени, как правило, используют:
 - а) линейные диаграммы;
 - б) столбиковые диаграммы;
 - в) секторные диаграммы;
 - г) картограммы.
14. Для отображения особенностей распределения заболеваемости по группам населения, как правило, используют:
 - а) линейные диаграммы;
 - б) столбиковые диаграммы;
 - в) секторные диаграммы;
 - г) картограммы.
15. Для отображения особенностей структуры заболеваемости, как правило, используют:
 - а) линейные диаграммы;
 - б) столбиковые диаграммы;
 - в) секторные диаграммы;
 - г) картограммы.
16. Для отображения особенностей распределения заболеваемости в пространстве, как правило, используют:
 - а) линейные диаграммы;
 - б) столбиковые диаграммы;
 - в) секторные диаграммы;
 - г) картограммы.

Ситуационные задачи

Задача 1

Было проведено исследование потребления лекарственных средств гормональной контрацепции в Эстонии в 1989–1997 гг. Одновременно была изучена частота абортс среди населения этой страны.

Рисунок 5. Уровень абортс и использование средств гормональной контрацепции в Эстонии в 1989–1997 г. (источник: Kiivet R. (1999))



Рисунок 6. Зарегистрированное число абортс и число родившихся живыми в Эстонии в 1989–2013 г.



Задание

1. Дайте характеристику дизайна эпидемиологического исследования.
2. Опишите особенности тенденций потребления гормональных препаратов и связь с частотой абортс.
3. Выскажите гипотезы об изменении в «модели» потребления гормональных препаратов и репродуктивного поведения в Эстонии в представленный период с учетом информации указанной на рис. 2
4. Какие дополнительные данные необходимо собрать, чтобы завершить полноценное фармакоэпидемиологическое исследование.

Задача 2

В 2001 году с целью изучения рациональной артериальной гипертензии было проведено пилотное исследование. Были полученные данные анкетирования 110 врачей-терапевтов и кардиологов Москвы и Московской области, а также слушателей ФУВ кафедры клинической фармакологии РГМУ. Среди них 80 человек из Москвы, остальные из Московской области и других прилегающих областей.

Среди приверженности врачей к назначению некоторых современных ГП оказалось, что атенолол и эналаприл используют при назначении все опрошенные врачи.

В отношении других препаратов были получены следующие сведения:

Таблица 13. Приверженность врачей назначению отдельных препаратов в лечении артериальной гипертензии

Препарат	Число врачей, назначающих данный препарат
Нифедипин SR*	72
Амлодипин	67
Дилтиазем SR-	41
Индапамид-	38
Пропранолол SR-	32
Метопролол-	20
Периндоприл	31
Рамиприл-	12
Лозартан-	11
Мозексиприл	2

*SR – международное обозначение sustained release – медленно высвобождающийся. (Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности врачей к назначению гипотензивных лекарственных средств / О.А. Захаревич, М.В. Леонова / Качественная клиническая практика. 2001. № 1.)

Задание

1. Рассчитайте показатели, отражающие долю использования врачами препаратов, представленных в таблице.
2. Интерпретируйте полученные результаты и выскажите гипотезы, их объясняющие.

Задача 3

В Нидерландах было проведено исследование по изучению назначения детям препаратов для лечения респираторных заболеваний. Исследование проводилось с использованием компьютеризированных баз данных, разработанных в проекте «Integrated Primary Care Information». Исследуемая популяция включала случайную выборку из всех детей в возрасте 0–16 лет, которые наблюдались врачами общей практики стран Евросоюза в 1998 году. Согласно международной классификации лекарств (АТС) препараты были разделены на следующие группы: «назальные препараты» (АТС R01), «препараты для лечения болезней ротоглотки» (АТС R02), «противоастматические агенты» (АТС R03), «лекарства от кашля и простуды» (АТС R05) и «антигистаминные препараты системного применения» (АТС R06).

Рисунок 6. Назначение врачами общей практики детям разных возрастных групп препаратов, рекомендованных и не рекомендованных для лечения респираторных заболеваний в детском возрасте в Нидерландах в 1998 г.

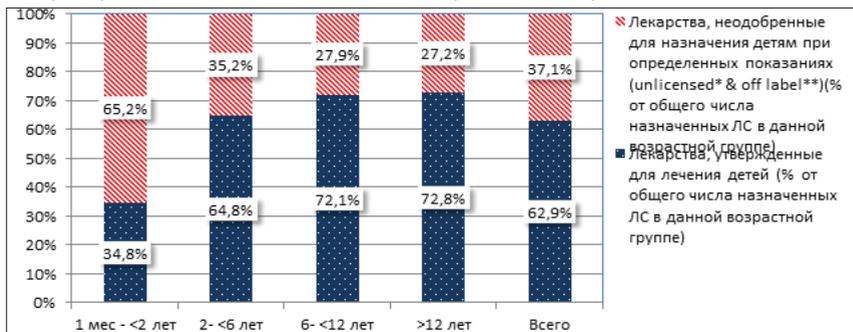
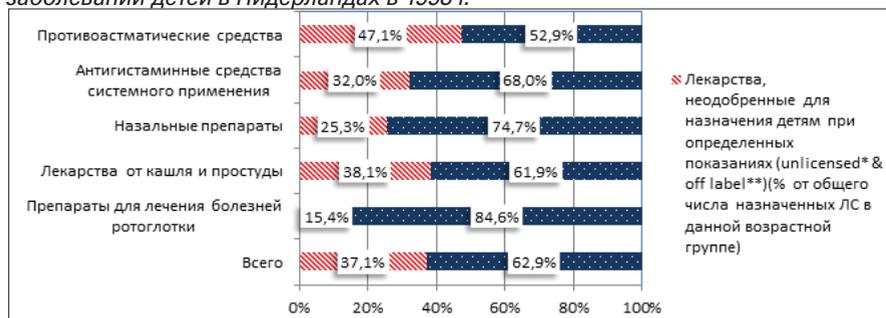


Рисунок 7. Назначение врачами общей практики различных групп препаратов, рекомендованных и не рекомендованных для лечения респираторных заболеваний детей в Нидерландах в 1998 г.



* «Unlicensed» – незарегистрированные ЛС.

** «Off-label» – применение ЛС в лекарственной форме, режиме дозирования для популяции (например, возрастной группы) или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции (FDA, 1997). (Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. Jong G.W., Eland I.A., Sturkenboom M.C., van den Anker J.N., Strickerf B.H. // Eur Respir J. 2004. Feb; 23 (2): 310-3.)

Задание

1. Дайте характеристику дизайна данного фармакоэпидемиологического исследования.
2. Опишите особенности назначения препаратов для лечения заболеваний дыхательных путей у детей.
3. Выскажите гипотезы, объясняющие частое назначение детям с респираторными заболеваниями нелегальных препаратов, а также лекарственных средств в нарушение или при отсутствии утвержденных рекомендаций.
4. Какие дополнительные данные необходимо собрать, чтобы завершить полноценное фармакоэпидемиологическое исследование?

Эталоны ответов

1 – в	4 – а	7 – г	10 – б	13 – а, б	16 – г
2 – а	5 – г	8 – а, б, в, г	11 – г	14 – б	
3 – г	6 – а, б, в	9 – а, б, в, г	12 – а	15 – в	

Тестовые задания

Задача 1

1. Дизайн исследования: описательное ретроспективное поперечное фармакоэпидемиологическое исследование. Изучаемая группа – население Эстонии 1989–1997 гг. (сплошное исследование).
2. В изучаемый период отмечался выраженный рост потребления гормональных препаратов с уровня около одной установленной суточной дозы DDD до примерно 11 таких доз на 1000 жителей в сутки. Одновременно происходило снижение частоты абортс примерно с 180 до 110 на 100 тыс. населения.
3. Произошедшие изменения могут быть объяснены изменением отношения к абортс как к вмешательству, связанному с высоким риском осложнений, вплоть до утраты репродуктивной функции, и популяризацией средств гормональной контрацепции, как

со стороны врачей, так и сложившегося «общественного мнения» в отношении к безопасности и необходимости приема данных средств.

Для подтверждения гипотез необходимо детальное изучение практики назначения врачами гормональных препаратов и факторов, определяющих выбор средств контрацепции среди жителей Эстонии.

Задача 2

Дизайн исследования: описательное ретроспективное поперечное выборочное клинико-эпидемиологическое пилотное исследование.

Таблица 14. Приверженность врачей Москвы и Московской области назначению отдельных препаратов в лечении артериальной гипертензии

Препарат	Доля врачей, назначающих данный препарат
Нифедипин SR*	65,5%
Амлодипин	60,9%
Дилтиазем SR-	37,3%
Индапамид	34,5%
Пропранолол SR-	29,1%
Метопролол	18,2%
Периндоприл	28,2%
Рамиприл	10,9%
Лозартан-	10,0%
Моэксиприл	1,8%

Задача 3

1. Дизайн исследования: описательное ретроспективное поперечное фармакоэпидемиологическое исследование. Изучаемая группа – дети в возрасте 0–6 лет, получавшие медицинскую помощь у врачей общей практики в Нидерландах в 1998 г. (выборочное исследование).
2. Результаты показывают высокие доли назначений нелегальных и не рекомендованных препаратов детям с респираторными заболеваниями. Особенно следует отметить, что доля таких назначений в возрастной группе от 1 мес. до 2 лет составила 65,2%. Среди отдельных групп препаратов наиболее высокая доля не рекомендованных назначений приходилась на противоастматические препараты.
3. Высокие показатели нелегального и не рекомендованного назначения лекарств следует интерпретировать с осторожностью, поскольку далеко не все эти назначения могут быть отнесены к врачебным ошибкам. На самом деле, к этому приводит отсутствие лицензированных препаратов в соответствующих лекарственных формах и дозировках для различных возрастных групп детей. Еще одной причиной для осторожной интерпретации этих результатов является факт, что информация о препарате, которая соответствует утвержденным рекомендациям, может отличаться от той, которая присутствует в различных клинических руководствах, правда, следует отметить, что последние, как правило, содержат данные, основанные на опыте, а не на доказательствах.
4. Для подтверждения гипотез необходимы постмаркетинговые исследования использования в педиатрической практике препаратов, результаты которых должны восполнять дефицит знаний о безопасности и эффективности назначений лекарств среди детей, поскольку проведение экспериментальных клинических исследований ограничивается этическими нормами.

Литература

1. «Общая эпидемиология с основами доказательной медицины» / Под ред. академика РАМН, проф. Покровского В.И., академика РАМН, проф. Брико Н.И. ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Медиа Сфера, 2004.
3. «Туберкулез. Выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы», 2-е издание / Под ред. Фридена Т. 2004. ВОЗ, Женева, С. 366–370.
4. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015. № 2. С. 5–18.

2.5. НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдательные аналитические исследования были разработаны, прежде всего, для выявления и количественной оценки действия причин, влияющих на возникновение и распространение болезней. В современной клинической эпидемиологии эти исследования проводят также с целью выявления факторов, определяющих исходы развития болезни.

Аналитические исследования внесли весомый вклад в развитие современной медицинской науки и практики, определив ведущие факторы риска развития многих заболеваний. Например, была установлена связь между раком легких и курением табака, выраженная связь между краснухой беременных и врожденными уродствами у детей, комплексные связи между артериальной гипертензией, курением и повышенным содержанием холестерина в крови и ишемической болезни сердца и т. д. Кроме того, аналитические исследования широко применяют для оценки эффективности и безопасности методов лечения, расследовании вспышек болезней инфекционной и неинфекционной природы.

Рисунок 8. Наблюдательные аналитические исследования



Согласно принятой классификации аналитические исследования относят к группе наблюдательных исследований (рис. 8), главное условие проведения которых – невмешательство в естественное течение процессов возникновения и распространения заболеваний (в отличие от экспериментальных исследований). Но наблюдательные

аналитические исследования и экспериментальные исследования роднит наличие группы сравнения, то есть анализ изучаемого явления (например, механизмов развития болезни) проводится путем разделения его на части (основную и контрольную группу).

На этапе организации любого научного исследования формируется рабочая гипотеза, что подразумевает предвосхищение результата, ради которого данное исследование организовано.

В аналитических исследованиях рабочая гипотеза подразумевает отличие опытной группы от контрольной, то есть предполагается, что изучаемый фактор имеет причинно-следственную связь с изучаемым исходом воздействия, например болезнью. Существует альтернатива рабочей гипотезе – нулевая гипотеза, которую в ходе исследования специалисты опровергают. Согласно нулевой гипотезе изучаемые группы людей не отличаются друг от друга или отличия между ними статистически недостоверны, а предполагаемый фактор риска или этиологический фактор таковым не является.

Аналитические исследования призваны ответить на ряд вопросов:

- почему кто-то болеет чаще, а кто-то реже?
- почему где-то болеют чаще, а где-то реже?
- почему когда-то болеют чаще, а когда-то реже?

Вопрос «Почему?..» подразумевает поиск причины при известном следствии или определение следствия от известной причины: в любом случае ставят задачу установить причинно-следственную связь между причиной (П) и следствием (С) (рис. 9).

Рисунок 9. Гипотеза наличия причинно-следственной связи между причиной и следствием



Окончательный результат аналитического исследования – определение причины или вероятности существования данной причины при известном следствии.

Выявление значимых различий в проявлениях заболеваемости различных групп населения – основа для выработки рабочих гипотез о факторах риска возникновения и распространения болезни. И только после формирования рабочей гипотезы приступают к ее проверке в аналитических исследованиях.

По особенностям организации выделяют четыре основных варианта наблюдательных аналитических исследований:

- экологические (корреляционные) исследования;
- поперечные (одномоментное) исследования.
- исследования случай-контроль;
- когортные исследования.

Экологические исследования

Экологические (корреляционные) исследования – вид эпидемиологических исследований, при которых изучают показатели воздействия неблагоприятных факторов и их последствия. Название этого типа исследований отражает факт того, что в них широко изучалось влияние факторов окружающей среды.

В когортных исследованиях и исследованиях случай-контроль объект наблюдения – популяция (совокупность единиц наблюдения). На каждого человека составляют регистрационный документ, содержащий различные учетные признаки, в том числе и факториальные.

В экологическом исследовании объект наблюдения также составляет население (популяция), но специальные учетные формы для каждого человека из этой популяции не применяют. Для выделения изучаемой части населения, особенно на первом этапе анализа, используют территориальный признак – общность территории проживания. В дальнейшей сводке и группировке данных хотя и применяют более детальные признаки времени, территории и «лица», но чаще всего они лишь косвенно связаны с воздействием фактора риска.

В экологических исследованиях нет четкого разделения изучаемой популяции на основную и контрольную группы. Однако даже в пределах одной территории различные выделенные группы населения с разной заболеваемостью и разными показателями активности факторов риска можно рассматривать по отношению друг к другу как основные и контрольные. Заболеваемость всего населения данной территории в данное время (экспонированные) также сравнивают с заболеваемостью того же населения в другое время (контроль).

Примером может служить исследование связи уровня дохода с показателями смертности от рака или сердечно-сосудистых заболеваний. При таких исследованиях присутствует опасность возникновения ошибки в выводах, когда случайные сочетания показателей распространенности какого-либо фактора и связанного с ним явления принимают за наличие причинно-следственной связи между ними. Подобные ошибки называют экологическими артефактами. Это те ситуации, при которых корреляция между показателями, выявленная на основе исследований групп населения, необязательно прослеживается при исследованиях на индивидуальном уровне. И достоинства, и недостатки экологического исследования связаны (кроме объекта наблюдения) еще и с тем, что в нем используют официальную информацию о заболеваемости, различных воздействиях, экономических и других факторов.

С одной стороны, сбор и описательный анализ таких данных сравнительно несложен. Это дает возможность поиска факторов риска путем сравнения их набора и активности на территориях с различной частотой заболеваний, равно как и на одной территории, но в разное время и в группах, выделенных по различным индивидуальным признакам.

С другой стороны, официальные данные о заболеваемости и воздействии факторов риска недостаточно надежны, могут отсутствовать или быть недоступны. Но даже при достаточно полной информации во многих случаях бывает трудно объяснить выявленные проявления заболеваемости, так как для этого необходима другая организация аналитического исследования. В связи с этим выводы о причинах заболеваемости населения, полученные в ходе экологических исследований, во многих случаях рассматривают как ориентировочные. Например в экологическом исследовании, проведенном японскими авторами, ассоциация между количеством учреждений с коронарной компьютерной томографической ангиографией и региональными показателями смертности от острого инфаркта миокарда (Int. J. Health Geogr. 2018; 17: 13).

Результат экологических исследований – определение новых гипотез и выявление зон повышенного внимания.

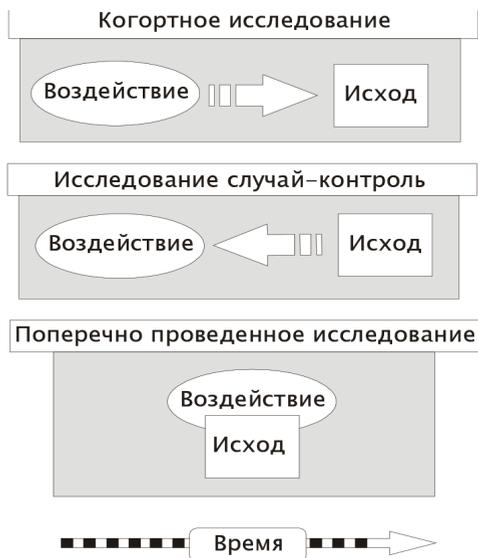
Поперечные исследования (исследования распространенности, одномоментные исследования)

Цель поперечного (одномоментного) исследования – описание взаимосвязи между болезнью (или другими состояниями здоровья) и факторами, существующими в опре-

деленной популяции в конкретное время и оказывающими как благоприятное, так и отрицательное воздействие на людей. Одномоментные исследования часто составляют основу для решения вопросов оперативного управления в здравоохранении. Это обусловлено возможностью постоянного обновления данных о состоянии здоровья отдельных контингентов путем исследования небольших групп населения.

Данное исследование выполняют в определенный момент, однако собранные факты могут касаться событий в прошлом (например, изучение амбулаторных карт пациентов для того, чтобы установить, как часто измеряли артериальное давление за последние 6 лет). В рамках поперечного исследования оценивают распространенность (превалентность) случаев болезни и распространенность факторов риска, а также оценивают их сочетание.

Рисунок 10. Сравнительная характеристика трех аналитических исследований: когортного, случай-контроль и поперечного исследования



На рис. 10 представлена сравнительная характеристика исследования случай-контроль, когортного исследования и поперечного исследования. В отличие от когортного исследования и исследования случай-контроль (то есть продольных исследований), такое исследование – поперечное относительно оси времени (факторы риска и болезни изучают одновременно).

Этапы проведения поперечного исследования:

- Формирование выборки (когорты) из генеральной совокупности с учетом признаков включения и исключения (рис. 11). Выборка должна быть качественно и количественно репрезентативной.
- Сбор информации о распространенности фактора риска и болезни. Каждый участник исследования проходит медицинское обследование с использованием физикального осмотра, лабораторных тестов и необходимых методов функциональной диагностики. О воздействии факторов риска специалисты чаще всего узнают от самих пациентов, полагаясь на их память и осведомленность. Проводят сбор производственного анамнеза, информацию о социально-экономическом и бытовом статусе участников, наследственности и т. д.

- В результате одномоментного обследования выборки (когорты) формируют четыре группы участников:
 - больные люди, на которых воздействует изучаемый фактор;



- больные люди, на которых не действует предполагаемый фактор риска;
- группа здоровых участников, у которых определено воздействие изучаемого фактора;
- группа здоровых участников, у которых действие предполагаемого фактора риска не подтверждено.
- Описание клинической картины болезни, а также установление случаев воздействия предполагаемых факторов риска.
- Формирование гипотез о факторах риска и болезнях и их взаимосвязи.
- Расчет показателей. В одномоментных исследованиях, как уже упоминалось, рассчитывают показатель превалентности (распространенности). В зависимости от количества наблюдений за когортой, возможен расчет показателя превалентности периода (PR) и моментной превалентности (PRM):

$$\frac{A}{N} \times R$$

где А – число всех больных участников исследования, при однократном выявлении – показатель PRM, при многократном – PR; N – численность выборки; R – размерность.

- Оценка достоверности различий.
Достоинства исследования:
- Описывает клиническую картину заболеваемости с одновременной регистрацией факта воздействия изучаемой причины.
- Простой алгоритм проведения.
- Информативность.
- Низкие экономические затраты.
- Недостатки исследования:
- Отсутствие группы сравнения.
- Невозможно однозначно установить причинно-следственные связи, так как при поперечных исследованиях не получают непосредственных данных о последовательности событий.

Исследования случай-контроль

Цель исследования случай-контроль – определение причин возникновения и распространения болезней. В исследованиях случай-контроль вероятность существования причинно-следственной связи обосновывается не разной частотой заболеваемости, а различной распространенностью (встречаемостью) предполагаемого фактора риска в основной и контрольной группах.

В исследовании случай-контроль поиск причинно-следственных связей идет в направлении от следствия к предполагаемой причине (рис. 12).

Рисунок 12. Направление поиска причинно-следственных связей в исследованиях случай-контроль



Исследование случай-контроль может быть только ретроспективным, так как проводится на основе архивных данных. Чаще всего источником информации в исследованиях случай-контроль выступают истории болезни, находящиеся в архивах медицинских учреждений, воспоминания пациентов или их родственников в рамках интервью или по результатам анкетирования.

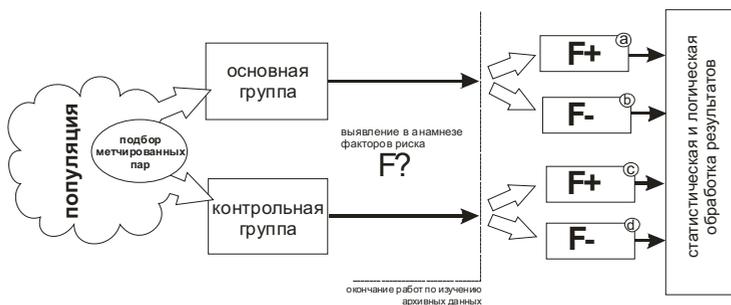
Данный вид исследования можно проводить как предварительное изучение причинно-следственных связей между предполагаемым фактором риска и конкретным заболеванием. В дальнейшем данная проблематика может быть изучена в когортных исследованиях.

Этапы проведения исследования случай-контроль

Исследование случай-контроль (рис. 13), как и когортное исследование, начинают с определения генеральной совокупности, то есть той части популяции, в отношении которой будут проводить исследование. Учитываются критерии включения и исключения, утвержденные на подготовительном этапе исследования. Здесь можно учитывать такие индивидуальные характеристики потенциальных участников, как пол, возраст, принадлежность к расе, место работы, вредные привычки и т. д. Немаловажна территория проживания изучаемой группы населения и время экспозиции негативных факторов.

Затем проводят формирование выборки. В исследованиях случай-контроль набирают участников, имеющих определенное патологическое состояние. Данные лица будут представлены в основной группе. В контрольную группу входят условно здоровые участники, у которых нет изучаемой болезни. В итоге выборка наполовину состоит из больных, а другая половина представлена условно здоровыми участниками.

Рисунок 13. Алгоритм выборочного исследования случай-контроль



Один из способов формирования основной и контрольной групп – метод подбора соответствующих пар (matching, подбор метчи рованных пар). Содержание данного подхода заключается в индивидуальном подборе каждому участнику основной группы участника кон-

трольной группы с учетом ряда антропометрических, половых, социальных, этнических и других отличительных признаков. В итоге исследователи получают примерно одинаковые группы сравнения с единственным отличием: наличие или отсутствие изучаемой болезни.

Следующий этап исследования – определение в основной и контрольной группах лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию предполагаемых факторов риска.

Затем данные о наличии или отсутствии изучаемого фактора риска в основной и контрольной группах сводят в таблицу сопряженности (четырёхпольная таблица) (табл. 14). Этап деления основной и контрольной группы на подгруппы можно повторять столько раз, сколько факторов риска было выявлено в результате изучения архивных данных.

По правилу построения таблиц (хотя не все авторы придерживаются этого правила), в строках таблицы указывают подлежащие (группы): основная – лица с изучаемой болезнью, контрольная – лица, свободные от данного заболевания. В столбцы заносят критерии, по которым проводят сравнение групп участников (наличие или отсутствие воздействия фактора риска).

Завершающий этап исследования – статистический и логический анализ полученных данных и формулирование выводов.

Статистическая обработка полученных данных в исследованиях случай-контроль

Поскольку в исследованиях случай-контроль невозможно рассчитать показатели инцидентности и относительного риска, выраженность причинной ассоциации в исследованиях случай-контроль определяют различиями частоты воздействия (частоты встречаемости) факторов риска в группах сравнения, а не различиями в частоте заболеваний в сравниваемых группах.

Таблица 14. Макет четырехпольной таблицы для исследований случай-контроль

Группы	Фактор риска в анамнезе		Всего
	есть	нет	
Больные, страдающие изучаемой болезнью	a	b	a + b
Здоровые или больные, но имеющие другую болезнь	c	d	c + d
Всего	a + c	b + d	b + d

Частоту воздействия (встречаемости) факторов риска в этих группах рассчитывают по той же формуле, что и абсолютный риск в когортных исследованиях, то есть $a / (a + b)$ – для основной группы (случаи), и $c / (c + d)$ – для контрольной группы. Рассчитанная частота воздействия отражает значение вероятности воздействия изучаемого фактора в сравниваемых группах. Дальнейшие расчеты отношения шансов проводят по алгоритмам, рассмотренных на примере когортных исследований. Однако существует разница между показателем отношения шансов, полученным в когортных исследованиях и исследованиях случай-контроль. В когортных исследованиях рассчитывают отношение шансов заболеть при наличии или отсутствия фактора риска, а в исследованиях случай-контроль оценивают отношение шансов встретиться у больных и здоровых участников предполагаемые факторы риска.

В исследованиях случай-контроль возможен расчет показателя этиологической доли по формуле

$$EF = \frac{OR-1}{OR} \times 100\%$$

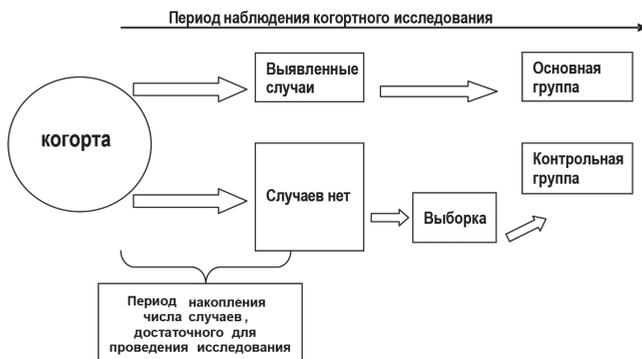
где OR – отношение шансов (odds ratio).

В этой ситуации показатель указывает на удельный вес числа случаев воздействия искомого фактора риска, приводящего к изучаемой болезни.

Исследование случай-контроль по типу выложенной (гнездной) выборки (nested case-control study)

Этот тип организации исследования случая был предложен с целью снизить затраты при проведении когортных исследований. Случаи и контроли в этом исследовании подбираются из определенной когорты, для которой уже собрана часть информации относительно набора и активности факторов риска (рис. 14). Также собирается и анализируется дополнительная информация относительно случаев и контроля отобранных для данного исследования. Этот тип исследования особенно ценен, когда измерение воздействия стоит дорого. При данном дизайне, например, потребуется проверить только часть полученных вначале исследования лабораторных образцов от участников исследования.

Рисунок 14. Схема организации исследования случай-контроль по типу выложенной выборки



Оценку достоверности различий результатов исследования случай-контроль в сравниваемых группах проводят с помощью критериев, используемых в когортных исследованиях: используют критерий Пирсона (хи-квадрат) или точный критерий Фишера.

Ошибки и проблемы в исследованиях случай-контроль

Репрезентативность группы сравнения

Один из значимых вопросов в исследовании случай-контроль – подбор группы сравнения репрезентативной по отношению к изучаемому населению. Когда между группами случаев и контрольной группой установлено различие по частоте встречаемости фактора риска, необходимо задать вопрос: действительно ли уровень встречаемости фактора, наблюдаемый в контрольной группе уровнем, является ожидаемым среди всего населения? Или по-другому: могут ли представители данной контрольной группы иметь необычно высокий или низкий уровень подверженности изучаемому фактору, существенно отличающийся от частоты встречаемости данного фактора среди всего населения, в отношении которого проводится исследование? В случае положительного ответа на данные вопросы потребуется пересмотреть принципы формирования контрольной группы.

Трудности в исследованиях случай-контроль, связанные с подбором пар

Проблемы с соответствием имеют два типа: практический и концептуальный.

Практические проблемы при подборе пар возникают, например, если попытаться найти пару, используя слишком много характеристик. Предположим, что в исследова-

нии было решено найти пару к каждому случаю по полу, возрасту, семейному положению, числу детей, почтовому индексу места жительства и месту работы. Если случай – 48-летняя замужняя женщина, имеющая четырех детей, проживающая в районе с почтовым индексом 125017 и работающая на фотохимическом заводе, то будет трудно или даже невозможно найти ей пару полностью подходящую по всем указанным характеристикам. Чем больше переменных, по которым подбирается пара, тем сложнее ее найти.

Возможна еще более важная проблема – концептуальная: как только мы подобрали пару случай-контроль по определенной характеристике (фактору), мы уже не сможем изучить влияние этой характеристики на изучаемую взаимосвязь, поскольку при подборе пар мы уже искусственно установили одинаковую встречаемость данного фактора в обеих группах. Поэтому необходимо заранее исключить из критериев подбора пар те характеристики, которые мы собираемся изучать. Однако если существует взаимосвязь между характеристиками, по которым подбирается пара, и характеристиками, изучаемыми в исследовании, может сложиться ситуация, когда подбор пар может нивелировать различие между группами по значимыми характеристикам, в отношении которых подбор пар специально не проводился.

Ошибки получения информации

Еще одна серьезная потенциальная проблема в исследованиях типа случай-контроль – это ошибка *воспоминания*. Предположим, что мы изучаем возможные связи врожденных уродств с перинатальными инфекциями и проводим исследование случай-контроль, собирая информацию с помощью интервью у матерей детей с врожденными уродствами (случаи) и у матерей детей, родившихся без уродств (контроль). Мать ребенка с врожденным дефектом будет стараться припомнить любые необычные случаи, произошедшие во время беременности. Она пытается понять, была ли патология у ребенка вызвана чем-то, что она не правильно сделала. Такая мать может вспомнить даже о случае легкой простуды, который мать ребенка здорового ребенка, скорее всего, не укажет или, возможно, полностью о нем забыла.

Достоинства и недостатки исследований случай-контроль

Положительные аспекты исследования случай-контроль – возможность их проведения независимо от распространенности изучаемой болезни. Сравнительно небольшие затраты времени, сил и средств необходимы для создания основной группы больных (даже с редко встречающимися заболеваниями), подобрать к ним контрольную группу, опросить и сделать хотя бы ориентировочные выводы. При изучении таких болезней в когортном исследовании пришлось бы подобрать когорту из сотен тысяч людей, наблюдать их длительное время. Это повлекло бы за собой значительные временные, материальные и моральные затраты.

Исследования случай-контроль имеют относительно короткую продолжительность. Длительность исследования напрямую зависит от производительности персонала, участвующего в исследовании. Для получения выводов не нужно, как в когортном исследовании, проводить наблюдение в течение периода, превышающего латентный период развития болезни.

Существует возможность одновременно выявлять несколько факторов риска одного заболевания.

Для исследования случай-контроль характерны сравнительно небольшие экономические затраты. Это делает их привлекательными в том случае, когда исследователь ограничен в финансировании. Однако не следует забывать о том, что каждое исследование обладает своими показаниями и ограничениями.

В исследовании случай-контроль практически невозможно выявить редко встречающиеся причины болезни. В таких случаях скудные данные не позволяют оценить достоверность различий частоты встречаемости фактора риска в группах сравнения и, следовательно, сделать выводы о наличии или отсутствии причинно-следственной связи.

Еще один недостаток данного исследования – невозможность количественно оценить риск возникновения болезни (смерти) от предполагаемой причины. В исследовании количественно определяют лишь показатель «отношение шансов».

В результате исследователь получает низкую достоверность выводов из-за высокой подверженности систематическим ошибкам.

Когортные исследования

Цель когортных исследований – определение причин возникновения и распространения болезней. Это наиболее прямой путь к выявлению этиологии болезней и количественной оценке риска воздействия причинных факторов. Название исследования произошло от слова «когорта» (группа людей). В разных областях деятельности человека понятие «когорта» имеет свои особенности:

- войсковое подразделение, десятая часть легиона в Древнем Риме численным составом 360–600 человек (одна когорта, как правило, включала 3 манипулы);
- в переносном смысле – сплоченная группа людей, соратников;
- в медицине – выборка людей, объединенных общими признаками состояния здоровья, в которой ожидается возникновение случаев болезни.

В когортном исследовании выявление связи между причинами различных следствий происходит в направлении от предполагаемой причины к следствию, чаще всего от фактора риска к болезни (рис. 15).

Рисунок 15. Направление поиска причинно-следственных связей в когортных исследованиях



Когортное исследование может быть основано на трех видах информации:

- **ретроспективные** (архивные) данные (истории болезни, анкеты, результаты опроса участников и т. д.). Такие когортные исследования называют ретроспективными или историческими;
- **проспективные** данные, которые предполагается получать в ходе исследования. Такие когортные исследования называют проспективными (параллельными) когортными исследованиями;
- смешанные данные (проспективные и ретроспективные) – **комбинированные** когортные исследования.

Поскольку когортные исследования чаще всего выборочные, следующий этап исследования состоит в формировании статистической выборки, качественно и количественно репрезентативной. Именно такую выборку называют когортой.

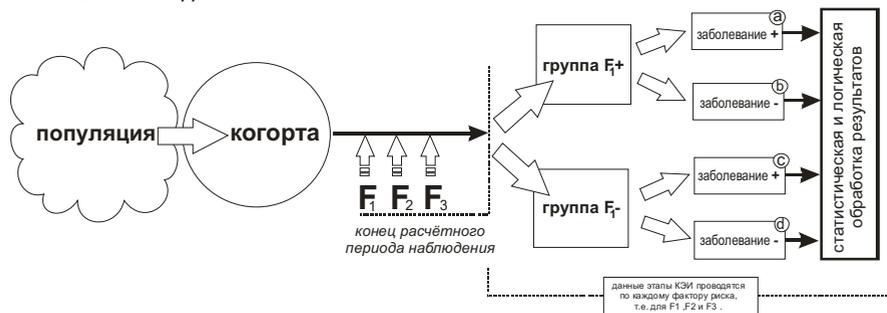
Репрезентативность выборки необходима для экстраполяции полученных в исследовании данных на генеральную совокупность. Иными словами, результаты выборочного исследования должны быть актуальны не только для самой выборки, но и для всех совокупности, имеющих схожие характеристики.

Следующий этап исследования – разделение когорты на две группы: основную и контрольную. Основная группа представлена участниками, на которых воздействует фактор

риска (F+). Такую группу еще называют группой экспозиции. Контрольная или неэкспонированная группа представлена лицами без фактора риска (F-). В нашем примере основную группу составили рожавшие женщины, контрольную – нерожавшие.

В дальнейшем проводят наблюдение за обеими группами. Период наблюдения определяют заранее. Чаще всего он определяется средней продолжительностью периода экспозиции или инкубационного периода. В течение данного отрезка времени участники исследования с установленной периодичностью посещают лечебное учреждение, где проходят медицинское обследование на предмет возникновения ожидаемого исхода (болезни). Последний этап исследования – логическая и статистическая обработка данных.

Рисунок 16. Алгоритм когортного исследования, направленный на выявление одного фактора или нескольких факторов риска, ведущих к развитию одного или нескольких исходов



Универсальным вариантом следует признать когортное исследование, направленное на выявление нескольких факторов риска при нескольких нозологии (рис. 16).

Пример: Когортные исследования используются для изучения редких эффектов лекарств. В исследовании, проведенном специалистами клинической медицины Тайваня, была изучена связь между приемом пропранолола и риском возникновения онкологических заболеваний.

В период с 1 января 2000 года по 31 декабря 2011 года наблюдалась когорта пациентов, созданная на основе Национальной базы данных медицинского страхования Тайваня. Выборка составила 24 238 пациентов. После 12-летнего периода наблюдения кумулятивная инцидентность рака была ниже у пациентов, получавших пропранолол для лечения гипертонии (отношение рисков: 0,75, 95%; ДИ: 0,67–0,85, $p < 0,001$). Наиболее значительным защитный эффект пропранолола для рака головы и шеи, желудка, толстой кишки и предстательной железы был, когда продолжительность воздействия превышала 1000 дней. Однако для подтверждения этих результатов необходимо дальнейшее проведение проспективных когортных исследований.

Статистическая обработка данных, полученных в когортных исследованиях

В результате когортных исследований специалист располагает данными по количеству заболевших в двух сравниваемых группах – в основной и контрольной. В дальнейшем проводят расчет ряда показателей для установления статистически достоверной связи между причиной (фактором риска) и следствием (заболеванием). Для начала полученные результаты группируются в четырехпольной таблице (таблица «2 на 2», таблица сопряженности), представленной в таблице 15.

Таблица 15. Макет четырехпольной таблицы для когортных исследований

Группы	Случаи болезни		Всего
	есть	нет	
Основная группа (экспонированные)	a	b	a + b
Контрольная группа (неэкспонированные)	c	d	c + d
Всего	a + c	b + d	a + b + c + d = N

группа a – заболевшие, на которых воздействовал фактор риска;

группа b – здоровые, на которых фактор риска также действовал;

группа c – заболевшие из контрольной группы;

группа d – здоровые люди, на которых фактор риска действие не оказывал

Следует помнить, что такую таблицу заполняют только абсолютными величинами. По существующим правилам заполнения таблиц в строках указывают подлежащие (то, что подлежит сравнению). В данном случае это две группы участников эпидемиологического исследования. В столбцах таблицы указывают признаки, по которым в результате исследования проводят сравнение: наличие или отсутствие болезни, если речь идет о таблице «2 x 2» для когортных исследований. Заполнение таблицы завершают подсчетом сумм в столбцах и строках. Затем проводят расчет ряда показателей.

Инцидентность

Инцидентность в группах наблюдения (I, риск развития болезни при наличии или отсутствия фактора риска, incidence, risk factor group incidence – IF+ и IF-). Данный показатель указывает на частоту возникновения новых случаев болезни в основной и контрольной группах. Следует помнить, что все случаи в когортном исследовании являются новыми независимо от характера используемой информации (ретроспективные или проспективные), так как изначально в исследовании участвуют относительно здоровые люди. Расчет проводят по следующим формулам:

инцидентность в основной группе (IF+):

$$I_F = \frac{a}{a+b} \times 10^n$$

инцидентность в контрольной группе (IF-):

$$I_F = \frac{c}{c+d} \times 10^n$$

(в этих и других формулах 10^n – размерность показателя).

В большинстве современных научных публикаций авторы показатели инцидентности (и другие показатели) приводят с доверительными интервалами (ДИ, confidential intervals, CI). Доверительные интервалы отражают достоверность оценки гипотезы в конкретном исследовании.

В общем виде формулу для расчета доверительного интервала можно представить следующим образом:

$$\text{Показатель} \pm \text{Критическое значение} \times \sqrt{\text{Стандартное отклонение}}$$

При этом стандартное отклонение (standard deviation, SD) – величина, характеризующая среднее отклонение отдельных наблюдений от их среднего значения. Для расчета доверительных интервалов используют стандартную ошибку (standard error, SE), которая рассчитывается как квадратный корень из стандартного отклонения. В свою очередь стандартная ошибка – величина, характеризующая среднее отклонение от среднего зна-

чения величин суммарной статистики выборки, таких как среднее арифметическое, показатели инцидентности и превалентности и др. (в отличие от стандартного отклонения, которое характеризует отдельные наблюдения), при условии бесконечного числа таких выборок или же в случае с инцидентностью при бесконечном повторении событий, приведших к возникновению данных случаев болезни.

В качестве критического значения наиболее часто используют 1,96, которое позволяет рассчитать 95% доверительные интервалы. Однако могут быть использованы и другие критические значения, например критическое значение 1,64 позволяет рассчитать 90% интервалы, а значение 2,58 – 99,9% интервалы.

Для показателя инцидентности 95% доверительный интервал считается по формуле:

$$95\% \text{ CI(IF)} = \text{IF} \pm 1,95 \times \text{SD},$$

где SD – стандартное отклонение (standard deviation), которое рассчитывается по формуле:

$$\text{SD}_{\text{IF}} = \frac{\text{IF} \times (10^n - \text{IF})}{\text{NF}}$$

где NF – число лиц в выделенной по наличию или отсутствию фактора риска группе (в таблице «2 × 2» для группы IF + NF = a + b, а для группы IF – NF = c + d).

Если доверительные интервалы показателей групп, выделенных по фактору риска, перекрываются (используют термин трансгрессия), это свидетельствует о том, что между группами нет достоверных различий и должна быть принята нулевая гипотеза. Однако кроме доверительных интервалов оценку достоверности различий между группами проводят с использованием критерия Пирсона (хи-квадрат, χ^2), критерия Менделя – Хензела, хи-квадрат с поправкой Йетса, критерия точного критерия Фишера.

Показатель инцидентности человек-время

Показатель инцидентности человек-время (person-time incidence rate, PtR, показатель плотности инцидентности, incidence density) наиболее точно измеряет частоту (риск) возникновения новых случаев в группе риска. В проспективных когортных исследованиях отдельные участники могут выбывать из исследования или заболеть ожидаемой болезнью до окончания периода наблюдения. В связи с этим риск возникновения новых случаев возрастает, так как численный состав групп становится меньше. Таким образом, для отдельных лиц из группы риска, время, в течение которого они подвергались риску заболеть, оказывается разным. Показатель инцидентности не учитывает этого факта, и поэтому недостаточно точно измеряет средний риск заболеть каждого лица, входящего в группу риска. Для расчета показателя инцидентности человек-время используется следующая формула, представленная в общем виде:

$$\text{PtR} = \frac{a}{\sum T} \times R$$

где a – выявленные случаи болезни в группе наблюдения;

T – время пребывания участника в исследовании (чаще всего измеряется в годах), для каждого участника время пребывания будет индивидуально;

R – размерность (10^n).

Относительный риск

Относительный риск (relative risk, RR). Значение относительного риска используется для оценки наличия связи между фактором риска и возникновением болезни.

Расчет относительного риска проводят по формулам:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

или

$$RR = \frac{I_F^+}{I_F^-}$$

При относительном риске равном единице ($RR = 1$) связь между фактором и болезнью отсутствует.

Ситуация, при которой относительный риск больше единицы ($RR > 1$), указывает на то, что инцидентность в основной группе больше, чем в основной, то есть риск заболеть при наличии изучаемого фактора больше, чем при его отсутствии. Данные результаты дают основание считать изучаемый фактор вредным, который приводит к болезни, то есть фактором риска. Если величина относительного риска меньше единицы ($RR < 1$), значит, риск заболеть у экспонированных лиц ниже, чем у тех, на кого изучаемый фактор не воздействовал, следовательно, данный фактор, вероятно, оказывает благоприятное воздействие на здоровье (защитный фактор). Для оценки точности и достоверности показателя относительного риска в современных научных работах приводят его доверительные интервалы. Если доверительный интервал относительного риска включает единицу, это говорит о том, что в данном исследовании оценка относительного риска не достоверна и может быть подвержена влиянию случайности.

Для расчета формул доверительных интервалов используют натуральный логарифм показателя относительного риска ($\ln(RR)$), стандартное отклонение (SD), которое рассчитывается по формуле:

$$SD(\ln(RR)) = \frac{1}{a} - \frac{1}{(a+b)} + \frac{1}{c} - \frac{1}{(c+d)}$$

Доверительный интервал для натурального логарифма RR составляет:

$$95\% CI_{\ln(RR)} = \ln(RR) \pm 1.96 \times \sqrt{SD(\ln(RR))}$$

После этого необходимо провести операцию, обратную нахождению натурального логарифма – **потенцирование**, т.е. возвести число e (**число Эйлера**) в соответствующую степень.

Окончательный вид формулы доверительных интервалов для RR :

$$95\% CI_{RR} = e^{[\ln(RR) \pm 1.96 \times \sqrt{SD(\ln(RR))}]}$$

где $e = 2,718282$.

Несмотря на некоторую громоздкость этой формулы, а также и других формул, приведенных ниже, расчеты доверительных интервалов, требующих использования логарифмирования и потенцирования могут быть проведены с использованием калькулятора с функциями «ln» и «ху» (на сегодняшний день калькуляторы многих моделей сотовых телефонов снабжены этими функциями). Также существует большое количество статистических программ, выполняющих эти расчеты.

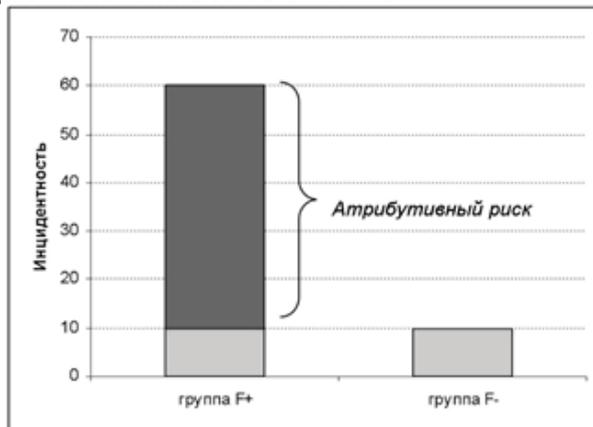
Атрибутивный риск

Синонимичные понятия – разница рисков, абсолютная разность рисков, добавочный риск, attributable risk.

Этот показатель выражает и частоту, и долю избыточной заболеваемости, обусловленной влиянием фактора риска не только в группе риска, а во всей популяции, в которой «рассеяны» представители группы риска.

Данный показатель основан на исключении случаев болезни, не связанных с изучаемым фактором. Предположим, что изучаемая причина болезни дополнительна и не единственна. В свою очередь этиологический фактор и другие неизвестные исследователям дополнительные причины (факторы риска) присутствуют и в основной, и в контрольной группах. Для того чтобы определить количество случаев болезни в основной группе, связанных с изучаемым фактором риска (дополнительной причиной), необходимо исключить случаи, предположительно связанные с другими факторами. Так как в контрольной группе отсутствует изучаемый фактор риска, значит, все случаи болезни в данной группе связаны с другими факторами риска (рис. 17).

Рисунок 17. Атрибутивный риск в основной группе



Можно предположить, что эти же факторы с такой же частотой вызывают заболевания и в основной группе, так как их пагубное воздействие никто не исключал. Это происходит зачастую по причине их неизвестности или из-за неправильной организации исследования. Разница между инцидентностью в опытной группе и контрольной определяет число больных при воздействии изучаемого фактора риска.

Именно разница абсолютных рисков разных групп населения составляет атрибутивный (добавочный, избыточный) риск, то есть дополнительный риск, порожденный действием предполагаемой причины и выраженный в той же частоте заболеваний, что и сравниваемые показатели:

$$AR = \left(\frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} \right)$$

$$\text{или } AR = IF^+ - IF^-$$

Стандартное отклонение атрибутивного риска определяется по формуле:

$$SD_{AR} = \frac{IF^- \times (1 - IF^-)}{(a+b)} + \frac{IF^+ \times (1 - IF^+)}{(c+d)}$$

При этом 95% доверительный для атрибутивного риска интервал рассчитывается как:
 $AR \pm 1,96 \times \sqrt{SD_{AR}}$

Этиологическая доля

Этиологическая доля (доля добавочного риска, attributable fraction – AF или etiologic fraction – EF). Данный показатель содержит ту же информацию, что и атрибутивный

риск. Этиологическая доля указывает на удельный вес случаев заболевания от изучаемого фактора риска в общем количестве больных основной группы. Расчет проводят по формулам:

$$EF = \frac{AR}{IF^+} \times 100\% \quad \text{или} \quad EF = \frac{RR-1}{RR} \times 100\%$$

Следует отметить, что IF^+ (инцидентность в группе с наличием фактора риска) должна быть в одной размерности с AR .

Доверительные интервалы для этиологической доли могут быть получены из доверительных интервалов атрибутивного риска. В формулу для расчета этиологической доли подставляются верхние и нижние значения интервалов.

Добавочный риск для популяции и процент добавочного риска для популяции

Особую значимость для здравоохранения имеют показатель, именуемый атрибутивным (добавочным) риском для популяции, или популяционным атрибутивным (добавочным) риском (population attributable risk, ARP; population attributable risk, PAR).

$PAR = IP - IF^-$, где IP – инцидентность в популяции в одной размерности с IF^- (IF^- – это инцидентность в группе, где фактор отсутствует).

Также большое значение имеет показатель добавочного риска для популяции, выраженный в процентах от общего риска ($PAR\%$). Данный показатель является аналогом этиологической доли, рассчитанным не для выборки (когорты), а для генеральной совокупности. Добавочный популяционный риск необходим для оценки риска возникновения предполагаемого исхода (болезни) при воздействии изучаемого фактора на популяцию. Атрибутивный риск для популяции отражает избыточную, возможно, предотвратимую заболеваемость, которую связывают с действием определенного фактора. Именно поэтому знание ARP помогает органам здравоохранения определить приоритетные направления профилактики болезней и наиболее эффективно использовать имеющиеся ресурсы.

Формула расчета:

$$PAR\% = \frac{(IP - IF^-)}{IP} \times 100\%$$

где IP – инцидентность в популяции в одной размерности с IF^- (IF^- – это инцидентность в группе, где фактор отсутствует).

Зная процент атрибутивного риска для популяции и показатель заболеваемости в популяции, можно с помощью пропорции рассчитать, сколько случаев болезни может быть предотвращено в популяции, если удастся полностью исключить влияние данного фактора.

Вероятность и шансы

Вероятность, используемая для выражения различных показателей, соответствует доле лиц, обладающих некоторой характеристикой в определенной группе, например возникновением болезни. Показатель инцидентности также можно рассматривать как разновидность вероятности. При этом вероятность отсутствия той же самой характеристики может быть рассчитана путем вычитания предыдущей вероятности из единицы (вероятность отсутствия события = 1 – вероятность события). В свою очередь шансы – это отношение этих двух вероятностей (отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что оно не произойдет).

Шансы и вероятность отражают одну и ту же информацию, но по-разному ее выражают. Одно может быть легко преобразовано в другое с помощью двух простых формул:

шансы события = (вероятность события) / (1 – вероятность события),

вероятность события = (шансы события) / (1 + шансы события).

Доверительные интервалы к шансам события рассчитывают с помощью натуральных логарифмов (ln):

$$\ln(\text{шансов}) = \ln\left(\frac{a}{b}\right)$$

где a – вероятность события, b – (1 – вероятность события);
95% доверительный интервал рассчитывается по формуле:

$$95\% \text{ CI}_{\ln(\text{шансов})} = \ln(\text{шансов}) \pm 1,96 \times \sqrt{SD(\ln(\text{шансов}))}$$

При этом стандартное отклонение (SD) оценивается по формуле:

$$SD(\ln(\text{шансов})) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$

Если провести потенцирование для возврата от натурального логарифма шансов к просто шансам, то формула для расчета доверительных интервалов к шансам будет иметь следующий вид:

$$95\% \text{ CI}_{\text{шансов}} = e^{[\ln(\text{шансов}) \pm 1,96 \times \sqrt{SD(\ln(\text{шансов}))}]}$$

где $e \approx 2,718282$.

Расчет доверительных интервалов для вероятности (например, для инцидентности) также может быть сделан с использованием натуральных логарифмов:

$$\ln(\text{вероятности}) = \ln\left(\frac{a}{a+b}\right)$$

где a – вероятность события, b – (1 – вероятность события).

Стандартное отклонение для ln (вероятности) оценивается по формуле:

$$SD(\ln(\text{вероятности})) = \frac{1}{a}$$

95% доверительный интервал для ln (вероятности) определяется как:

$$95\% \text{ CI}_{\ln(\text{вероятности})} = \ln(\text{вероятности}) \pm 1,96 \times \sqrt{SD(\ln(\text{вероятности}))}$$

Проведя потенцирование значений доверительного 95% интервала натурального логарифма вероятности, получим формулу расчета 95% доверительного интервала к вероятности:

$$95\% \text{ CI}_{\text{вероятности}} = e^{[\ln(\text{вероятности}) \pm 1,96 \times \sqrt{SD(\ln(\text{вероятности}))}]}$$

где $e \approx 2,718282$.

Отношение шансов

Отношение шансов (odds ratio, OR). Данный показатель указывает, во сколько раз шанс заболеть в основной группе, больше шанса заболеть в контрольной группе.

Расчет отношения шансов:

$$\text{Отношение шансов} = \frac{\text{Шансы заболеть в основной группе}}{\text{Шансы заболеть в контрольной группе}}$$

Формула расчета отношения шансов для таблицы «2 x 2»:

$$OR = \frac{(a \times d)}{(b \times c)}$$

Приблизительные 95% доверительные интервалы к отношению шансов можно рассчитать по формуле:

$$95\% \text{ CI}_{OR} = e^{[\ln(OR) \pm 1,96 \times \sqrt{SD(\ln(OR))}]}$$

где $e \approx 2,718282$.

При этом $SD(\ln(OR))$ – стандартное отклонение для натурального логарифма OR, для значений из таблицы «2 x 2» стандартное отклонение рассчитывается как:

$$SD(\ln(OR)) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

Отношение шансов оценивают так же, как и относительный риск.

Величина отношения шансов равной единицы ($OR = 1$) указывает на отсутствие причинно-следственной связи изучаемого фактора и болезни. Если отношение шансов меньше единицы ($OR < 1$) возможно предположение о защитных свойствах изучаемого фактора. Величина $OR > 1$ указывает на возможную связь между болезнью и вредным действием изучаемого фактора.

В когортных исследованиях показатель «отношение шансов» – альтернатива относительному риску. Поэтому допустимо их равноценное использование. Отношение шансов можно рассматривать как аппроксимацию относительного риска. Количественно отношение шансов всегда показывает большие различия между группами, по сравнению с показателем относительного риска. Однако при редко встречающихся болезнях (с низкой инцидентностью), то есть когда значения a и c из таблицы «2 x 2» представлены единичными случаями, но при этом значения b и d – большие группы (например, если в каждой группе наблюдалось по 10000 человек), тогда $b \approx a + b$ и $d \approx c + d$, следовательно, $OR \approx RR$.

Недостатки когортных исследований

Когортные исследования, как и любое другое исследование, имеют сильные и слабые стороны, определяющие область применения данных исследований. Известны ситуации, при которых когортные исследования не могут быть использованы. Например, при изучении редко встречающихся болезней проводить когортные исследования затруднительно. Возникает необходимость формировать когорту большой численности, чтобы появилась возможность встретить случаи редкого заболевания. Чем реже встречается болезнь, тем больше возрастает физическая невозможность создать необходимую когорту. Особенность когортного исследования такова, что исследователь ожидает исходы в группах, располагая данными по факторам риска. В этой ситуации наиболее целесообразно изучать воздействие на человека редких факторов риска, действие которых специалисты знают наверняка.

Другие существенные недостатки когортных исследований – их высокая стоимость и зачастую большая продолжительность, например фрамингамское исследование длилось 46 лет.

Достоинства когортных исследований

- Возможность (и нередко единственная) получения достоверной информации об этиологии болезней, особенно в тех случаях, когда эксперимент невозможен.
- Единственный способ оценки показателей абсолютного, атрибутивного, относительного риска возникновения заболевания и оценки этиологической доли случаев, связанных с предполагаемым фактором риска.
- Возможность выявлять редко встречающиеся причины.
- Возможность одновременно выявлять несколько факторов риска одного или нескольких заболеваний.
- Достаточно высокая достоверность выводов, связанная с тем, что в когортных исследованиях гораздо легче избежать ошибок при формировании основных и контрольных групп, так как они создаются после выявления изучаемых эффектов (заболеваний, смертей и др.).

Часто возникающие ошибки в когортных исследованиях

Информационная ошибка при оценке исходов

Если врач, который решает, развилась ли болезнь у конкретного участника исследования, знает, подвергался ли он тому или иному воздействию, и при этом ему также известно, какая гипотеза проверяется в данном исследовании, он может сделать ошибочное суждение относительно факта наличия или отсутствия болезни. Эту проблему можно решить, применяя метод «ослепления», то есть необходимо скрывать от врача, который делает оценку наличия болезни, информацию о подверженности участников исследования тем или иным факторам риска.

Информационная ошибка, связанная с анализом документов

Такая ошибка может возникать в ретроспективных когортных исследованиях, если качество и степень доступной информации отличаются для людей, подвергавшихся и не подвергавшихся определенному воздействию.

Ошибки из-за выхода из-под наблюдения (миграция) или отсутствия ответа на разосланные анкеты

Особую проблему эта ситуация будет представлять в случае, если вероятность ухода из-под наблюдения или потеря возможности получать информацию от участников, включенных в исследование, будет неодинаковой среди лиц, различающихся по значимым характеристикам. Например, если из-под наблюдения будут чаще выпадать лица, у которых развилось изучаемое заболевание, или же среди не ответивших на анкету, чаще будут встречаться лица, подверженные изучаемому фактору.

Ошибки при проведении анализа

Как и в любом другом типе исследований, если у специалиста, который анализирует данные, есть предвзятое мнение о полученных результатах, он может неумышленно внести ошибочные суждения в интерпретацию этих результатов.

Ошибки в аналитических исследованиях и способы их контроля

Классификация ошибок в аналитических исследованиях представлена на рисунке 18.

Рисунок 18. Классификация ошибок в аналитических исследованиях



Случайные ошибки

Случайная ошибка исследования – исключительно случайное расхождение между результатами измерения какого-либо явления в конкретном выборочном исследовании и истинной величиной этого явления. Случайная ошибка в отдельном исследовании может отклонить результат от истины с одинаковой вероятностью в сторону заниженной или завышенной оценки.

Источник случайных ошибок – непреднамеренные незначительные неточности в определении популяции, формировании репрезентативной выборки, оформлении учетных документов, составлении основных и контрольных групп, измерении явлений в группах и фиксации результатов и т. д.

Если бы существовали только случайные ошибки, то, несмотря на возможное различие результатов, полученных на небольших выборках, среднее значение серии исследований достаточно надежно соответствовало бы истинному значению измеряемого явления.

Способ уменьшения случайной ошибки – составление репрезентативной выборки как по объему, так и по признакам популяции. Полностью исключить случайную ошибку невозможно, но следует ее минимизировать, тщательно продумывая всю организацию и протокол предстоящего исследования, и затем выполняя его в соответствии с протоколом.

Систематические ошибки

Систематическая ошибка, или смещение – это непреднамеренное, но регулярное, неслучайное, однонаправленное отклонение результатов измерения от истинного значения. Систематические ошибки могут создать видимость различий, когда в действительности их нет, или наоборот, скрыть различия, которые на самом деле существуют.

Ошибки выбора (отбора)

Данный вид систематической ошибки возникает в результате отбора участников исследования в выборку и при делении их на группы сравнения. На этапе формирования выборки возможны ошибки, связанные с нечетким формулированием критериев включения и исключения. В связи с этим в исследование включаются те участники, которые по своим индивидуальным характеристикам не подходят к целям эпидемиологического исследования. Например, если цель исследования – выявить частоту встречаемости избыточной массы тела у больных ишемической болезнью сердца, то здесь не могут участвовать здоровые лица, то есть без ишемической болезни сердца.

На этапе формирования групп также возможны ошибки, связанные неравнозначностью сформированных групп. Результаты исследования, полученные в сравниваемых группах, невозможно сравнить без ошибки до тех пор, пока не будет произведена статистическая корректировка.

Также при формировании выборки возможны следующие смещения:

- центростремительное смещение (концентрация хронических и серьезных больных и максимальные возможности диагностики и лечения в специализированных центрах);
- смещение популярности (присутствие нетипичных больных);
- смещение фильтрации («движение» пациентов от звена первичной медицинской помощи до специализированных центров приводит к их частичному отсеиванию по разным причинам: особенностям течения заболевания, социальным причинам, географическим, финансовым, особенностям ранее примененного лечения и т. д.);
- смещение доступности диагностики (вариант смещения фильтрации).

Для контроля этой ошибки, связанной с отбором, необходимы четкое определение критериев включения и исключения, оценка качественных и количественных характеристик репрезентативности выборки и отдельных групп.

Миграция

Миграция (выход участников исследования из-под наблюдения) – еще один источник систематических ошибок, связанный с потерей участников в ходе исследования. Причины, по которым участники выбывают из исследования, могут быть разными: потеря интереса к исследованиям, смена места жительства, смерть, появление обстоятельств, при которых участники приобретают признаки исключения из конкретного исследования.

Для контроля ошибки, связанной с потерей участников в ходе исследования, прибегают как к организационным приемам, так и к методами статистического анализа, например рассчитывают показатель человек-время, проводят анализ возникновения исходов по методу Каплана – Маейра, с учетом не полных данных и др.

Информационные ошибки

Данный тип ошибок связан с систематическим отклонением в методах сбора данных (информации) о факторе и исходе, которые собираются из сравниваемых групп. Ошибки раскрытия информации связаны с нежеланием со стороны участников предоставлять исследователям информацию, которая касается их личной жизни или состояния здоровья.

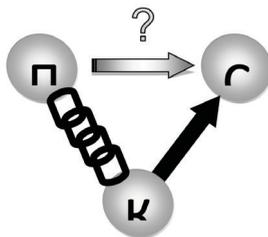
Источник ошибки интервьюера – представитель исследовательской группы, проводящий сбор информации. В случае, если интервьюер или врач, осуществляющий осмотр, знает о принадлежности конкретного пациента к основной или контрольной группе, он может с разной заинтересованностью собирать информацию. Например, если пациент – член основной группы, высока вероятность, что к нему будет проявлено повышенное внимание со стороны исследователя, и наоборот, участник из контрольной группы может остаться без надлежащего обследования.

Ошибка памяти по своему источнику схожа с ошибкой раскрытия информации, то есть источником (участником исследования). Однако в данном случае пациент не помнит о некоторых фактах, представляющих интерес для исследователя.

Ошибка классификации (дифференцированная и недифференцированная – см. главу «Диагностические тесты») возникает в случае неправильного отнесения пациента к той или иной подгруппе. Неправильное измерение давления из-за того, что тонометр сломан, приведет к отнесению человека с высоким давлением в группу норматоников и наоборот. Если сбор информации (осмотр или анкетирование) осуществляет неквалифицированный специалист, это может привести к неправильной постановке диагноза и, соответственно, ошибке классификации.

Для контроля информационной ошибки тщательно подбирают методы сбора информации, опрашивают не только самого пациента, но и его родственников, готовят квалифицированный персонал для проведения лабораторных диагностических исследований, тщательно контролируют достоверность и воспроизводимость применяемых диагностических тестов, а также используют корректирующие коэффициенты при проведении статистической обработки.

Рисунок 19. Ситуация, при которой возникает влияние вмешивающегося фактора



(вмешивающийся фактор обозначен буквой К), или эффекта конфаундинга на ассоциацию между предполагаемой причиной (П) и следствием (С).

Эффекты влияния третьих переменных

Вмешивающийся фактор

Влияние вмешивающегося фактора (конфаундинг-фактор или конфаундинг, (от латинского confinder – «смешивать вместе»)) – одна из основных трудностей в оценке результатов наблюдательных эпидемиологических исследований. Эффектом влияния вмешивающегося фактора называется ситуация, когда выявлена ассоциация, в которой предполагаемая причина (возможно, на самом деле таковой не являясь) связана с другим фактором, который действительно влияет на возникновение эффекта. Этот другой фактор и называется вмешивающимся фактором (confounding factor, confonder, confounding), а эффект, к которому приводит наличие такого фактора, называется конфаундинг-эффект.

Условия, при которых он возникает, представлены на рисунке 19. Существенным элементом здесь является то, что фактор К обязательно должен влиять на С (отсюда стрелка на диаграмме), но важно и то, что П и К должны быть связаны друг с другом. Однако связь между ними не обязательно является прямой (цепочка вместо стрелки). При этом К может быть причиной П, но при этом П никак влияет на К. Иначе данный фактор нельзя было бы считать конфаундингом, а следовало бы его признать одним из звеньев в причинно-следственной связи между П и С.

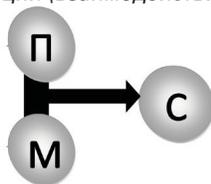
Рассмотрим конкретный пример. На рисунке 20 представлен пример наличия вмешивающегося фактора при выявлении причинно-следственной связи между употреблением кофе и неблагоприятными исходами беременности. Изначально была установлена статистическая связь между частым приемом кофе и указанными на рисунке осложнениями, однако в дальнейшем анализе были раскрыты реальные причины такой связи: и частое потребление кофе, и выкидыши связаны с низкой концентрацией гормонов беременности в крови женщин. При этом само употребление кофе никак не влияет ни на концентрацию гормонов беременности, ни на частоту прерывания беременности или рождение детей с соматическими дефектами.

Рисунок 20. Модифицирующий эффект



МакМанон определил этот эффект (рис. 20) как ситуацию: «Когда инцидентность болезни в присутствии двух или больше факторов риска отличается от инцидентности действия, которого следовало ожидать исходя из индивидуальных эффектов». Эффект может быть больше ожидаемого (положительное взаимодействие, синергизм) или меньше ожидаемого (отрицательное взаимодействие, антагонизм). Одна из задач анализа в наблюдательных исследованиях, изучающих действие одного или многих факторов, состоит в том, чтобы установить ожидаемые показатели инцидентности в случае независимого действия изучаемых фактора или факторов.

Рисунок 21. Эффект модификации (взаимодействия причин)



Как показывает рисунок 21, модификатор всегда связан с изучаемым следствием; в действительности его обычно можно считать причиной.

Когда мы выявляем эффект модификации мы получаем новую информацию, которая может иметь важное теоретическое и практическое значение.

Таблица 17. Относительные риски возникновения рака ротовой полости и рака гортани в соответствии с уровнями потребления алкоголя и частотой курения сигарет

Потребление алкоголя (унций/день)	Курение (сигарет/день)			
	0	<20	20–39	≥40
0	1,00	1,52	1,43	2,43
<0,4	1,40	1,67	3,18	3,25
0,4–1,5	1,60	4,36	4,46	8,21
>1,5	2,33	4,13	9,59	15,50

По данным Rothman K., Keller A.: The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. J. Chronic, Dis. 25: 711–716, 1972.

В случае, представленном в таблице 16, тот факт, что заболеваемость раком ротовой полости и гортани связана с синергетическим действием как курения, так и алкоголя, должен играть важную роль в профилактике этого заболевания.

Значение выявления конфаундинг-эффекта зависит от того, было ли известно заранее, что определенный фактор (конфаундинг) влияет на зависимую переменную. Если о таком действии уже было известно (что обычно и имеет место), выявление действия конфаундинга ведет только к пониманию того, что выводы на основе грубых данных ошибочны и требуют проверки путем контроля этой переменной.

Переменная может быть модификатором или конфаундингом или не быть ни тем, ни другим, или быть конфаундингом, но не быть модификатором, или быть модификатором без ощутимого конфаундинг-эффекта. Однако если модифицирующее действие сильное, будет сомнительно, что конфаундинг-эффект окажется незначительным.

В наблюдательных аналитических исследованиях очень важно оценить наличие и влияние, вмешивающихся и модифицирующих факторов на изучаемые причинно-следственные связи.

Контроль конфаундинга

Существуют методы для контроля влияния третьих переменных как на стадии организации исследования, так и в ходе анализа результатов.

Методы, используемые для исключения вмешивающегося фактора на этапе организации наблюдательных аналитических эпидемиологических исследований:

- рестрикция;
- подбор соответствующих пар (метчирование).

Рестрикция

Один из способов исключить влияние вмешивающего фактора (конфаундинга) состоит в том, чтобы ограничить исследование людьми, которые имеют специфические характеристики. Например, в изучении влияния употребления кофе на коронарную сердечную болезнь, участие в изучении могло быть ограничено некурящим, таким образом удалив потенциальный эффект вмешивающегося фактора.

Подбор соответствующих пар

Подбор соответствующих пар используется для исключения эффекта конфаундинга, пары участников исследования подбираются таким образом, чтобы потенциальные вмешивающиеся переменные были равномерно распределены в двух сравниваемых группах. Например, в исследовании по типу случай-контроль с целью изучить влияние физических упражнений на возникновение коронарной сердечной болезни, каждому пациенту с коронарной болезнью сердца можно подобрать пару из той же самой возрастной группы и того же пола, чтобы гарантировать, что возраст и пол не будут играть роль вмешивающегося фактора. Подбор пар активно используется в исследованиях по типу случай-контроль, но может осложнять процедуру подбора пациентов для контрольной группы в случае, если выбранные критерии будут слишком строгими или слишком многочисленными, тогда говорят о чрезмерном метчировании.

В стадии анализа для оценки влияния эффектов конфаундинга и модификации используют следующие методы:

- стандартизацию;
- стратификацию;
- статистическое моделирование (многофакторный анализ).

Стандартизация

Существует два метода – непрямая и прямая стандартизация. При расчете **непрямой стандартизации** используется отношение наблюдавшегося количества случаев к ожидаемому количеству случаев. Этот показатель называется стандартизованным отношением заболеваемости (standardized morbidity rate, SMR). Его можно использовать для данных частоты новых случаев, для данных распространенности или смертности, и тогда он называется стандартизованным отношением смертности (standardized mortality rate, при этом также используют аббревиатуру SMR), .

Для расчета SMR (стандартизованного по возрасту) необходимо:

- распределение возраста в группе или популяции, в которой необходимо вычислить SMR;
- специфические для возраста показатели инцидентности в стандартной (контрольной) популяции;

SMR можно использовать также и для контроля других предполагаемых конфаундинг-эффектов, помимо возраста, или более, чем одного конфаундинг-фактора одновременно. Для контроля возраста и этнической принадлежности, например, нужна информация о количестве людей в каждой возрастной – этнической категории, а также стандартизованные показатели для этих категорий. SMR стандартной популяции, конечно, всегда равен 1, поскольку ожидаемое число случаев в этой популяции (пользуясь ее собственными специфическими показателями) будет таким же, что и наблюдавшееся число. Процесс расчета иногда включает еще один шаг, когда SMR умножается на общий (грубый) показатель стандартной популяции, чтобы получить то, что называется **непрямым стандартизованным показателем**.

Прямые стандартизованные показатели – это гипотетические показатели, основывающиеся на допущении о том, что сравниваемые группы или популяции имеют одина-

ковый состав, какой бы конфаундинг ни рассматривался. При этом используется состав стандартной популяции, а не стандартный набор специфических показателей (как при непрямой стандартизации). Чтобы вычислить стандартизованный по возрасту показатель прямым методом, необходимы:

- специфические для возраста показатели группы, для которой надо вычислить стандартизованный показатель (знаменатель в каждой возрастной категории должен быть достаточно большим, чтобы дать надежный показатель);
- возрастное распределение стандартной (контрольной) популяции. Стандартизованный показатель – это взвешенное среднее специфических для страт показателей в используемой популяции, где размеры страт в стандартной популяции используются в качестве веса.

Прямая стандартизация может быть использована для контроля и других конфаундингов, помимо возраста, или их сочетания. Для контроля одновременно возраста и пола, например, нам надо знать специфические показатели для возраста и пола в исследуемой популяции. Если две популяции имеют одни и те же специфические для возраста показатели, их прямые стандартизованные возрастные показатели всегда будут идентичны, какая бы стандартная популяция не использовалась (для непрямых стандартизованных показателей это нехарактерно).

Стратификация

Влияние переменной, играющей роль вмешивающегося фактора, может быть устранено при помощи стратификации (страта – слой), которая предусматривает измерение силы связи в четко определенных и гомогенных группах (слоях) данной переменной.

Если вмешивающийся фактор – возраст, то сила связи может быть измерена, например, в возрастных группах с 10-летним интервалом; если вмешивающиеся факторы – пол или этническая принадлежность, то связи могут быть оценены отдельно среди женщин и мужчин или в различных этнических группах. Существуют методы (например, метод Мендела – Хензела) для расчета суммарного эффекта ассоциации, выявленной в различных группах, позволяющие получить взвешенное среднее значение для показателей оценки эффекта, рассчитанных для каждой отдельной слоя (группы).

Статистическое моделирование (многофакторный анализ)

Хотя стратификация концептуально проста и относительно легко выполнима, она часто ограничивается размером изучаемой выборки и не способна оценить одновременное влияние многих факторов, как это часто бывает необходимо. В этой ситуации применяют многофакторное статистическое моделирование, которое позволяет оценить силу связи с учетом влияния нескольких одновременно действующих вмешивающихся факторов. Существует широкий диапазон статистических методов для проведения данных исследований. Это такие методы, как: множественная линейная регрессия, анализ дисперсии и ковариации, дискриминантный анализ, логарифмический – линейный анализ, логит анализ, множественная логистическая регрессия, регрессия Пуассона, пропорциональный регрессионный анализ рисков (часто называемый регрессией Кокса) и другие. Результаты многофакторного анализа часто встречаются в медицинских публикациях.

Однако каждый метод использует собственную математическую модель и базируется на собственном ряде допущений, которые не всегда могут быть оправданы. Базисное общее понимание основных многофакторных методов приобрести нетрудно, по этому поводу существует множество доступно написанной литературы. Но даже если такое понимание отсутствует, то, столкнувшись с результатами многофакторного анализа в

опубликованной статье, следует обратить внимание, приводят ли исследователи описание достоверности метода, есть ли объяснения и подтверждения допущениям, тестирувалась ли модель в целом, чтобы посмотреть, насколько хорошо она подходит к наблюдаемым фактам. В любом случае, разумнее рассматривать результаты любого многофакторного анализа в качестве приблизительной оценки. Математическая модель редко полностью соответствует фактам. Связи могут быть несколько слабее или сильнее, чем кажутся, поправка на конфаундинг может быть неточной, а уровень статистической значимости – обманчивым. Явные результаты, вероятно, являются правильными, но к пограничным – слабым связям или едва заметной статистической значимости – следует относиться с осторожностью.

Контрольные вопросы

1. Раскройте эпидемиологический смысл атрибутивного риска, относительного риска, этиологической доли.
2. Представьте этапы проведения исследований случай-контроль.
3. Раскройте эпидемиологический смысл вероятности воздействия изучаемого фактора, шансов и показателя отношения шансов.
4. Укажите источники случайных и систематических ошибок в исследовании случай-контроль.
5. Укажите отличие экологического (корреляционного) исследования от исследований случай-контроль и когортного.
6. Укажите цель одномоментных эпидемиологических исследований.
7. Укажите достоинства и недостатки поперечно проведенных исследований.
8. Укажите особенности выборочных исследований.
9. Обозначьте условия достижения внутренней и внешней достоверности полученных в эпидемиологических исследованиях данных.
10. Укажите источники случайных ошибок.
11. Укажите источники систематических ошибок.
12. Перечислите возможные ошибки формирования выборки.
13. Перечислите возможные информационные ошибки.
14. Дайте определение конфаундинг-эффекта.
15. Укажите существующие возможности взаимодействия причинных факторов (эффект модификации).

Ситуационные задачи

Задача 1

На основе данных таблицы 18 выполнить следующие задания:

- Укажите возможные недостатки (упущения) в названии таблицы. Назовите тип представленной таблицы.
- Укажите, какими терминами следует обозначить дизайн данного исследования, и объясните основные его этапы.
- Определите цель данного исследования.
- Укажите, какие показатели (величины, критерии) можно рассчитать в ходе анализа результатов исследования, и расшифруйте их эпидемиологический смысл.
- Объясните значение терминов «внутренняя» и «внешняя» достоверность данных эпидемиологического исследования. Можно ли результаты этого исследования экстраполировать на всех больных ревматоидным артритом?

Таблица 18. Встречаемость частых ангин в анамнезе больных ревматоидным артритом и в анамнезе здоровых лиц

Группы	Частые ангины (2 и более раз в год)		Всего
	есть	нет	
Больные ревматоидным артритом	54	30	84
Здоровые лица	1314	5904	7218
Всего	1368	5934	7302

Примечание: различие в частоте встречаемости частых ангин у больных ревматоидным артритом и здоровых лиц достоверно ($p < 0,05$).

Задача 2

Одно из классических эпидемиологических исследований – Британское когортное исследование (Р. Долл и А.В. Хилл, 1966) позволило оценить показатели смертности от рака легких и от сердечно-сосудистых болезней среди курящих и некурящих британских врачей. В таблице 19 представлены данные по смертности от рака легкого и смертности от сердечно-сосудистых болезней в когорте британских врачей.

Таблица 19. Результаты оценки влияния курения на смертность от рака легкого и смертности от сердечно-сосудистых болезней в когорте британских врачей (Р. Долл и В. Хилл, 1966)

	Смертность британских врачей мужчин на 1000 человек-лет			Относительный риск	Добавочный (атрибутивный) риск на 1000 человек-лет	Этиологическая доля (%)
	Курящие	Некурящие	Всего			
Рак легких	1,30	0,07	0,94	18,6	1,23	95%
Сердечно-сосудистые болезни	9,51	7,32	8,87	1,3	2,19	23%

- Укажите на основе данных в таблицы, какая из причин смерти более выраженно связана курением? Обоснуйте свой ответ.
- Используя данные таблицы, вычислите популяционный атрибутивный риск курения для смертности рака легкого и смертности от сердечно-сосудистых болезней. Дайте интерпретацию этим показателям.
- Рассчитайте, сколько дополнительных случаев смерти от рака легкого на 1000 человек ежегодно (1000 человеко-лет) среди всей исследованной популяции может быть приписано курению?
- Сколько смертельных случаев сердечно-сосудистых болезней на 1000 человеко-лет возникает во всей популяции по причине курения?
- Какой вывод можно сделать о влиянии отказа от курения на заболеваемость раком легких и сердечно-сосудистыми болезнями?

Задача 3

В Британском когортном исследовании было установлено, что даже после отказа от курения сохраняется повышенный риск развития рака легких (табл. 20).

Таблица 20. Смертельные случаи из-за рака легкого согласно статусу курения сигарет покойных. Адаптировано из Doll R. Hill AB Mortality of British doctors in relation to smoking (1966)

Статус в отношении курения сигарет	Число случаев смерти от рака легкого	Смертность на 1000 человеко-лет	Относительный риск
Курят	133	1,30	18,6
Бывшие курильщики: время с момента прекращения курения			
<5 лет	5	0,67	9,6
5–9 лет	7	0,49	7,0
10–19 лет	3	0,18	2,6
20+ лет	2	0,19	2,7
Никогда не курившие	3	0,07	1,0 (референтный уровень)

- Какие закономерности отражают данные в таблице 13 относительно курильщиков, некурящих и бывших курильщиков?
- Какие могли быть допущены ошибки в получении этих результатов?
- Какие меры со стороны здравоохранения это подразумевает?

Задача 4

Таблица 21. Случаи рака молочной железы среди женщин-военнослужащих в зависимости от наличия работы в ночную смену. По данным публикации: J. Hansen, C. F Lassen // Nested case control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military Occup Environ Med (2012)

Работа в ночную смену	Случаи (N = 141)	Контроли (N = 551)	ОШ (95% ДИ)
Отсутствовала	89	361	1 (референтное значение)
Была когда-либо	43	144	
Продолжительность (годы)			
Никогда	88	361	1 (референтное значение)
1–5,9	13	67	
6–14,9	18	48	
≥15	12	29	
Общее число ночных смен			
Не было	82	351	1 (референтное значение)
<416	9	48	
416–1560	14	48	
> 1560	17	43	
Продолжительность и частота (в неделю)			
Никогда	82	351	1 (референтное значение)
1–2 раза, независимо от длительности	15	65	
≥ 3 раза, от года до 5,9 лет	9	48	
≥ 3 раза, от 6 до 14,9 лет	11	30	
≥ 3 раза, более 15 лет	9	16	

Данные целого ряда исследований свидетельствуют о том, что работа с ночной сменной связана с раком молочной железы. Авторы из датского Института эпидемиологии рака провели общенациональное исследование вложенной (гнездной) выборки, взятой из когорты 18 551 женщин, родившихся в 1929–1968 годах. Для изучения связи развития рака молочной железы и работы в ночную смену были собраны данные о характере их работы, а также данные о проведении досуга на солнце и активности в течение суток. Для выявленных случаев рака молочной железы подбирали несколько контролей соответствующего возраста (табл. 21).

- Рассчитайте показатели отношения шансов, отражающие выявленную зависимость.
- Сделайте расчеты доверительных интервалов отношений шансов.
- Было ли заключение по результатам этого исследования верным?
- Предположите, какие могли быть систематические ошибки в данном исследовании.
- Как можно подтвердить или опровергнуть результаты исследований ?

Задача 5

Таблица 22. Влияние образа жизни беременных на развитие ожирения у детей в возрасте 9–10 лет. По данным публикации: The Association between Maternal Smoking during Pregnancy and Childhood Obesity Persists to the Age of 9–10 Years / Kohta Suzuki et al. J Epidemiol. 2009; 19 (3): 136–142 с.

Фактор риска	Число женщин, ответивших на определенный вопрос	Число детей с ожирением	Число детей без ожирения	Грубые показатели		Скорректированные показатели*	
				OR	95% ДИ	OR	95% ДИ
Статус курения во время беременности							
Курившие во время беременности Отказавшиеся/никогда не курившие	1282	10 47	61 1164	4,06	(1,96–8,42)	2,56	(1,02–6,38)
Продолжительность сна во время беременности							
Более 8 часов/день Менее 8 часов/день	1302	21 37	530 714	0,76	(0,44–1,32)	1,05	(0,57–1,95)
Употребление завтрака во время беременности							
Иногда пропускали Никогда не пропускали	1287	18 40	231 998	1,94	(1,09–3,45)	1,99	(1,01–3,94)

* Показатели регрессионной модели, рассчитанные с учетом возраста матери, индекса массы тела матери, статуса курения во время беременности, продолжительности сна и употребления завтрака.

В проспективном когортном исследовании, проведенном в городе Koshu City (Япония) изучали влияния образа жизни матерей в течение беременности на развитие ожирения у детей. У беременных, включенных в исследование и ответивших на специально разработанную анкету, родились 1644 детей. Данные антропометрии в возрасте 9–10 лет удалось получить у 1302 из 1644 (79,2%). В ходе был использован регрессионный анализ (метод множественной логистической регрессии) для контроля факторов, являющихся потенциальными конфаундингами (табл. 8).

- Оцените представленные данные.
- Рассчитайте относительный риск и доверительные интервалы к относительному риску.
- Какие факторы должны быть оценены как потенциальные конфаундинги и модифицирующие факторы?
- Каким образом можно подтвердить или опровергнуть найденную авторами закономерность?

Тестовые задания

Выберите один или несколько правильных ответов.

- 1. Аналитические эпидемиологические исследования проводят с целью:**
 - а) описания заболеваемости;
 - б) проверки гипотез о факторах риска заболеваемости;
 - в) расследования вспышки;
 - г) оценки потенциальной эффективности профилактических мероприятий.
- 2. По результатам проведенного наблюдательного аналитического эпидемиологического исследования возможно:**
 - а) установить причинную связь между фактором риска и исходом;
 - б) подтвердить нулевую гипотезу;
 - в) подтвердить рабочую гипотезу;
 - г) описать заболеваемость с учетом времени, места и территории.
- 3. Когортное исследование имеет следующие достоинства:**
 - а) часто проводится в течение длительного периода;
 - б) возможность изучать редко встречающиеся заболевания;
 - в) высокая достоверность полученных данных;
 - г) возможность изучать редко встречающиеся факторы риска.
- 4. Укажите особенности дизайна, характерные для когортного исследования:**
 - а) определение популяции, из которой предполагается формировать выборку;
 - б) подбор участников с изучаемым исходом;
 - в) формирование контрольной группы с отсутствием изучаемого исхода;
 - г) логическая и статистическая обработка данных.
- 5. Назовите источники ошибок в проспективных когортных исследованиях:**
 - а) концентрация хронических и тяжелых больных в специализированных центрах, где возможно проведение исследования;
 - б) выбывание участников из исследования по разным причинам;
 - в) участник исследования дает недействительную информацию о действии исследуемого фактора риска ввиду трудности воспоминания;
 - г) более «внимательное» выявление признаков заболевания у участников исследования из основной группы.
- 6. Наблюдательное аналитическое эпидемиологическое исследование – это:**
 - а) расследование вспышки болезни неизвестной этиологии;
 - б) исследование случай-контроль по типу вложенной выборки;

- в) рандомизированное контролируемое испытание;
 г) когортное исследование по изучению продолжительности жизни пациентов с раком поджелудочной железы в зависимости от получаемого ими лечения, назначенного их лечащими врачами.
- 7. Атрибутивный риск показывает:**
- а) частоту возникновения новых случаев заболевания в контрольной группе;
 б) число новых случаев болезни в опытной группе, связанных с изучаемым фактором риска;
 в) отношение заболеваемости в основной и контрольной группах;
 г) достоверность различия результатов в основной и контрольной группах.
- 8. Какие показатели можно рассчитать по итогам исследования случай-контроль:**
- а) отношение шансов;
 б) относительный риск;
 в) атрибутивный риск;
 г) этиологическую долю.
- 9. Аналитическое эпидемиологическое исследование по типу случай-контроль может быть одновременно:**
- а) ретроспективным;
 б) проспективным;
 в) выборочным;
 г) клиническим.
- 10. Преимущества когортных эпидемиологических исследований по сравнению с исследованиями случай-контроль:**
- а) высокая вероятность получения достоверных результатов;
 б) возможность проведения смешанного (ретроспективно-проспективного) исследования;
 в) относительно небольшие затраты;
 г) относительно небольшое время исследования.
- 11. Исследованиям случай-контроль свойственно:**
- а) низкая вероятность получения ошибочных результатов, так как возможно создание репрезентативной выборки опытной и контрольной групп;
 б) относительно небольшие затраты;
 в) относительно небольшое время исследования;
 г) возможность получения ориентировочных выводов по небольшой выборке.
- 12. Приоритетные области применения эпидемиологических исследований случай-контроль:**
- а) редко встречающиеся болезни;
 б) редко встречающиеся причины болезней;
 в) разные следствия одной причины;
 г) разные причины одного следствия.
- 13. Частота встречаемости предполагаемых факторов риска (F) в анамнезе выборочной группы численностью 120 больных болезнью А. Выборка репрезентативна. Оценить выводы.**

Частота фактора риска в анамнезе больных болезнью А	Предполагаемый фактор риска			
	F1	F2	F3	F4
%	10,0	25,0	50,0	80,0

Частота фактора риска в анамнезе больных болезнью А. Предполагаемый фактор риска:

- а) к факторам риска относятся все изучаемые факторы;
 б) к факторам риска относятся только F3 и F4;
 в) данные позволяют сделать лишь ориентировочные выводы о принадлежности F3 и F4 к факторам риска;
 г) данные не позволяют сделать даже ориентировочных выводов о принадлежности всех изучаемых факторов к факторам риска.

14. Результаты 5-летнего наблюдения за выборочной группой здоровых лиц, подверженных действию предполагаемого фактора риска F1 болезни А. Выборка репрезентативна. Оценить выводы.

Контингент	Показатель инцидентности	годы				
		1	2	3	4	5
Здоровые, 1200 человек	‰_{0000}	0,2	0,3	0,8	1,7	2,5

- а) доказано, что F1 относится к факторам риска, потому что отмечают выраженную тенденцию роста заболеваемости;
 б) не доказано, что F1 относится к факторам риска, потому что в исследовании отсутствовала контрольная группа;
 в) не доказано, что F1 относится к факторам риска, потому что отсутствует оценка достоверности различий показателей заболеваемости в 1-й и 5-й год наблюдения;
 г) не доказано, что F1 относится к факторам риска, потому что длительность наблюдения недостаточна.
- 15. Результаты 5-летнего наблюдения за 2 выборочными группами здоровых лиц, подверженных (опыт) и неподверженных (контроль) влиянию предполагаемого фактора риска F1 при болезни Б. Оценить выводы.**

Контингенты	F1	Общее число выявленных случаев болезни А
Здоровые	Есть	120
Здоровые	Нет	48

- а) F1 – фактор риска;
 б) данные не позволяют считать F1 фактором риска прежде всего по причине отсутствия данных о численности обеих выборок и способах ее отбора;
 в) отсутствие данных о динамике заболеваемости по годам наблюдения не позволяет считать F1 фактором риска;
 г) данные не позволяют считать F1 фактором риска, потому что длительность наблюдения недостаточна.
- 16. Результаты 5-летнего наблюдения за 2 выборочными группами здоровых лиц, подверженных (опыт) и неподверженных (контроль) влиянию предполагаемого фактора риска F1 при болезни А. Выборки репрезентативны. Оценить выводы.**

Контингенты	F1	Показатель инцидентности	Годы				
			1	2	3	4	5
Здоровые, 2800 человек	Есть	‰_{0000}	0,7	1,1	2,8	5,4	7,8
Здоровые, 1100 человек	Нет	‰_{0000}	0,9	0,9	1,8	2,7	3,6

- а) F1 – фактор риска;
 б) F1 не относится к факторам риска, так как в группе «без влияния F1» также выявлена тенденция к увеличению частоты заболеваний;

в) окончательный вывод сделать нельзя, потому что опытная и контрольная группы различаются по численности более чем в 2 раза;

г) окончательный вывод сделать нельзя, потому что отсутствует оценка достоверности различий полученных данных.

- 17. Частота встречаемости предполагаемого фактора риска F1 в анамнезе 2 выборочных групп: больных болезнью Д (опыт) и больных другими болезнями (контроль). Оценить выводы.**

Группы	Численность групп	Фактор F1	
		Частота в анамнезе (%)	Достоверность различий
Больные болезнью Д	140	43,7	$p < 0,05$
Больные другими болезнями	120	35,5	

а) F1 – фактор риска болезни Д, так как частота F1 в анамнезе больных опытной и контрольной групп достоверно различается ($p < 0,05$);

б) представленная информация не позволяет судить о репрезентативности данных;

в) результаты могут рассматриваться как ориентировочные, а окончательные выводы можно будет сделать, если значительно увеличить выборку;

г) результаты можно рассматривать как ориентировочные, а окончательные выводы можно будет сделать лишь при проведении когортного исследования.

Эталоны ответов

Задача 1

1. В названии таблицы не указаны время и территория проведения исследования. Также неполно представлена информация об участниках данного исследования, например не указаны признаки пола и возраста. Тип таблицы: «таблица сопряженности» или «четырёхпольная таблица», или таблица «2 x 2» – частный случай групповой таблицы.
2. Дизайн исследования: случай-контроль, ретроспективное, продольное, выборочное, научное исследование. Направление поиска причинно-следственной связи от следствия к причине.
3. Цель исследования – выяснить, являются ли частые ангины фактором риска ревматоидного артрита: установление причинно-следственной связи между болезнью (ревматоидный артрит) и фактором риска (частые ангины).
4. Отношение шансов – во сколько раз шанс встретить фактор риска в основной группе, при наличии изучаемой болезни, больше шанса встретить фактор риска в контрольной группе, где участники относительно здоровые.
5. По представленным данным сложно судить об их внешней достоверности, так как не известно, насколько выборка качественно и количественно репрезентативна по отношению к генеральной совокупности. Внутренняя достоверность данных определяется правильностью проведения исследования и минимизацией случайных и систематических ошибок, информация по этому вопросу в задаче также не представлена.

Задача 2

1. Относительный риск является основным показателем наличия связи, именно этот показатель указывает на более сильную связь между курением и смертностью от рака легких, чем между курением и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (18,6 против 1,3). Сравнение этих показателей позволяет сделать вывод – у курильщиков в 14 раз повышается вероятность смерти от рака легких, чем от сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Вычисления популяционного атрибутивного риска.

ПАР для рака легких = $(0,94 - 0,07) / 0,94 = 0,925 \times 100\% = 92,5\%$

ПАР для ССЗ = $(8,87 - 7,32) / 8,87 = 0,174 \times 100\% = 17,4\%$

Таким образом, 92,5% всех смертей от рака легких и 17,4% всех случаев смерти в результате сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемой популяции связаны с курением. С точки зрения профилактики, показатель ПАР можно интерпретировать как долю случаев рака легких во всей исследуемой популяции, которую можно предотвратить, если полностью исключить воздействие (если бы никто не курил). Следует также отметить, что в данном исследовании показатели ПАР и атрибутивного риска (АР) отличаются незначительно (особенно для рака легких – 95% и 92,5%), что связано с высокой распространенностью курения в изучаемой когорте (70% врачей курило). ПАР и АР будут равны, если распространенность курения во всей популяции будет 100%. Существует также формула, связывающая показатели распространенности курения во всей популяции ПАР и ОР:

$$\text{ПАР} = \frac{\text{Расп(ОР-1)}}{\text{Расп(ОР-1)} + 100}$$

где Расп. – это распространенность фактора во всей популяции (например, 70%).

3. Дополнительное количество смертей на 1000 человеко-лет в год от рака легких и от ССЗ, связанных с курением, следует вычислить (92,5% и 17,4% от всех смертей на 1000 человеко-лет в год для соответствующего заболевания).
4. Вычисления могут быть представлены следующим образом:
 - для рака легких: $0,925 \times (0,94) = 0,87$ смертей на 1000 человеко-лет;
 - для ССЗ: $0,174 \times (8,87) = 1,54$ смертей на 1000 человеко-лет.
5. Число дополнительных смертей на 1000 человек в год, связанных с курением, от сердечно-сосудистых заболеваний больше, чем для рака легких (1,54 и 0,87), даже если при этом у курильщиков относительный риск развития ССЗ по сравнению с раком легких значительно ниже. Информация, полученная в данном исследовании, а также последующие управленческие шаги существенно повлияли на отношение к курению среди британских врачей, что привело к существенному снижению распространенности курения в этой группе.

Задача 3

У курильщиков самый высокий риск смерти от рака легких, а у некурящих самый низкий.

Риск для бывших курильщиков снижается со временем после ухода, но даже через 20 лет риск по-прежнему почти в три раза выше, чем у некурящих.

Эти данные могут быть искажены информационной систематической ошибкой, связанной с неточной информацией о времени, когда наблюдаемые перестали курить.

С точки зрения общественного здравоохранения, заслуживают внимания не только усилия по прекращению курения, но в первую очередь меры по профилактике курения среди тех, кто не начал курить, прежде всего, среди подростков и молодых людей, учитывая минимальный риск развития рака легких, если вообще не курить.

Задача 4

Результаты расчетов отношения шансов и доверительных интервалов представлены в таблице 23.

Таблица 23. Результаты расчетов отношений шансов и их доверительных интервалов, отражающих зависимость случаев рака молочной железы среди женщин-военнослужащих от наличия работы в ночную смену

Работа в ночную смену	Случаи	Контроли	ОШ (95% ДИ)
	(N = 141)	(N = 551)	
Отсутствовала	89	361	1 (Референтное значение)
Была когда-либо	43	144	1,21 (0,8–1,83)
Продолжительность (годы)			
Никогда	88	361	1 (Референтное значение)
1–5,9	13	67	0,8 (0,42–1,51)
6–14,9	18	48	1,54 (0,85–2,77)
≥15	12	29	1,7 (0,83–3,46)
Общее число ночных смен			
Не было	82	351	1 (Референтное значение)
<416	9	48	0,8 (0,38–1,7)
416-1560	14	48	1,25 (0,66–2,37)
> 1560	17	43	1,69 (0,92–3,12)
Продолжительность и частота (в неделю)			
Никогда	82	351	1 (Референтное значение)
1–2 раза; не зависимо от длительности	15	65	0,99 (0,54–1,82)
≥3 раза; от года до 5,9 лет	9	48	0,8 (0,38–1,7)
≥ 3 раза; от 6 до 14,9 лет	11	30	1,57 (0,76–3,26)
≥3 раза; более15 лет	9	16	2,41 (1,03–5,64)

- В данном исследовании получен положительный результат, свидетельствующий о наличии изучаемой взаимосвязи. Результаты показывают, что частые ночные смены усиливают риск развития рака молочной железы и предполагают более высокий риск с большей продолжительностью интенсивных ночных смен.
- В этом исследовании возможны ошибки воспоминания информации, а также могли присутствовать вмешивающиеся факторы, связанные с профессиональными вредностями, например излучением от технических средств.
- Для подтверждения или опровержения результатов необходимо проведение аналитических исследований, прежде всего, когортных и последующее обобщение их результатов в виде метаанализа.

Задача 5

Приведенные в таблице результаты указывают на наличие достоверных связей между курением, а также периодическим отсутствием завтрака у беременных и развитием ожирения в детском возрасте у родивших от этих женщин детей. Это было подтверждено

как в однофакторном (грубые показатели), так и в многофакторном анализе (скорректированные показатели). Для объяснения данной причинной связи необходим поиск токсикологических и биохимических доказательств, подтверждающих влияние конкретных токсических продуктов, попадающих в организм беременных в результате курения, на возникновение метаболических нарушений матери и ребенка.

Ответы на тестовые задания

1. б, в. **2.** б, в. **3.** в, г. **4.** а, г. **5.** б, в, г. **6.** а, б, г. **7.** б. **8.** а, г. **9.** а, в, г. **10.** а, б. **11.** б, в, г. **12.** а, г. **13.** г. **14.** б. **15.** б. **16.** г. **17.** г.

Список литературы

1. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. Основы эпидемиологии ВОЗ. Женева, 1994.
2. Избранные лекции по общей эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний / В.Д. Беляков. – М., 1995. 176 с.
3. Клинически эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Ватер. – М., 2004. 347 с.
4. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине // Учебное пособие. – Москва, 2003.
5. Плавинский С.Л. Биостатистика. – СПб., 2005. Власов В.В. Эпидемиология. – М., 2006.
6. Путеводитель читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказанном / Под. ред. Г. Гайята, Д. Ренни. – М., 2003. 382 с.
7. Триша Гринхальх. Основы доказательной медицины. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР», 2006. 240 с.
8. Эпидемиология. Учебное пособие для ВУЗов / В.В.Власов. – М., 2004. 462 с.

2.6. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Безопасность лекарственного средства – характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью.

Эффективность лекарственного препарата – характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности.

Потенциальная эффективность (англ. efficacy) – показывает, работает ли лекарственное средство в «идеальных» условиях (клинические исследования).

Фактическая эффективность (англ. effectiveness) – показывает эффективность лекарственного средства в реальных условиях (условия обычной практики).

Экономическая эффективность (англ. efficiency) – оценивают в фармакоэкономических исследованиях. Этот параметр показывает, целесообразно ли применять препарат с учетом его стоимости, количества потенциальных потребителей, ожидаемого эффекта от лечения и т. д.

Оценка безопасности и эффективности проводится методом проверки причинно-следственных гипотез с помощью вмешательства в естественное течение изучаемого явления. Чтобы оценить полученный результат вмешательства, обязательно участвуют группы сравнения: группа, получающая исследуемое лекарственное средство, и контрольная. В идеальном исследовании группы должны различаться только по одному признаку – наличие или отсутствие лекарственного средства, по всем остальным факторам группы сравнения должны быть одинаковы. Чтобы минимизировать возможные ошибки, необходимо подобрать максимально однородную выборку, из которой затем будут составлены группы сравнения.

Разработка лекарственных средств включает в себя поиск новых фармакологически активных веществ, последующее изучение их лекарственных свойств, доклинические исследования, разработку технологий производства фармацевтических субстанций, разработку составов и технологий производства лекарственных препаратов (табл. 24).

Таблица 24. Этапы разработки лекарственного средства

Этап	Особенности
Разработка формулы	В исследовательских лабораториях разрабатывается концепция нового продукта. Его характеристики должны быть направлены на положительное воздействие на различные патологические нежелательные состояния пациента или на замедление/предотвращение их развития. Разработка формулы, синтез субстанций, отбор веществ-кандидатов
Доклиническое исследование лекарственного средства	Биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства
Клиническое исследование лекарственного препарата	Изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и/или пищевыми продуктами
Пострегистрационное наблюдение	Изучение безопасности и фактической эффективности диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека в реальной практике

Клинические исследования лекарственных средств – длительный процесс. Исследование может продолжаться в течение нескольких лет. Клинические исследования ведутся в четыре этапа, так называемые фазы клинических исследований. Если препарат успешно проходит испытания в первых трех фазах, он проходит государственную регистрацию и может назначаться врачами и применяться в медицинской практике. Четвертая фаза – так называемая постмаркетинговая, в рамках которой за лекарственным средством наблюдают после его выхода на фармацевтический рынок. В каждой следующей фазе вовлечено все больше и больше пациентов (испытуемых). Перед тем как двигаться к следующей фазе исследования, результаты предыдущей фазы должны быть проанализированы (табл. 25).

Таблица 25. Фазы, цели и методология проведения клинических испытаний лекарственных средств и препаратов

Фазы	Основные цели	Особенности проведения
I	Установить переносимость, фармакокинетические и фармакодинамические параметры, а иногда и дать предварительную оценку безопасности	Обычно участвуют от 20 до 100 здоровых добровольцев, участие которых оплачивается. Иногда при высокой токсичности препарата исследования проводятся с участием пациентов, страдающих соответствующим заболеванием. Исследования фазы I могут быть открытыми, в них также может использоваться такой метод контроля, как контроль исходного состояния. Кроме того, они могут быть рандомизированными и слепыми
II	Определить уровень дозирования и схему приема препарата для исследований фазы III	Исследования с большей выборкой (100–500 человек). Дозы препарата, которые получают пациенты на данном этапе, обычно ниже, чем самые высокие дозы, которые принимали участники первой фазы. В клинических исследованиях II фазы обязательно должна быть контрольная группа пациентов, которая по составу и количеству не отличается от группы, получающей исследуемый препарат. Пациенты в этих двух группах должны быть сопоставимы по полу, возрасту и предшествующему лечению. При этом эффективность и переносимость исследуемого препарата сравнивается либо с плацебо, либо с другим активным препаратом, который является стандартом в лечении заболевания, по наличию которого отбиралась основная группа испытуемых. Фаза II делится на фазу IIA и фазу IIB. Фаза IIA – это пробные клинические исследования, разработанные для определения уровня безопасности препарата на отобранных группах пациентов с конкретным заболеванием. В задачи клинического исследования IIA фазы входит определение чувствительности пациентов к различным дозам препарата, в зависимости от частоты приема. Фаза IIB – это регулируемые клинические исследования, основной задачей которых является определение оптимального уровня дозировки препарата для проведения исследований III фазы

III	<p>Подтвердить предварительно оцененные в ходе фазы II безопасность и эффективность препарата для определенного показания в определенной популяции</p>	<p>Рандомизированные контролируемые (иногда мультицентровые) исследования с участием большой популяции пациентов (300–3000 или больше, в зависимости от заболевания). Подтвердив эффективность и безопасность препарата в ходе исследований фазы III, формируется так называемое регистрационное досье препарата, в котором описываются методология и результаты доклинических и клинических исследований препарата, особенности производства, его состав, срок годности. Совокупность этой информации представляет собой так называемое «регистрационное досье», которое представляется в уполномоченный орган здравоохранения, осуществляющий регистрацию</p>
IV	<p>Сбор дополнительной информации по безопасности препарата на достаточно большой популяции в течение длительного времени. Также в числе целей фазы IV может быть оценка таких параметров лечения, как сроки лечения, взаимодействие с другими препаратами или продуктами питания, сравнительный анализ стандартных курсов лечения, анализ применения у больных различных возрастных групп, экономические показатели лечения и отдаленные результаты лечения (снижение или повышения уровня смертности среди пациентов, длительно принимающих данный препарат)</p>	<p>Фаза IV также известна как пострегистрационные исследования. Это исследования, проводимые после регистрации препарата в соответствии с утвержденными показаниями. Это исследования, которые не требовались для регистрации препарата, однако необходимы для оптимизации его применения. Требование о проведении этих исследований может исходить как от регуляторных органов, так и от компании-спонсора.</p> <p>Помимо интервенционных исследований IV фазы (в которых препарат используется по зарегистрированному показанию, но схема обследования и ведения пациента определяется протоколом исследования и может отличаться от рутинной практики), после одобрения применения препарата в стране могут проводиться пострегистрационные наблюдательные (неинтервенционные) исследования. В таких исследованиях собирается информация о том, как препарат применяется врачами в их повседневной клинической практике, что дает возможность судить об эффективности и безопасности препарата в условиях «реальной жизни».</p> <p>Если в ходе исследований IV фазы или пострегистрационных наблюдательных исследований обнаружатся редкие, но опасные побочные эффекты, то препарат может быть снят с продажи, его применение также может быть ограничено</p>

После регистрации, благополучно прошедший три фазы клинических исследований лекарственный препарат, а также его формула и технология производства защищаются патентным правом. По истечении срока патентной защиты различные фармацевтические компании имеют право выпуска так называемых воспроизведенных лекарственных препаратов, которые имеют такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и оригинальный лекарственный препарат. При этом биоэквивалентность и/или терапевтическая эквивалентность воспроизведенного лекарственного препарата должна быть подтверждена соответствующими исследованиями.

Терапевтическая эквивалентность – достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению.

Исследование биоэквивалентности лекарственного препарата – вид клинического исследования лекарственного препарата, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, количества лекарственного препарата, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенных лекарственной форме и дозировке, соответствующих форме и дозировке референтного лекарственного препарата.

Исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов – вид клинического исследования лекарственных препаратов, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении.

Принципы надлежащей клинической практики (GCP)

1. Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА и отраженными в GCP и нормативных требованиях.
2. До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.
3. Права, безопасность и благополучие субъекта исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.
4. Информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом продукте должна быть достаточной для обоснования предполагаемого клинического исследования.
5. Клинические исследования должны отвечать научным требованиям и быть четко и подробно описаны в протоколе.
6. Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, утвержденным/одобренным Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК).
7. Ответственность за оказываемую субъекту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач.
8. Все привлекаемые к проведению исследования лица должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.

9. Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта до его включения в исследование.
10. Всю полученную в клиническом исследовании информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы были обеспечены точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации.
11. Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями.
12. Производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (good manufacturing practice, GMP). Исследуемые продукты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом.
13. Для обеспечения качества каждого аспекта исследования должны быть внедрены соответствующие системы и операционные процедуры.

Обеспечение проведения клинических испытаний

Планирование числа участников

Число включаемых в эксперимент пациентов (размер выборки) должно быть обосновано. При обосновании числа пациентов, включаемых в эксперимент, исходят из:

- предполагаемого уровня эффективности;
- структуры исследования;
- установленного заранее порога статистической значимости обнаружения эффекта;
- распространенности заболевания.

Исследование должно планироваться так, чтобы число пациентов было достаточным для обнаружения предполагаемого эффекта. Вычисления относительно сложны и их выполняют с помощью статистических программ.

Критерии включения и исключения

Критерии включения пациентов необходимы для описания популяции (генеральной совокупности), которой соответствуют включенные в исследование пациенты. Критерии исключения необходимы для создания однородности выборки, то есть меньшей вариабельности переменных в исходном состоянии и в оценке величины эффекта вмешательства. Например, из числа участников клинического исследования исключают лиц с тяжелыми сопутствующими болезнями, состоянием, угрожающим жизни пациента или мешающим выполнить условия эксперимента (например, с деменцией).

Согласие участников

Участие пациентов в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения является добровольным. Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта до его включения в исследование, которое подтверждает его подписью или подписью его законного представителя на информационном листке пациента. Пациент или его законный представитель имеет право отказаться от участия в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения на любой стадии проведения исследования.

Рандомизация

Рандомизация (randomization) – процесс распределения субъектов исследования по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность. Случайное распределение пациентов по группам проводится для того, чтобы различия между группами были как можно меньше и эти различия носили случайный, а не преднамеренный характер по всем признакам. Процедура рандомизации означа-

ет, что пациенты имеют одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат. Рандомизация проводится с использованием компьютерных программ. Иногда рандомизацию подменяют псевдорандомизацией. Примером псевдорандомизации является распределение в группы по первой букве имени, дате рождения, номеру медицинской карты, дню недели поступления в клинику и т. д. Применение псевдорандомизации может повлиять на правильность формирования выборки и, соответственно, на оценку результатов. Главное неблагоприятное следствие псевдорандомизации – становится известна принадлежность пациента к конкретной группе. В исследованиях, где меры к сокрытию результатов рандомизации не принимались или сокрытие было недостаточным, оценка эффективности вмешательства завышалась примерно на 25%. Для обеспечения сокрытия принимаются надежные технические меры.

Плацебо

Пациенты контрольной группы получают препарат сравнения, в качестве которого обычно выступает плацебо. Плацебо (от лат. placebo, буквально – «буду угоден, понравлюсь») – препарат, лишенный активного компонента, при этом имитирует лекарственное средство, идентичен ему по цвету, форме и т. п., но содержит только индифферентное вещество (обычно лактозу, каолин, крахмал, изотонический раствор хлорида натрия). Иногда пациенты контрольной группы в качестве препарата сравнения получают стандартное лечение.

Считается, что применение плацебо дает положительный эффект – «эффект плацебо». Благоприятный эффект плацебо связан с психологическим действием на больного. Плацебо оказывает незначительное влияние и только на исходы, которые отражают субъективное состояние больного (общее самочувствие, настроение, качество сна, интенсивность боли). На клинически важные исходы прием плацебо не влияет (продолжительность жизни, длительность ремиссии, функциональный дефект и т. д.).

Слепой метод

Слепой метод/маскировка (blinding/masking) – метод, при применении которого одной или нескольким участвующим в клиническом исследовании сторонам неизвестно, какое лечение назначено субъекту исследования. Простой слепой метод предусматривает неосведомленность субъектов исследования (пациентов) о назначенном им виде лечения (принадлежности к группе), в то время как двойной слепой метод подразумевает неосведомленность субъектов исследования, исследователей, мониторов и в некоторых случаях лиц, выполняющих статистическую обработку данных.

Исследования, результат рандомизации в которых не скрывают, называют открытыми РКИ.

Эталонным дизайном клинических исследований являются рандомизированные контролируемые двойные слепые исследования.

Исходы

Исходами («целевыми» признаками) называют события, по которым будет проводиться оценка эффективности лечения или других вмешательств. Выделяют клинически важные исходы (выздоровление, летальность, продолжительность жизни, частота обострений, сохранение работоспособности). Также выделяют промежуточные, косвенные и суррогатные исходы. Оценка таких исходов следует проводить в случае, когда клинически важные исходы нельзя оценить или до тех пор, пока клинически важные исходы еще не изучены.

Качество жизни

При оценке эффективности вмешательства не следует забывать об оценке качества жизни («польза – риск»). Иногда небольшое увеличение продолжительности жизни может достигаться неприемлемыми страданиями в процессе лечения, например, в онкологии.

Для оценки качества жизни применяются сложные шкалы, итоговая оценка на которых получается в результате суммирования разнообразных сведений – об интенсивности боли, настроении, состоянии дыхания, способности помыться самостоятельно, способности пациента обслуживать себя.

Окончание срока клинического испытания

Длительность КИ планируется исходя из числа участников и ожидаемой частоты исходов, ожидаемого различия между вмешательствами (размера эффекта) и планируемой статистической значимости результата. Проведение испытания до момента, когда его результат станет статистически значимым является неправильным, поскольку рано или поздно можно добиться статистически значимых различий. Поэтому длительность КИ устанавливается заранее.

Статистическая обработка результатов клинического испытания

Рандомизированные контролируемые испытания являются частным случаем когортных исследований, имея общие подходы к статистической обработке, а также исключению систематических ошибок в ходе исследования.

Однако для оценки эффективности лекарственного препарата используется ряд специфических показателей (табл. 26).

Таблица 26. Показатели, используемые для оценки эффективности лекарственного препарата

Вид показателя	Способ расчета
Абсолютное снижение риска, АСР (Absolute Risk Reduction, ARR)	Частота явления (риск) в контрольной группе – частота явления (риск) в группе лечения
Снижение относительного риска, СОР (Relative Risk Reduction, RRR)	Частота явления (риск) в контрольной группе – частота явления (риск) в группе лечения <hr/> Частота явления (риск) в контрольной группе
Число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один нежелательный исход, ЧБНЛ (Number Needed to Treat, NNT)	<hr/> 1 Частота явления (риск) в контрольной группе – частота явления (риск) в группе лечения

Методика оценки 95-процентных доверительных интервалов (95% ДИ) приведена в предыдущей главе.

Абсолютное снижение риска, АСР (Absolute Risk Reduction, ARR) – рассчитывается как разница между риском события в контрольной группе и риском события в группе лечения. Преимущество АСР заключается в том, что его легко вычислить, полученный доверительный интервал легко интерпретировать, он показывает как риск в отсутствие лечения, так и снижение риска, связанного с лечением, имеет четкое значение, что делает его привлекательным для использования. Значение равное 0 показывает, что нет существенной разницы между лечением и плацебо. Один из недостатков заключается в том, что разница в риске может иметь большее значение, когда риски близки к 0 или 1, чем когда они находятся вблизи середины диапазона. Например, разница между 0,01 и 0,001, более примечательна, чем разница между 0,41 и 0,401.

Снижение относительного риска, COP (Relative Risk Reduction, RRR) – это снижение исходного риска, связанное с вмешательством, представляет собой отношение разницы в частотах изучаемого исхода между контрольной группой и группой лечения к частоте этого исхода в группе контроля, рассчитывается путем деления снижения абсолютного риска на величину риска в контрольной группе или путем от относительного риска из единицы ($1 - RR$). Значение COP более 50% всегда соответствует клинически значимому эффекту, от 25 до 50% – очень часто соответствует ему.

Показатели относительного риска и снижения относительного риска количественно отражают результаты вмешательства в относительных величинах, но не дают никакой информации о размере влияния в абсолютном выражении. И наоборот, абсолютный риск меньше отражает относительную эффективность, но показывает, будет ли эффект вмешательства клинически значимым. Но даже определение абсолютного риска не решает всех проблем, поскольку это абстрактная величина, не имеющая прямой связи с конкретной клинической ситуацией, в которой находится больной и врач. Такую связь может обеспечить показатель числа больных, которых нужно лечить в течение определенного времени, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход – ЧБНЛ (Number Needed to Treat, NNT).

Число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, ЧБНЛ (Number Needed to Treat, NNT) – показатель, определяющий среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой. При изучении эффективности профилактических вмешательств, которые приводят к снижению частоты осложнений в основной группе, ЧБНЛ принимает отрицательное значение. В этом случае отрицательный знак у показателя можно игнорировать или в знаменателе поменять местами показатели в основной и контрольной группах. ЧБНЛ находится в обратной зависимости от абсолютного уменьшения риска. ЧБНЛ является важным показателем в фармаэкономике. Если клинический исход достаточно опасен (например, инфаркт миокарда или смерть), то могут быть показаны препараты с маленьким значением ЧБНЛ в некоторых случаях (очень эффективные), в остальных случаях страховые компании могут отклонить использование эффективных препаратов с небольшим ЧБНЛ. Значение ЧБНЛ также зависит от времени проведения исследования, например, если исследование проводилось 5 лет и было обнаружено значение ЧБНЛ равным 100 за этот пятилетний период, то ЧБНЛ для одного года будет больше в пять раз, то есть 500. Также ЧБНЛ может использоваться для расчета количества лиц, которые должны быть вакцинированы для предотвращения одного случая заболевания. Не существует четких границ значений показателя ЧБНЛ, свидетельствующих об эффективности или, наоборот, неэффективности лечения. В идеальном случае значение ЧБНЛ равно 1, то есть благоприятный эффект наблюдается у каждого больного, получающего определенное лечение, и отсутствует у всех больных контрольной группы. Это возможно лишь теоретически и практически никогда не определяется. Любое лечение редко дает эффект у 100% больных, в то время как в контрольной группе, как правило, наблюдается определенный эффект даже при приеме плацебо или отсутствии лечения. Обычно полагают, что чем ниже значение ЧБНЛ, тем лучше. Для высокоэффективных методов лечения ЧБНЛ составляет 2–4.

В тех случаях, когда показатель эффективности зависит от времени (летальность, заболеваемость), вместо относительного риска (RR) применяется отношение риска или **коэффициент риска** (Hazard Ratio, HR). Отношение рисков (HR) – отношение риска события в определенный момент времени t в одной группе, по сравнению с другой груп-

пой. Показатель относится к методам оценки выживаемости и оценивается с помощью регрессионного анализа. Отношение рисков связано с вероятностью того, что событие, не произошедшее к определенному моменту времени, случится в следующий интервал времени. Вероятность того, что событие в одной группе наступит раньше, чем в другой, может быть рассчитана на основании показателя HR по формуле: $p = HR / (1 + HR)$. Таким образом, HR = 2 соответствует 67% шансу более раннего наступления события (выздоровления, нежелательного явления и др.) у пациента, получавшего исследуемый препарат, чем у того, который получал препарат сравнения. При этом показатель отношения рисков не несет в себе информации о времени наступления события. Отношение рисков следует отличать от относительного риска, который является обобщенным показателем для всего исследования.

Нормативные документы, регламентирующие проведение исследований по оценке эффективности и безопасности лекарственных средств

Основой проведения клинических исследований (испытаний) является документ «Guideline for Good Clinical Practice» («Надлежащая (качественная) клиническая практика»), разработка которого была инициирована Хельсинкской декларацией «Международной конференции по гармонизации» (ICH).

В Российской Федерации организация и проведение клинических исследований регламентируется несколькими документами:

Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;

ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика Национальный стандарт Российской Федерации Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP);

ГОСТ Р ИСО 14155-2014 Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика;

ГОСТ Р 56044-2014 Оценка медицинских технологий. Общие положения.

Перечень вопросов для оценки качества организации клинического испытания

1. Ясно ли сформулированы цель и задачи исследования?
2. Ясно ли описаны критерии включения и исключения больных?
3. Была ли сформирована контрольная группа?
4. Использовалась ли рандомизация?
5. Если рандомизация не использовалась, существует ли информация о различиях в характеристиках участников исследования в группах сравнения?
6. Использовалось ли «ослепление»?
7. Существует ли информация о нежелательных явлениях и их тяжести?
8. Существует ли информация о числе досрочно выбывших из исследования?
9. Существует ли информация о причинах досрочного выхода из исследования во всех группах?
10. Существует ли информация о том, насколько полно и правильно больные получали исследуемое лечение?
11. Были ли различия в сопутствующем лечении в основной и контрольной группах?
12. Использовались ли клинически значимые окончательные критерии оценки исходов?
13. Являются ли различия в результатах статистически клинически значимыми?
14. Правильно ли использовались статистические методы обработки данных?
15. Приводятся ли в исследовании доверительные интервалы для показателей исходов?
16. Соответствуют ли выводы полученным результатам?

Контрольные вопросы

1. Дайте определение рандомизации.
2. Укажите, какой стандарт используется в Российской Федерации при проведении клинических испытаний.
3. Перечислите основные количественные показатели для оценки и представления эффекта вмешательства.
4. Укажите, как рассчитывается показатель снижения относительного риска (COP – RRR).
5. Укажите, как рассчитывается показатель абсолютного снижения риска (ACP – ARR).
6. Укажите, что такое ЧБНЛ (NNT).

Тесты

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. Рандомизированные клинические испытания предназначены для:
 - а) для оценки эффективности лекарственных средств и иммунобиологических препаратов;
 - б) для оценки организации работы лечебно-профилактических учреждений;
 - в) для оценки безопасности лекарственных средств и иммунобиологических препаратов;
 - г) для оценки валидности диагностических и скрининговых тестов.
2. I фаза рандомизированных клинических испытаний проводится на:
 - а) здоровых добровольцах;
 - б) лабораторных животных;
 - в) больных людях (при невозможности включения здоровых);
 - г) врачи и средний медицинский персонал.
3. Лекарственный препарат разрешается к применению после проведения:
 - а) I фазы;
 - б) II фазы;
 - в) III фазы;
 - г) IV фазы.
4. основополагающими факторами для определения числа участников испытания являются:
 - а) предполагаемая величина эффекта;
 - б) структура исследования;
 - в) бюджет планируемого исследования;
 - г) установленный заранее порог статистической значимости обнаружения эффекта.
5. Формирование выборки основано на критериях:
 - а) включения;
 - б) обоснования;
 - в) исключения;
 - г) формирования.
6. Выберите среди указанных вариантов ответа, что является рандомизацией:
 - а) подбрасывание монеты;
 - б) выбор пациентов по четности года рождения;
 - в) использование таблицы случайных чисел;
 - г) по номеру палаты.
7. Выберите, какими свойствами должно обладать плацебо:
 - а) ярко красный цвет;
 - б) полная копия внешнего вида изучаемого лекарственного средства;
 - в) маркировка «плацебо»;
 - г) соответствие вкуса, цвета и запаха изучаемому препарату.

8. Простое слепое клиническое испытание – это:
 - а) пациент не знает свою принадлежность к основной или контрольной группе;
 - б) определение полей зрения испытуемого;
 - в) врач не знает принадлежность пациента к основной или контрольной группе;
 - г) врач не знает диагноз пациента.
9. Клинические испытания организуются на основании международного стандарта:
 - а) FDA;
 - б) GMP;
 - в) GCP;
 - г) FBI.
10. Для высоко эффективного метода лечения число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один нежелательный исход (ЧБНЛ), составляет:
 - а) до 2;
 - б) от 2 до 4;
 - в) от 4 до 10;
 - г) свыше 10.

Задачи

Задача 1

Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования влияния препарата N на снижение смертности от инфаркта миокарда показало, что относительный риск смертности составил 0,8.

Задание

Рассчитайте показатель снижения относительного риска (RRR).

Задача 2

Исследование проведено с целью сравнения частоты рецидива язвенной болезни в контрольной группе больных, получающих плацебо, и в группе больных, получающих трехкомпонентную терапию. В конце исследования рецидивы язвенной болезни наблюдались у 40% больных в контрольной группе и у 4% больных, получавших трехкомпонентную терапию.

Задание

Оцените эффективность трехкомпонентной терапии, используя показатель снижения относительного риска (RRR).

Задача 3

В результате рандомизированного клинического испытания по оценке эффективности препарата Д, используемого для снижения инвалидности при инсульте, получены следующие данные: риск в контрольной группе – 0,3, в группе лечения – 0,04.

Задание

Рассчитайте показатели, используемые для оценки эффективности. Сделайте вывод об эффективности препарата Д для снижения инвалидности при инсульте.

Задача 4

Проведено четыре отдельных рандомизированных контролируемых исследования препаратов для предотвращения приступов мигрени. Результаты представлены в таблице 27.

Таблица 27. Результаты РКИ четырех препаратов для лечения мигрени

	Контрольная группа 1 (плацебо)	Группа лечения 1	Контрольная группа 2 (плацебо)	Группа лечения 2	Контрольная группа 3 (плацебо)	Группа лечения 3	Контрольная группа 4 (плацебо)	Группа лечения 4
Приступы мигрени наблюдались	300	50	840	140	100	17	950	700
Приступы мигрени не наблюдались	700	950	160	860	900	983	50	300

Задание

Проведите расчеты показателей для оценки эффективности препаратов. Выберите наиболее эффективный препарат. Обоснуйте выбор.

Эталоны ответов на тесты:

1 – а, в; 2 – а, в; 3 – в; 4 – а, б, г; 5 – а, в; 6 – а, в; 7 – б, г, 8 – а; 9 – б; 10 – б.

Эталоны ответов к задачам

Задача 1

Снижение относительного риска (RRR) = 1 – RR = 0,2.

Задача 2

Относительный риск $RR = \frac{0,04}{0,4} = 0,1$.

Снижение относительного риска (RRR) = 1 – RR = 0,9.

По представленным данным можно сделать вывод о достаточной эффективности трехкомпонентной терапии.

Задача 3

Абсолютное снижение риска (ARR) = 0,3 – 0,04 = 0,26.

Относительный риск (RR) = $\frac{0,04}{0,3} = 0,13$

Снижение относительного риска (RRR) = 1 – RR = 0,87.

ЧБНЛ (NNT) = $\frac{1}{ARR} = 3,8$.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата Д для снижения инвалидности при инсульте.

Задача 4

Таблица 28. Результаты РКИ четырех препаратов для лечения мигрени

	Контрольная группа 1 (плацебо)	Группа лечения 1	Контрольная группа 2 (плацебо)	Группа лечения 2	Контрольная группа 3 (плацебо)	Группа лечения 3	Контрольная группа 4 (плацебо)	Группа лечения 4
Приступы мигрени наблюдались	300	50	840	140	100	17	950	700
Приступы мигрени не наблюдались	700	950	160	860	900	983	50	300
Частота явления (риск развития приступов мигрени)	0,3	0,05	0,84	0,14	0,1	0,017	0,95	0,7
АСР (ARR)		0,25		0,7		0,083		0,25
95% ДИ		0,217–0,283		0,656–0,744		0,062–0,104		0,217–0,283
ЧБНЛ (NNT)		4		1,43		12,05		4
95% ДИ		3,53–4,60		1,34–1,52		9,65–16,02		3,53–4,60
ОР (RR)		0,167		0,167		0,17		0,74
95% ДИ		0,125–0,222		0,143–0,195		0,102–0,282		0,706–0,769
СОР (RRR)		0,833		0,833		0,83		0,26

Рассчитываемые показатели: частота явления (риск), абсолютное снижение риска (ARR) с 95% ДИ, относительный риск (RR) с 95% ДИ, число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один нежелательный исход (NNT) с 95% ДИ, снижение относительного риска (RRR).

Наиболее эффективный препарат №2, т.к. первые три препарата имеют одинаковый относительный риск и относительное снижение риска, а у №4- существенно отличается (ОР (RR) – выше, СОР (RRR) – ниже). При этом, среди трех препаратов (№1, №2, №3) абсолютное снижение риска наиболее выражено у препарата №2. Кроме того, у препарата №2 наименьшее значение показателя ЧБНЛ (NNT).

Литература

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва, М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
2. Реброва О.Ю. Роль и место статистического анализа современных медицинских исследованиях // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010. № 1 (1).
3. Хайлов П.М. Плацебо и доказательная медицина // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012. № 1 (7). С. 10–16.
4. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use / Под ред. А. Brouder, С. Tietje, Brill, 2009. 1041–1054 с.
5. Craig P. [и др.]. Natural experiments: an overview of methods, approaches, and contributions to Public Health intervention research // Annual review of public health. 2017. (38). С. 39–56.
6. Eypasch E. [и др.]. Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder // BMJ : British Medical Journal. 1995. № 7005 (311). С. 619–620.
7. Friedman L.M., Furberg C., DeMets D.L. Fundamentals of clinical trials / L.M. Friedman, C. Furberg, D.L. DeMets, 5. ed-е изд., New York, NY: Springer New York, 2015. 551 с.
8. Fuchs F.D., Klag M.J., Whelton P.K. The classics: a tribute to the fiftieth anniversary of the randomized clinical trial // Journal of Clinical Epidemiology. 2000. № 4 (53). С. 335–342.
9. Gupta U., Verma M. Placebo in clinical trials // Perspectives in Clinical Research. 2013. № 1 (4). С. 49–52.
10. Hatfield I. [и др.]. Adaptive designs undertaken in clinical research: a review of registered clinical trials // Trials. 2016. № 1 (17). С. 150.
11. Julious S., Zariffa N. The ABC of pharmaceutical trial design: some basic principles // Pharmaceutical Statistics. 2002. № 1 (1). С. 45–53.
12. Julious S.A. Sample sizes for clinical trials with normal data // Statistics in Medicine. 2004. № 12 (23). С. 1921–1986.
13. Kleijnen J. [и др.]. Placebo effect in double-blind clinical trials: a review of interactions with medications // Lancet (London, England). 1994. № 8933 (344). С. 1347–1349.
14. Mapstone J., Elbourne D., Roberts I. Strategies to improve recruitment to research studies // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. № 2. С. MR000013.
15. Nuovo J., Melnikow J., Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials // JAMA. 2002. № 21 (287). С. 2813–2814.
16. Schechtman E. Odds Ratio, Relative Risk, Absolute Risk Reduction, and the Number Needed to Treat – Which of These Should We Use? // Value in Health. 2002. № 5 (5). С. 431–436.
17. Shaughnessy A.F., Slawson D.C. Pharmaceutical representatives // BMJ. 1996. № 7045 (312). С. 1494.
18. Sibbald B., Roberts C. Understanding controlled trials. Crossover trials // BMJ (Clinical research ed.). 1998. № 7146 (316). С. 1719.
19. Spruance S.L. [и др.]. Hazard Ratio in Clinical Trials // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004. № 8 (48). С. 2787–2792.
20. TrewEEK S. [и др.]. Strategies to improve recruitment to randomised controlled trials // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010. № 1. С. MR000013.
21. Umscheid C.A., Margolis D.J., Grossman C.E. Key concepts of clinical trials: a narrative review // Postgraduate Medicine. 2011. № 5 (123). С. 194–204.
22. Viera A.J., Bangdiwala S.I. Eliminating bias in randomized controlled trials: importance

of allocation concealment and masking // Family Medicine. 2007. № 2 (39). С. 132–137.

- 23.** Об обращении лекарственных средств: федер. закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ // Российская газета. 2010.
- 24.** [AJPCR-Ethicalguidelines.pdf](#).
- 25.** ГОСТ Р 52379-2005. «Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика».
- 26.** ГОСТ Р 56044-2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения» (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Министерства промышленности и торговли Российской Федерации) от 11.06.2014 г. № 568-ст).
- 27.** ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика».

2.7. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ВАЛИДНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И СКРИНИНГОВЫХ ТЕСТОВ

Для оценки состояния здоровья людей существуют диагностические (клинические) и скрининговые тесты. Диагностические тесты помогают установить клинический диагноз лицам, обратившимся за медицинской помощью, имеющим клинические симптомы болезни. Скрининговые тесты предназначены для обследования лиц, считающих себя здоровыми, для объективной оценки их здоровья и выявления состояний предболезни или ее бессимптомных форм.

Следует отметить, что под термином «тест» во всех случаях подразумевают не только отдельное лабораторное исследование, но также различные опросы и некоторые другие методы обследования пациента.

Основная схема испытания диагностического теста может состоять из следующих этапов:

- выбора референтного теста – золотого стандарта (золотым стандартом называют наиболее точный диагностический метод из перечня существующих тестов);
- разработки критериев включения и исключения пациентов в исследование;
- формирования выборки, получения и информированного согласия;
- обследования выборки с помощью испытываемого теста;
- обследования выборки с помощью референтного теста;
- использования «ослепления» на этапе статистической обработки и оценки результатов применения теста (исследователь не должен знать, каким методом получены те или иные результаты);
- оценки результатов испытываемого теста и его безопасности;
- оценки экономической эффективности теста.

Главное требование, предъявляемое к диагностическим тестам, – информативность, поэтому тест должен обладать двумя свойствами: валидностью (достоверностью) и воспроизводимостью.

Валидность диагностических тестов

Валидность (достоверность) отдельного теста означает:

- способность теста дать истинную оценку тем параметрам организма, которые необходимо измерить;
- соответствие данных диагностического теста объективным симптомам заболевания и данным анамнеза;
- соответствие данных испытываемого теста данным традиционных лабораторных тестов.

Определение достоверности результатов теста предполагает их сравнение с результатами, полученными методом (или комплексом методов), который считается надежным (истинным). Фактически золотым стандартом здесь становятся данные, накопленные в период длительного наблюдения за конкретным пациентом.

Нередко при оценке достоверности теста результаты измерения параметра, полученные у больных, сравнивают с нормальным результатом. В таких случаях должно быть определено, что подразумевают под нормой. От выбора критериев нормы и патологии будет зависеть и выбор точки разделения диагностического теста – такого значения измеряемого параметра, при котором результат теста начинают рассматривать как положительный или отрицательный.

Валидность (достоверность) диагностических тестов оценивают по определенным критериям (табл. 29).

Таблица 29. Характеристика критериев оценки валидности диагностических и скрининговых тестов

Критерий	Другое название критерия	Эпидемиологический смысл
Чувствительность (sensitivity)	Истинноположительный показатель	Способность теста определять наличие данного заболевания у пациента
Специфичность (specificity)	Истинноотрицательный показатель	Способность теста определять отсутствие данного заболевания у пациента
ПЦ+ – прогностическая ценность положительного результата	Посттестовая (апостериорная) вероятность положительного результата	Вероятность того, что при положительном результате теста пациент (с определенной вероятностью перенесший данное заболевание до применения теста) на данный момент действительно болен
ПЦ– – прогностическая ценность отрицательного результата	Посттестовая (апостериорная) вероятность отрицательного результата	Вероятность того, что при отрицательном результате пациент (с определенной вероятностью не имевший данного заболевания до применения теста) на данный момент действительно здоров
Критерий	Другое название критерия	Эпидемиологический смысл
Отношение правдоподобия положительного результата (ОП+)		Насколько более вероятен положительный результат у больного, по сравнению с вероятностью положительного результата у здорового
Отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП–)		Насколько более вероятен отрицательный результат у больного по сравнению с вероятностью отрицательного результата у здорового

Расчет показателей валидности теста проводят с помощью специальной таблицы «2 x 2» (табл. 30).

Таблица 30. Результаты оценки достоверности диагностического теста

Результат теста	Заболевание		Всего
	Есть	Нет	
Положительный результат	a	b	a + b
Отрицательный результат	c	d	c + d
Всего	a + c	b + d	a + b + c + d

Примечание: a – число истинноположительных результатов; b – число ложноположительных результатов; c – число ложноотрицательных результатов; d – число истинноотрицательных результатов.

Чувствительность теста

Чувствительность теста – его способность достоверно определять заболевание у человека, в действительности ли он болеет этим заболеванием. Тесты, обладающие высокой чувствительностью, редко классифицируют людей с данной патологией как здоровых. Другими словами, чувствительные тесты не должны пропускать больных, хотя при этом практически неизбежно болезнь будет ошибочно приписана части здоровых лиц. Чувствительные тесты рекомендуют применять на ранних стадиях диагностического поиска для сужения его рамок, когда возможных вариантов много. Следует отметить, что в клинической практике особенно информативен отрицательный результат чувствительного теста.

Долю правильных диагнозов называют истинноположительными результатами. Оставшуюся нераспознанной часть заведомо больных лиц называют ложноотрицательными.

Расчет чувствительности теста проводят по формуле:

Чувствительность = $a / (a + c)$ (см. табл. 30).

Чувствительность выражают в процентах.

Специфичность теста

Специфичность теста – его способность достоверно определять отсутствие заболевания у пациента. Обычно в случае отрицательного результата высокоспецифичного теста говорят, что человек здоров.

Высокоспецифичные тесты, как правило, не относят здоровых к больным, но могут пропустить часть случаев с легким, атипичным течением болезни. Высокая специфичность диагностического теста очень важна, так как снижает долю ложноположительных результатов, способных нанести пациенту физический, моральный или финансовый вред. Специфичный тест наиболее информативен, когда дает положительный результат.

Специфичность теста зависит от доли достоверных отрицательных результатов, полученных у заведомо здоровых лиц. Эту долю результатов называют истинноотрицательными. Долю здоровых лиц, ошибочно получивших положительный результат, расценивают как ложноположительный результат.

Специфичность диагностического теста рассчитывают по формуле:

Специфичность = $d / (b + d)$ (табл. 30).

Специфичность выражают в процентах.

Характеристические кривые

Для того чтобы наглядно оценить диагностическую эффективность метода, используют характеристические кривые. Они отражают взаимную зависимость ложноположительных и истинно положительных результатов. Полное название таких кривых – «операционные характеристические кривые наблюдателя» – Receiver Operating

Characteristic curve, или сокращенно ROC-curve. Поэтому часто такие кривые называют ROC-кривыми, а выполняемые для их построения действия – ROC-анализом.

Характеристические кривые позволяют наглядно сопоставить диагностическую эффективность различных методов исследования при обнаружении одного и того же патологического процесса.

С целью построения характеристических кривых используют результаты обследования верифицированной группы больных и здоровых. Если эти результаты имеют количественный характер, то их ранжируют по значению точки разделения на норму и патологию. Качественные же результаты применения изучаемого метода, например, описание рентгенологической картины, ранжируют по степени уверенности врача в диагнозе. Полученные таким образом данные сводят в таблицы и по ним строят характеристические кривые – ROC-кривые.

Например, при изучении информативности компьютерной томографии в распознавании периферического рака легких подбирают две группы пациентов – здоровых (100 человек) и больных (100 человек). Наблюдатели дают оценку обнаруженным изменениям по следующим категориям:

1. Рак абсолютно отсутствует.
2. Рак, вероятно, отсутствует.
3. Равновероятное наличие или отсутствие рака.
4. Вероятное наличие рака.
5. Определенно наличие рака.

Затем составляется таблица, содержащая в себе категории оценок (табл. 31).

Таблица 31. Распределение больных и здоровых по категориям решений

Фактическое состояние	Категории решений					Всего
	1	2	3	4	5	
Рак имеется	4	16	20	40	20	100
Рак отсутствует	30	44	9	13	4	100

Для построения точек кривой необходимо вычислить их ординаты. При этом ось ординат будет соответствовать вероятности истинно положительных решений, ось абсцисс – вероятности ложноположительных решений. После некоторых преобразований параметров ось абсцисс можно обозначить как «чувствительность» метода, ось ординат – как «1 – специфичность».

Для построения первой точки на оси ординат в качестве истинно положительного решения рассматривается решение с максимальной уверенностью (категория 5), то есть 20 наблюдений. Это число относится к числу всех патологических изменений, то есть к 100. Получается значение первой точки ординаты – 0,2.

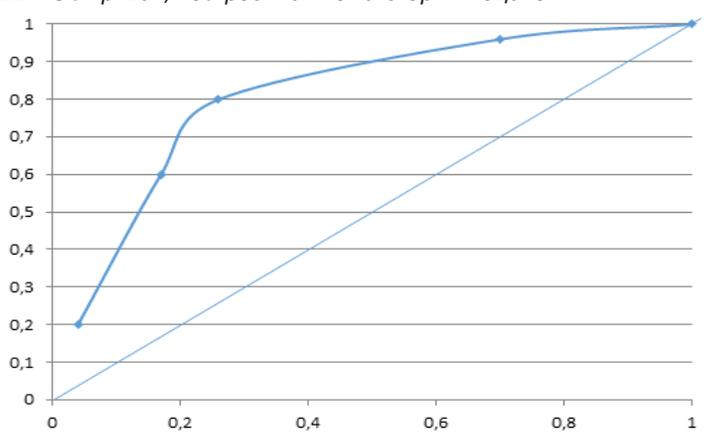
Вероятность ложноположительного решения по этой же 5-й категории получается отнесением числа 4 (из второй строки) к числу всех здоровых людей, то есть к 100. Получается значение точки на оси абсцисс равное 0,04, то есть начало графика ROC-кривой. Подобным образом строим точки ординаты и абсциссы для остальных категорий решений. Каждая последующая ячейка таблицы рассчитывается как сумма текущей и всех категорий, которые рассчитывались до этого. Иными словами, значение в 4-й категории рассчитывается как сумма 5-й и 4-й; 3-й категории – сумма 5-й, 4-й и 3-й и т. д. В итоге получаем таблицу 32 со значением всех точек для построения ROC-кривой. На основании этой таблицы строится ROC-кривая (рис. 22).

Таблица 32. Расчет точек построения ROC-кривой

Ось	Значение точек ROC-кривой				
Ордината	0,2	0,6	0,8	0,96	1,0
Абсцисса	0,04	0,17	0,26	0,7	1,0

При анализе ROC-кривых придерживаются следующего принципа: чем ближе к левому верхнему углу координатной сетки расположена кривая, тем выше информативность исследуемого метода диагностики или лучше качество системы отображения данных. Если кривая прилежит к диагонали (или совпадает с ней), то информативность метода ничтожна. Необходимо отметить, что в качестве истинноположительных решений может выступать критерий «чувствительность», а в качестве ложноположительных – критерии «1-специфичность».

Рисунок 22. ROC-кривая, построенная по категориям оценок



Метод ROC-анализа позволяет провести сравнительную оценку информативности двух методов визуализации. Если, например, необходимо сравнить возможности рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии в выявлении очаговых патологических изменений в печени, проводят процедуру построения ROC-кривых для каждого из рассматриваемых диагностических методов. На итоговой диаграмме устанавливается взаимоотношение ROC-кривых: та кривая, которая расположена выше, будет соответствовать более информативному методу. Метод ROC-анализа позволяет определить количественную величину достоверности различия в информативности изучаемых методов. Для этого вычисляют площадь под кривыми и по специальным формулам устанавливают доверительный интервал в различии информативности методов. Принято считать, что коэффициент площади кривой, находящийся в интервале 0,9–1,0, следует рассматривать как показатель наивысшей информативности диагностического метода, 0,8–0,9 – хорошей, 0,7–0,8 – приемлемой, 0,6–0,7 – слабой, 0,5–0,6 – чрезвычайно слабой. Диагональ отображает полное отсутствие информативности диагностического метода.

Прогностическая ценность теста

Вероятность наличия (отсутствия) заболевания при уже известном результате теста называют прогностической ценностью результата теста (табл. 1). Эту вероятность также называют посттестовой или апостериорной.

ПЦ+ определяется вероятностью получения положительного результата у больного человека. ПЦ- определяется вероятностью получения ошибочного отрицательного результата.

При проведении тестов как для диагностики, так и при скрининге, неизбежно получают определенное число ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Это означает: если тест не имеет 100% специфичности, положительный результат теста не всегда свидетельствует о наличии заболевания, а при чувствительности ниже 100% отрицательный результат может быть получен у больного человека. Однако на практике для постановки диагноза, зная результат теста у конкретного лица, врач должен дать заключение, болен человек или нет, и принять решение о необходимости лечения. Для этого следует знать величину вероятности, что результат теста (положительный или отрицательный) действительно свидетельствует о наличии или отсутствии болезни.

ПЦ+ может быть рассчитана как доля истинноположительных результатов среди всех положительных результатов. ПЦ- может быть рассчитана как доля истинноотрицательных результатов среди всех отрицательных результатов (табл. 33).

$$\text{ПЦ}^+ = a / (a + b);$$

$$\text{ПЦ}^- = d / (c + d).$$

Прогностическую ценность выражают в процентах.

Чем чувствительнее тест, тем выше ПЦ- (возрастает уверенность врача в том, что отрицательные результаты теста указывают на отсутствие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше ПЦ+ (врач может с большей уверенностью считать, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз). При этом на прогностическую ценность теста влияет распространенность заболевания. Если положительные результаты даже высокоспецифичного теста получены в популяции с низкой распространенностью данного заболевания, то они окажутся преимущественно ложноположительными. Поэтому неизбежно при проведении скрининговых исследований многие пациенты с положительными результатами теста окажутся здоровыми. Аналогично многие отрицательные результаты высокочувствительного теста, полученные в группе с высокой распространенностью данного заболевания, скорее всего, будут ложными. Таким образом, интерпретация ПЦ+ или ПЦ- диагностического теста меняется в зависимости от распространенности заболевания, а распространенность можно рассматривать как априорную (предтестовую) вероятность того, что пациент болен.

Показатели прогностической ценности позволяют скорректировать (оценить, насколько достоверно) заключение о наличии заболевания у пациентов, которые уже получили положительный или отрицательный результат. Эту оценку также называют апостериорной (посттестовой) вероятностью.

Математическую формулу, связывающую чувствительность, специфичность теста и распространенность заболевания с прогностической ценностью результатов, можно вывести из теоремы Байеса для условных вероятностей:

Чувствительность × Распространенность

$$\frac{\text{Чувствительность} \times \text{Распространенность}}{\text{Чувствительность} \times \text{Распространенность} + [(100 - \text{Специфичность}) \times (100 - \text{Распространенность])}$$

Специфичность × (100 - Распространенность)

$$\frac{\text{Специфичность} \times (100 - \text{Распространенность})}{[(100 - \text{Чувствительность}) \times \text{Распространенность}] + [\text{Специфичность} \times (100 - \text{Распространенность])}$$

В этих формулах чувствительность, специфичность, распространенность должны быть выражены в процентах.

Рассмотрим пример

Возьмем гипотетический тест, для которого показатели чувствительности равны 99%, специфичности – 99% (табл. 33). Если мы пытаемся выявить болезнь с распространенностью в 1%, подставляем данные в формулы:

$$ПЦ^+ = \frac{99 \times 1}{(99 \times 1) + [(100 - 99) + (100 - 1)]} \times 100\% = 50\%;$$

$$ПЦ^- = \frac{99 \times (100 - 1)}{[(100 - 99) \times 1] + [99 \times (100 - 1)]} \times 100\% = 99,99\%.$$

Таблица 33. Расчет показателей валидности гипотетического теста

Результат теста	Заболевание		Всего	Прогностические ценности результатов теста
	Есть	Нет		
Положительный результат	99	99	198	ПЦ ⁺ = 99/198 × 100% = 50%
Отрицательный результат	1	9801	9802	ПЦ ⁻ = 9801/9802 × 100% = 99,99%
Всего	100	9900	10 000	Истинная распространенность – 1%
	Чувствительность теста – 99%	Специфичность теста – 99%	Распространенность по результатам теста составит: 198/10 000 × 100% = 1,98%	

Расчеты показывают, что при этой распространенности ПЦ⁺ оказывается равной 50%, то есть при положительном результате равновероятно, что обследуемый является как больным, так и здоровым. Это означает, что в случае положительного ответа повторный тест необходим. В то же время будет очень высокая прогностическая ценность отрицательного результата: шанс, что пациент, имеющий отрицательный результат, болен, составит лишь 1 из 10000.

Попробуем оценить прогностические ценности результатов теста с этой же валидностью при распространенности в 10, 50 и 99,0%. Если распространенность болезни будет 10%, то ПЦ⁺ составит 91,67%, а ПЦ⁻ – 99,89%. Ценность отрицательного результата остается весьма высокой, но при положительном тесте остается почва для сомнений в однозначности результата и может быть назначено повторное тестирование.

При распространенности в 50% ПЦ⁺ и ПЦ⁻ равны 99,0%, прогностическая ценность как положительного, так и отрицательного результата будет высокая, хотя в редких случаях может потребоваться подтверждение результата теста. Если распространенность болезни (или состояния здоровья) очень высока (90% и более), то при использовании теста с данной валидностью отрицательный результат будет иметь низкую прогностическую ценность. Допустим, что иммуногенность некой вакцины составляет 99%, то есть у 1 из 100 вакцинированных лиц не вырабатывается защитный иммунитет. Если мы будем выявлять этих лиц с помощью теста, определяющего наличие иммунитета с чувствительностью и специфичностью в 99%, то прогностическая ценность отрицательного результата составит 50,0%, зато теперь у положительного результата прогностическая ценность будет 99,99% (табл. 34,35).

Отношения правдоподобия

Получить информацию о прогностической ценности результатов диагностического теста можно, используя отношения правдоподобия, которые обобщают те же данные, что и показатели чувствительности и специфичности, и могут применяться для вычисления вероятности наличия (или отсутствия) заболевания на основании положительного или отрицательного результата теста.

Отношение правдоподобия (ОП) – это отношение вероятности получения определенного (положительного или отрицательного) результата у больного человека к вероятности такого же результата у здорового человека.

ОП+ – это отношение вероятности получения положительного результата теста у больного к вероятности положительного результата у здорового пациента. Поскольку это отношение двух вероятностей, то ОП+ можно также назвать шансами получения положительного результата у больного к получению такого же результата у здорового.

$$\text{ОП}^+ = \frac{\text{Чувствительность}}{1 - \text{Специфичность}}$$

В формуле для определения ОП+ чувствительность и специфичность выражают в долях единицы, а не в процентах. Возможное наименьшее значение отношения правдоподобия возникает тогда, когда числитель минимален, то есть чувствительность равна нулю. В этом случае значение ОП+ также становится нулевым. Максимальное значение ОП+ возникает тогда, когда знаменатель минимален. Это достигается, когда специфичность приближается к единице (если бы она была выражена в процентах, то к 100%), тогда ОП+ стремится к положительной бесконечности. В случае, когда ОП+ равно 1, диагностический тест абсолютно неинформативен, поскольку в этом случае вероятность положительного результата одинакова и у больных, и у здоровых людей. Значения ОП+ больше 1 соответствуют ситуации, когда больной человек с большей вероятностью будет иметь положительный результат теста, по сравнению со здоровым человеком. Чем больше значение ОП+, тем сильнее связь между положительным результатом теста и заболеванием. Значение ОП+ меньше 1 может означать, что вероятность положительного результата выше у здорового, чем у больного.

Таблица 34. Прогностическая ценность положительных результатов тестов (посттестовые вероятности наличия болезни) различных уровней распространенности болезни при использовании тестов с различной валидностью

Чувствительность	Специфичность	Распространенность болезни (предтестовая вероятность наличия болезни)								
		0,5%	1%	2%	5%	10%	50%	90%	99%	
		Прогностические ценности положительных результатов тестов (посттестовые вероятности наличия болезни)								
50%	90%	2,5	4,8	9,3	20,8	35,7	83,3	97,8	99,8	
75%	50%	0,7	1,5	3,0	7,3	14,3	60,0	93,1	99,3	
90%	95%	8,3	15,4	26,9	48,6	66,7	94,7	99,4	99,9	
99%	99%	33,2	50,0	66,9	83,9	91,7	99,0	99,9	99,99	

Таблица 35. Прогностические ценности отрицательных результатов тестов (посттестовые вероятности отсутствия болезни) различных уровней распространенности болезни при использовании тестов с различной валидностью

Чувствительность	Специфичность	Распространенность болезни (предтестовая вероятность наличия болезни)								
		0,5%	1%	2%	5%	10%	50%	90%	99%	
		Прогностические ценности отрицательных результатов тестов (посттестовые вероятности отсутствия болезни)								
50%	90%	99,7	99,4	98,9	97,2	94,2	64,3	16,7	1,8	
75%	50%	99,7	99,5	99,0	97,4	94,7	66,7	18,2	2,0	
90%	95%	99,9	99,9	99,8	99,4	98,8	90,5	51,4	8,8	
99%	99%	99,99	99,99	99,98	99,9	99,9	99,0	91,7	50,0	

ОП– – это отношение вероятности отрицательного результата теста у больного человека к вероятности отрицательного результата теста у здорового.

$$ОП- = \frac{1 - \text{Чувствительность}}{\text{Специфичность}}$$

Отношения правдоподобия можно использовать для получения прямых показателей того, насколько вероятность наличия заболевания меняется в зависимости от результатов диагностического теста. Эту зависимость выражают в шансах.

Предтестовые шансы наличия заболевания рассчитывают как отношение вероятности того, что пациент болен до выполнения диагностического тестирования, к вероятности того, что пациент здоров. Посттестовые шансы наличия заболевания определяют как отношение вероятности того, что пациент болен, определенной после проведения диагностического тестирования, к вероятности того, что пациент здоров.

При помощи ОП+ можно легко рассчитать посттестовые шансы, зная предтестовые. Например, посттестовые шансы положительного результата можно рассчитать по формуле:

Посттестовые шансы = ОП+ × Предтестовые шансы положительного результата.

Таким образом, отношение правдоподобия в качестве характеристики валидности теста хотя и заставляет пользоваться шансами вместо более привычных вероятностей, имеет несколько преимуществ перед чувствительностью и специфичностью. Оно позволяет выразить получаемую информацию одним числом вместо двух и облегчает расчет посттестовых шансов на основе предтестовых. Примеры расчета и посттестовых шансов для различных ОП и показателей распространенности болезни (предтестовой вероятности) даны в таблицах 36а и 36б.

Рассмотрим пример

Чувствительность и специфичность посева из мазка бета-гемолитического стрептококка группы А при постановке диагноза стрептококковой ангины составляет примерно 85% (0,85 в долях единицы). Предположим, что этот метод используют для выявления ангины в пионерском лагере, где она встречается у 30% (0,3 в долях единицы) детей.

Рассчитаем ОП+ и ОП–:

$$ОП+ = 0,85 / (1 - 0,85) = 5,67;$$

$$ОП- = (1 - 0,85) / 0,85 = 0,18.$$

Рассчитаем предтестовые шансы, на основе известной вероятности:

$$0,3 / (1 - 0,3) = 0,43.$$

Рассчитаем посттестовые шансы с использованием ОП+ и ОП-.

Посттестовые шансы наличия болезни при положительном результате теста равны:

$$0,43 \times 5,67 = 2,43.$$

Посттестовые шансы наличия болезни при отрицательном результате теста равны:

$$0,43 \times 0,18 = 0,08.$$

Переведем их обратно в вероятности.

Посттестовая вероятность наличия болезни при положительном результате равна:

$$2,43 / (1 + 2,43) \times 100\% = 70,8\%.$$

Посттестовая вероятность наличия болезни при отрицательном результате равна:

$$0,08 / (1 + 0,08) \times 100\% = 7,0\%.$$

Таблица 36а. Посттестовые шансы наличия болезни при положительном результате тестов с различной валидностью и в зависимости от различных уровней предтестовой вероятности (шансов) наличия болезни

Чувствительность	Специфичность	ОП+	Распространенность болезни (предтестовая вероятность наличия болезни)								
			0,5%	1%	2%	5%	10%	50%	90%	99%	
			Предтестовые шансы наличия болезни								
			0,005	0,01	0,02	0,05	0,11	1	9	99	
			Посттестовые шансы наличия болезни								
50%	90%	5	0,03	0,05	0,10	0,26	0,56	5	45	495	
75%	50%	1,5	0,01	0,02	0,03	0,08	0,17	1,5	13,5	148,5	
90%	95%	18	0,09	0,18	0,37	0,95	2,00	18	162	1782	
99%	99%	99	0,50	1	2,0	5,2	11	99	891	9801	

Таблица 36б. Посттестовые шансы наличия болезни при отрицательном результате тестов с различной валидностью и в зависимости от различных уровней предтестовой вероятности (шансов) наличия болезни

Чувствительность	Специфичность	ОП-	Распространенность болезни (предтестовая вероятность наличия болезни)								
			0,5%	1%	2%	5%	10%	50%	90%	99%	
			Предтестовые шансы наличия болезни								
			0,005	0,01	0,02	0,05	0,11	1	9	99	
			Посттестовые шансы наличия болезни								
50%	90%	0,5556	0,0028	0,0056	0,0113	0,0292	0,062	0,56	5	55	
75%	50%	0,5	0,0025	0,0051	0,0102	0,0263	0,056	0,5	4,5	49,5	
90%	95%	0,1053	0,0005	0,0011	0,0021	0,0055	0,012	0,11	0,95	10,4	
99%	99%	0,0101	0,00005	0,0001	0,0002	0,0005	0,001	0,01	0,09	1	

Использование диагностических шкал

В ряде случаев постановка диагноза требует учета большого числа различных симптомов. В этих ситуациях прибегают к созданию комплексных шкал. При этом создается система баллов. Для суммарного числа баллов оценивают показатели валидности теста.

Например, в психиатрии диагностика депрессии при шизофрении была затруднена из-за ряда методологических аспектов. При этом использование психометрических шкал при депрессии осложняется взаимным перекрыванием негативных и депрессивных симптомов. Ранее наиболее широко применяемым инструментом измерения депрессии при шизофрении являлась Шкала депрессии Гамильтона – HDRS. Однако автор ясно указывал, что шкала должна быть использована только для пациентов с большим депрессивным эпизодом. Однако впоследствии была выявлена недостаточная валидность данной шкалы у больных шизофренией (Аддингтон Д., 2006).

Позднее была разработана шкала, специально предназначенная для оценки депрессии при шизофрении. Это шкала депрессии при шизофрении Калгари – Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS). Она состоит из 9 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 3. Шкалу можно разделить на 3 основных фактора: фактор 1 – общий фактор депрессии («депрессия – безнадежность»); фактор 2 – когнитивный фактор вины («идеи обвинения – патологическое чувство вины»); фактор 3 – «ранние пробуждения».

По своей валидности CDSS превзошла Шкалу депрессии Гамильтона. В приведенной таблице 37 приводятся соотношения чувствительности и специфичности шкалы CDSS в отношении выявления большого депрессивного эпизода в зависимости от общего балла.

Общепринято, что общий балл по этой шкале 6 и более, говорит о наличии депрессии у больного шизофренией.

Таблица 37. Валидность оценки депрессии при шизофрении по шкале Калгари – Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)

Балл по CDSS	Специфичность	Чувствительность
5	74	100
6	77	92
7	82	85
8	91	85
9	94	69
10	97	69
11	98	62
12	99	54
13	100	54

Воспроизводимость диагностических тестов

Воспроизводимость (reliability) теста – его способность одинаково оценивать какие-либо явления, процессы, состояния в серии повторных измерений. Абсолютно одинаковые оценки каких-либо параметров здоровья при повторных обследованиях встречаются относительно редко. Причины различий (вариабельности) показателей связаны с истинной (объективной, биологической) и субъективной вариабельностью.

Истинная вариабельность результатов связана с особенностями жизнедеятельности организма обследуемого. Известно, что даже у здоровых людей многие показатели варьируют в течение небольшого промежутка времени между исследованиями.

Субъективная вариабельность объясняется погрешностями персонала или теста (техники). Как сильно могут влиять погрешности персонала на вариабельность результатов, показывает проверка умения измерять АД на специальных тренажерах, задающих определенные и постоянные параметры АД. Практически всегда лица, не прошедшие специальной подготовки, при измерении АД получали разные результаты. Даже у одного и того же врача в серии измерений получались существенно отличающиеся результаты. Еще больший разброс результатов измерения одного признака наблюдают при применении разных технических средств, например разных аппаратов для измерения АД.

Субъективная вариабельность порождает случайные и систематические ошибки измерений. Для оценки воспроизводимости теста проводят серию испытаний с изучением вариабельности полученных результатов. Чтобы свести к минимуму субъективную вариабельность, соответствующий персонал, участвующий в проведении эпидемиологического исследования, должен быть тщательно подготовлен. Подготовка персонала предусматривает обучение особенностям использования соответствующих стандартизованных методов. Его должны проводить высококвалифицированные специалисты.

Окончательная проверка и закрепление полученных навыков происходят при применении выбранного метода обследования в отношении специально подобранной группы лиц. «Специально подобранные» в данном случае означает, что по набору индивидуальных характеристик эти люди будут сходны с теми, кого предстоит обследовать в планируемом эпидемиологическом исследовании.

Кроме обучения технике метода, персонал должен получить, если это необходимо, сведения о стандартных условиях применения метода, например температуре помещения, положении тела обследуемого, его физической активности и т. д. Субъективная вариабельность бывает особенно велика, когда погрешности персонала объединяются с погрешностями метода (теста).

Поскольку от результатов теста зависит установление диагноза, валидность тестов может существенно повлиять на результаты эпидемиологического исследования (табл. 38).

Таблица 38. Сравнение скрининговых и диагностических тестов

	Скрининговые тесты	Диагностические тесты
Цель	Выявить потенциальные случаи заболевания	Установить наличие или отсутствие заболевания
Целевая аудитория	Лица, не имеющие симптомов, относящиеся к группам риска	Лица с наличием симптомов или бессимптомные лица с положительным результатом скрининг-теста
Метод испытания	Простой, приемлемый для пациентов и персонала	Может быть инвазивным, дорогостоящим, но оправданным в случае необходимости установления диагноза
Баланс чувствительности и специфичности	Чаще делается выбор в пользу высокой чувствительности, чтобы не пропустить потенциальные случаи болезни	Чаще выбирают тесты с наличием высокой специфичности, чтобы при этом можно было исключить отсутствие болезни (истинные отрицательные результаты)

Положительный результат	По существу, указывает на подозрение наличия заболевания (часто используется в сочетании с другими факторами риска)	Результат дает определенный диагноз
Стоимость	Используют более дешевые тесты, при этом должны быть оправданы расходы на исследование большого числа людей для определения небольшого числа потенциальных случаев	Более высокие затраты, которые связаны с диагностическим тестом, оправданы установлением точного диагноза у конкретного пациента

Скрининг (screening – просеивание) – чаще всего массовое обследование лиц, считающих себя здоровыми, с целью выявления у них не распознанного ранее заболевания. Скрининг также применяют для выявления факторов риска у здоровых лиц (в основном факторов риска хозяина), например курения, вредных пищевых привычек, пограничных результатов лабораторного обследования.

Скрининг осуществляют с помощью специальных тестов, которые, как и любые диагностические тесты, могут проходить в виде опроса, физикального исследования, например осмотра кожных покровов, пальпации отдельных органов, лабораторного исследования и других методов. Несмотря на общность цели, необходимо различать:

- скрининг как профилактическое мероприятие, и в этом случае он не имеет отношения к проведению эпидемиологических исследований;
- скрининг как метод, применяемый в эпидемиологических исследованиях.

Чаще скрининг используют как профилактическую меру, и в этом случае после выявления лиц, подозрительных на заболевание, назначают их дальнейшее тщательное обследование и при необходимости лечение. В противном случае применение скрининговых тестов как профилактической меры не имеет смысла.

Во многих странах скрининг как мера профилактики предусматривает периодическое обследование людей, которое проводят преимущественно в медицинских учреждениях по возрастным показаниям с учетом наиболее частой патологии в соответствующем возрасте и принадлежности обследуемого к определенной группе риска.

Ценность скрининга, проводимого в профилактических целях, определяется влиянием профилактической программы на заболеваемость, временную потерю трудоспособности, инвалидность, смертность и соотношением экономических затрат и выгоды. Эффективность профилактического скрининга зависит не только от самого теста, но и возможности эффективного вмешательства, способного предотвратить наступление неблагоприятных исходов заболевания.

В эпидемиологических исследованиях скрининг не играет роль профилактической меры, а служит элементом организации исследований:

- в проспективных когортных исследованиях при формировании когорты и в процессе наблюдения за ней;
- в исследованиях случай-контроль при формировании контрольной группы из здоровых лиц или при формировании контрольной группы больных другой болезнью, не изучаемой в данном исследовании;
- в одномоментных исследованиях скрининг обеспечивает оценку распространенности какого-либо заболевания.

В зависимости от численности обследуемых лиц, их профессиональной или иной индивидуальной характеристики, набора используемых скрининговых тестов различают:

- массовый скрининг, например скрининг всех жителей населенного пункта или выборки большой численности;
 - целенаправленный скрининг: оценка состояния здоровья отдельных контингентов, выделенных по индивидуальным признакам: полу, возрасту, расе, профессии, социальному положению и другим подобным характеристикам, или населения, отобранного по признаку состоявшегося воздействия фактора риска среды;
 - многопрофильный скрининг: оценка состояния здоровья населения с использованием набора скрининговых тестов для выявления сразу нескольких заболеваний;
 - поисковый скрининг: обследование с помощью скрининговых тестов людей, уже имеющих известную патологию, на предмет определения другого заболевания; поскольку обследуют заведомо больных лиц, такой скрининг называют оппортунистическим.
- К любым скрининговым тестам предъявляют определенные требования. Они должны быть:
- валидными и воспроизводимыми;
 - простыми в исполнении и недорогими;
 - безопасными;
 - приемлемыми для каждого обследуемого;
 - эффективными в качестве профилактического мероприятия.

Понятия валидности и воспроизводимости скрининговых тестов аналогичны таковым, относящимся к диагностическим тестам, уже описанным в этой главе.

При проведении скрининга необходимо учитывать низкую распространенность большинства заболеваний. При этом после выявления больных из числа обратившихся к врачу распространенность заболевания среди оставшихся, считающих себя здоровыми и не обращавшихся к врачу, становится еще меньше. Именно поэтому скрининговые тесты должны обладать высокой чувствительностью, чтобы не пропустить оставшиеся случаи заболевания. Но эти тесты должны быть и высокоспецифичными, чтобы не получить большого числа ложноположительных результатов. Например, иммуноферментный анализ в качестве теста для выявления ВИЧ-инфекции обладает специфичностью около 99%. Тем не менее при скрининге на ВИЧ возникает большое число ложноположительных результатов, и необходимо обязательное подтверждение положительного результата с использованием еще более специфичного теста (иммуоблоттинга).

Идеальный скрининговый тест должен быть валидным, простым в исполнении и относительно недорогим, как, например, целенаправленный опрос или измерение АД.

Ошибки классификации

Диагностические тесты применяют не только для установления диагноза и выявления больных, но и оценки распространенности различных заболеваний среди населения. При этом недостаточная валидность тестов неизбежно приведет к неправильной оценке распространенности, поскольку в некоторых случаях будет дано ошибочное заключение о наличии заболевания. Низкая чувствительность теста приведет к ошибочному отнесению больных к здоровым. Это приведет к недооценке превалентности или инцидентности конкретного заболевания. Низкая специфичность означает, что некоторые здоровые будут ошибочно отнесены к больным. Это приведет к переоценке превалентности или инцидентности заболевания. В обоих случаях возникнет смешение, которое принято называть ошибкой классификации (разновидность систематической ошибки, связанной с измерением). Направление этой ошибки зависит от того, каких

результатов больше – ложноположительных или ложноотрицательных. Количество ложных результатов зависит и от чувствительности и специфичности диагностического теста, и от распространенности заболевания в изучаемой группе.

Особенно важно учитывать ошибки классификации при сравнении показателей заболеваемости в двух группах и более, когда делают заключение о различной активности факторов риска в сравниваемых группах.

Если методы измерения обладают одинаковой чувствительностью и специфичностью в обеих группах, то есть не различаются по валидности, в таком случае ошибочная классификация называется недифференцированной. При этом ошибка классификации (ошибка разделения) на больных и здоровых будет одинаковой (недифференцируемой) в сравниваемых группах. Следует отметить, что, при сравнении двух групп с помощью методов с одинаковой специфичностью и чувствительностью, ошибочная классификация всегда уменьшит разницу между показателями заболеваемости в этих группах.

Под дифференцированной ошибочной классификацией понимают последствия применения в сравниваемых группах диагностических тестов с разной валидностью (различающихся по чувствительности, специфичности или обоим показателям). Если чувствительность и специфичность тестов, применяемых в сравниваемых группах, различны, то смещение может быть любой направленности. Истинное различие между группами обследуемых лиц может быть искусственно занижено, завуалировано или увеличено, или может изменяться его направление; может быть выявлено различие, которого на самом деле нет. Ошибочная классификация может также проявляться по-разному при использовании одного и того же теста, если по какой-либо причине его валидность различна в сравниваемых группах.

Контрольные вопросы

Ответьте на следующие вопросы:

1. Дайте определение понятия «диагностический тест».
2. Дайте определение понятия «скрининговый тест».
3. Дайте определение валидности диагностических и скрининговых тестов.
4. Перечислите основные критерии валидности (достоверности) диагностических и скрининговых тестов.
5. Определите влияние критериев нормы и патологии на чувствительность и специфичность тестов.
6. Опишите стандартную схему испытания диагностического теста.
7. Укажите факторы, влияющие на результаты оценки теста в эксперименте.
8. Опишите влияние теста с низкой чувствительностью для определения распространенности заболевания на показатель распространенности определенной болезни.
9. Опишите влияние теста с низкой специфичностью для определения распространенности заболевания на показатель распространенности определенной болезни.
10. Укажите факторы, влияющие на ПЦ+ и ПЦ– теста.
11. Как следует использовать значения ПЦ+ и ПЦ– диагностических тестов в практической деятельности?
12. Дайте определение отношению правдоподобия. Как следует расценивать положительные результаты диагностического теста, если отношение правдоподобия этих результатов:
 - а) больше 1;
 - б) меньше 1;
 - в) равно 1?

13. К какому типу ошибок, встречающихся в эпидемиологических исследованиях, относятся ошибки, связанные с низкой валидностью диагностических и скрининговых тестов?
14. В каких ситуациях в эпидемиологических исследованиях возникают дифференцированные и недифференцированные ошибки классификации?
15. В соответствии с показателями истинной распространенности на территориях А и Б отношение этих показателей равно 4. Если для выявления распространенности заболевания М будут использованы результаты применения теста с 80% чувствительностью и 95% специфичностью, то можно ли, не прибегая к расчетам, предположить, каким будет данное отношение: таким же, ниже или выше 4?
16. В соответствии с показателями истинной распространенности заболевания М на территориях А и Б отношение этих показателей равно 4. Если для выявления распространенности заболевания М в одном городе будет использован тест с 80% чувствительностью и 95% специфичностью, а в другом с 95% чувствительностью и 80% специфичностью, то можно ли, не прибегая к расчетам, предположить, каким будет данное отношение: таким же, ниже или выше 4?
17. Какие цели может преследовать проведение скрининга?
18. От чего будет зависеть эффективность скрининга как профилактического мероприятия?
19. Каким образом оценивают воспроизводимость диагностических и скрининговых тестов?
20. Как можно повысить воспроизводимость теста?

Ситуационные задачи

Задача 1

Для изучения распространенности заболевания А среди населения используют большое число диагностических тестов. Для оценки валидности теста, произвольно названного тест Б и предложенного для изучения распространенности заболевания А, было проведено экспериментальное исследование. Валидность теста Б оценивали по результатам применения у 150 больных и 850 людей, у которых эта патология отсутствовала. Было получено 125 положительных результатов в первой группе и 30 – во второй.

Представьте результаты оценки теста Б в виде таблицы «2 x 2». Рассчитайте чувствительность и специфичность, ложноположительные и ложноотрицательные результаты этого теста.

Задача 2

Результаты применения полимеразной цепной реакции (чувствительность 97%, специфичность 97%) для выявления *Chlamydia trachomatis* в группах пациентов с низкой и высокой распространенностью хламидийной инфекции представлены в таблице 39.

Таблица 39. Результаты применения полимеразной цепной реакции для выявления *Chlamydia trachomatis* в двух группах пациентов

Результат теста полимеразной цепной реакции	Пациенты кожно-венерологической клиники (распространенность 30%)			Пациенты общей практики (распространенность 3%)		
	Хламидийная инфекция			Хламидийная инфекция		
	Есть	Нет	Всего	Есть	Нет	Всего
Положительный	291	21	312	29	29	58
Отрицательный	9	679	688	1	941	942
Всего	300	700	1000	30	970	1000

Рассчитайте ожидаемые значения ПЦ+ и ПЦ– теста при обследовании пациентов кожно-венерологической клиники и пациентов общей практики.

Выскажите суждение о том, как следует интерпретировать положительные и отрицательные результаты обследования пациентов кожно-венерологической клиники и пациентов общей практики.

Задача 3

Иммуноферментный анализ, используемый для выявления ВИЧ-инфекции, имеет чувствительность около 90% и специфичность около 99%.

Рассчитайте показатели прогностической ценности положительных и отрицательных результатов, а также ожидаемые показатели распространенности ВИЧ, которые будут получены при применении этого теста в городе с населением 7 млн человек, где распространенность составляет 1,5%, и в группе потребителей наркотиков численностью 7 тыс. человек, где распространенность составляет 50%.

Задача 4

В поселках с вымышленными названиями Ромашково и Лютиково для выявления заболевания А применяли диагностический тест с чувствительностью 82% и специфичностью 98%. Назовем его тест 1. Затем для оценки распространенности заболевания А было предложено использовать тест 2, обладающий высокой чувствительностью – 99%, но более низкой специфичностью – 92%. Этот тест стали использовать в поселке Лютиково и сравнивать получаемые результаты с результатами выявления распространенности заболевания А в поселке Ромашково, где продолжали применять тест 1. По результатам теста 1, распространенность заболевания А в поселке Ромашково равна 14,8%. Однако известно, что истинная распространенность в поселке Ромашково составляет 16%, и она в 2 раза больше, чем истинная распространенность в поселке Лютиково.

1. Если тест, используемый для определения распространенности заболевания, обладает низкой чувствительностью, как это повлияет на показатель распространенности заболевания?
2. Если тест имеет низкую специфичность, как это повлияет на показатель распространенности заболевания?
3. В соответствии с истинной распространенностью заболевания А в поселках Ромашково и Лютиково отношение показателей для этих поселков равно 2. Если для расчета этого отношения будут использованы показатели распространенности, полученные в результате применения теста 1, то каким будет это отношение: таким же, ниже или выше?

4. Рассчитайте показатели распространенности заболевания А, которые получаются при применении теста 1 на территории поселков Ромашково и Лютиково (с населением 10 тыс. человек в каждом), где истинная распространенность заболевания равна 16 и 8% соответственно. Рассчитайте и оцените отношение полученных показателей распространенности заболевания А.
5. Оцените ожидаемые результаты исследования распространенности заболевания А в ситуации, когда в Лютиково стали использовать тест 2, а в поселке Ромашково продолжают применять тест 1. Сделайте предположение о том, как применение этих тестов повлияет на отношение показателей распространенности заболевания А, выявляемых в этих поселках.
6. Рассчитайте показатели распространенности заболевания А, получаемые при применении теста 1 на территории поселка Ромашково и теста 2 на территории поселка Лютиково (с населением 10 тыс. человек в каждом). Сравните отношение полученных показателей распространенности заболевания А с истинным значением этого отношения.

Тесты

1. **Валидность диагностического теста характеризуют:**
 - а) чувствительность;
 - б) специфичность;
 - в) воспроизводимость;
 - г) прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов.
2. **Чувствительность теста – это:**
 - а) доля истинно больных людей в обследованной группе населения;
 - б) доля истинно здоровых людей в обследованной группе населения;
 - в) вероятность положительного результата у лиц с данной патологией;
 - г) вероятность отрицательного результата у лиц без патологии.
3. **Специфичность теста – это:**
 - а) доля истинно больных людей в обследованной группе населения;
 - б) доля истинно здоровых людей в обследованной группе населения;
 - в) вероятность положительного результата у лиц с данной патологией;
 - г) вероятность отрицательного результата у лиц без патологии.
4. **При выборе теста для организации скрининга следует учитывать:**
 - а) чувствительность теста;
 - б) специфичность теста;
 - в) активность факторов риска в группе, подлежащей скринингу;
 - г) возможность проведения исследования с помощью данного теста для обследуемых лиц.
5. **Критерий чувствительности диагностического или скринингового теста показывает:**
 - а) способность теста определять наличие изучаемого заболевания у пациента;
 - б) способность теста определять отсутствие изучаемого заболевания у пациента;
 - в) насколько более вероятен положительный результат у больного по сравнению с вероятностью положительного результата у здорового;
 - г) вероятность того, что при положительном результате теста пациент (с определенной вероятностью перенесший данное заболевание до применения теста) на данный момент действительно болен.

- 6. Прогностическая ценность положительного результата теста – это:**
- а) доля истинноположительных результатов среди всех положительных результатов;
 - б) доля истинноположительных результатов среди результатов всех больных людей;
 - в) вероятность наличия заболевания при положительном результате теста;
 - г) вероятность положительного результата при наличии заболевания.
- 7. Прогностическая ценность отрицательного результата теста – это:**
- а) доля истинноотрицательных результатов среди всех отрицательных результатов;
 - б) доля истинноотрицательных результатов среди результатов всех не больных людей;
 - в) вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста;
 - г) вероятность отрицательного результата при отсутствии заболевания.
- 8. Чувствительность теста составляет 80,0%. Это означает, что:**
- а) результат данного теста будет положительным у 80,0% людей с данной патологией;
 - б) результат данного теста будет отрицательным у 80,0% людей без данной патологии;
 - в) среди людей с положительным результатом данного теста 80,0% действительно имеют данную патологию;
 - г) среди людей с отрицательным результатом данного теста 80,0% действительно не имеют данной патологии.
- 9. Специфичность теста составляет 80,0%. Это означает, что%**
- а) результат данного теста будет положительным у 80,0% людей с данной патологией;
 - б) результат данного теста будет отрицательным у 80,0% людей без данной патологии;
 - в) среди людей с положительным результатом данного теста 80,0% действительно имеют данную патологию;
 - г) среди людей с отрицательным результатом данного теста 80,0% действительно не имеют данной патологии.
- 10. Прогностическая ценность положительного результата теста составляет 80,0%. Это означает, что:**
- а) результат данного теста будет положительным у 80,0% людей с данной патологией;
 - б) результат данного теста будет отрицательным у 80,0% людей без данной патологии;
 - в) среди людей с положительным результатом данного теста 80,0% действительно имеют данную патологию;
 - г) среди людей с отрицательным результатом данного теста 80,0% действительно не имеют данной патологии.
- 11. Прогностическая ценность отрицательного результата теста составляет 80,0%. Это означает, что:**
- а) результат данного теста будет положительным у 80,0% людей с данной патологией;
 - б) результат данного теста будет отрицательным у 80,0% людей без данной патологии;
 - в) среди людей с положительным результатом данного теста 80,0% действительно имеют данную патологию;
 - г) среди людей с отрицательным результатом данного теста 80,0% действительно не имеют данной патологии.

12. При низкой распространенности диагностируемого заболевания, как правило:

- а) прогностическая ценность положительного результата ниже, чем отрицательного;
- б) прогностическая ценность положительного результата выше, чем отрицательного;
- в) прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов равна;
- г) прогностическая ценность положительного результата равна 1-специфичность.

Эталоны ответов к задачам

Задача 1

В задаче дается пример для расчета основных показателей валидности теста.

Таблица 40. Результаты оценки валидности теста Б в виде таблицы «2 x 2»

Есть		Наличие болезни		
		Нет	Всего	
Результат теста	Положительный	125	30	155
	Отрицательный	25	820	845
Всего		150	850	1000

Чувствительность и специфичность, ложноположительные и ложноотрицательные результаты этого теста.

Чувствительность теста А: $125 / 150 = 83,3\%$.

Специфичность этого теста: $820 / 850 = 96,5\%$.

Ложноотрицательный показатель – это дополнение к чувствительности, то есть 100% минус 83,3% или 16,7%, а ложноположительный показатель – это дополнение к специфичности, то есть 3,5%.

Задача 2

1. При решении задачи должны быть рассчитаны следующие показатели (табл. 41).

Таблица 41. Значения ПЦ+ и ПЦ- теста при обследовании пациентов кожно-венерологической клиники и пациентов «общей практики»

Результаты теста полимеразной цепной реакции	Пациенты кожно-венерологической клиники (распространенность 30%)				Пациенты «общей практики» (распространенность 3%)			
	Хламидийная инфекция			Прогностическая ценность результата	Хламидийная инфекция			Прогностическая ценность результата
	есть	нет	всего		есть	нет	всего	
Положительный	291	21	312	93,3%	29	29	58	50,0%
Отрицательный	9	679	688	98,7%	1	941	942	99,9%
Всего	300	700	1000		30	970	1000	

Для пациентов «общей практики» прогностическая ценность положительного результата составляет 50%. Такой результат не позволяет сделать вывод о том, присутствует ли у него болезнь или нет, в этом случае необходимо проводить повторный тест.

В то же время для пациентов кожно-венерологической клиники прогностическая ценность положительного результата составляет 93%. На основании этого показателя можно сделать вывод о высокой вероятности наличия заболевания у данного пациента и назначить ему лечение, не дожидаясь повторного результата теста.

Прогностическая ценность отрицательного результата в обоих случаях достаточно высокая для того, чтобы не проводить повторного тестирования.

Таким образом, располагая информацией о факторах риска и оценив прогностическую ценность результата теста, врач может принять решение о необходимости назначения лечения либо о проведении повторных исследований.

Задача 3

При решении этой задачи следует составить две таблицы, в которых следует отразить ожидаемые показатели истинноположительных и ложноположительных результатов, а также истинноотрицательных и ложноотрицательных результатов при использовании данного теста в двух группах с различной распространенностью ВИЧ-инфекции (табл. 42 и 43). Сначала следует заполнить нижнюю строчку таблиц, рассчитав количество больных и здоровых в каждой группе. Затем, используя данные о чувствительности и специфичности теста, можно рассчитать число ожидаемых истинных и ложных результатов теста в обеих группах. Например, если тест ИФА имеет чувствительность 90% и специфичность 99%, то в группе с распространенностью ВИЧ-инфекции 1,5% и численностью 7 млн человек, истинноположительные результаты можно ожидать у 94500 (90%) из 105000 больных лиц, а ложноположительные – у 68950 (1%) из 6895000 людей без заболевания.

Таблица 42. Ожидаемые результаты иммуноферментного теста для выявления ВИЧ-инфекции в популяции численностью 7 млн человек (распространенность ВИЧ-инфекции составляет 1,5%)

Результат теста	Наличие ВИЧ-инфекции		Всего
	Есть	Нет	
Положительный	94 500	68 950	163 450
Отрицательный	10 500	6 826 050	6 836 550
Всего	105 000	6 895 000	7 000 000

Прогностическая ценность положительного теста результата: $94500 / 163450 = 58\%$.

Прогностическая ценность отрицательного результата теста: $6\ 895\ 000 / 7\ 000\ 000 = 99,8\%$.

Таблица 43. Ожидаемые результаты иммуноферментного теста для выявления ВИЧ-инфекции в группе потребителей наркотиков численностью 7 тыс. человек (распространенность ВИЧ-инфекции составляет 50%)

Результат теста	Наличие ВИЧ-инфекции		Всего
	Есть	Нет	
Положительный	3150	35	3185
Отрицательный	350	3465	3815
Всего	3500	3500	7000

Прогностическая ценность положительного результата теста равна: $3150 / 3185 = 99\%$.

Прогностическая ценность отрицательного результата теста равна: $3465 / 3815 = 91\%$.

При расчете прогностических ценностей также можно использовать формулы на основе теоремы Байеса, представленные в информационном материале, однако построение таблиц дает более наглядное объяснение полученных результатов.

Интерпретация данных показателей говорит о том, что при использовании теста ИФА первого поколения в группе с распространенностью болезни в 1,5%, прогностическая ценность положительного результата была весьма низкой – 58%, и для принятия каких-либо решений требовалось обязательное повторное тестирование. В то же время среди лиц, употреблявших наркотики с распространенностью ВИЧ-инфекции в 50%, однократный положительный результат ИФА теста с высокой достоверностью (99%) говорил о наличии ВИЧ-инфекции. С другой стороны, если в группе с низкой распространенностью инфекции однократный отрицательный результат ИФА, по сути, избавлял от необходимости дальнейших тестов (ПЦ отрицательного результата теста составляло 99,8%), то в группе наркоманов однократный отрицательный результат ИФА теста первого поколения в 9 из 100 случаев мог быть ошибочным, поскольку прогностическая ценность отрицательного результата составляла 91%.

Задача 4

При использовании одного и того же диагностического теста с низкой валидностью возникает недифференцированная ошибка классификации. Если же в одной из групп использовать другой тест, отличающийся по показателям чувствительности и специфичности, то возникает дифференцированная ошибка классификации. Следует отметить роль отношения показателей распространенности в двух сравниваемых группах. При недифференцированной классификации это отношение всегда будет ниже истинного, однако при дифференцированной классификации оно может измениться в любую сторону. Существуют специальные формулы, которые позволяют скорректировать ошибки, возникающие при использовании тестов с низкой валидностью.

1 и 2. Низкая чувствительность теста, используемого для оценки распространенности, означает, что люди с данной болезнью будут ошибочно отнесены к разряду лиц, ее не имеющих. Это приведет к недооценке распространенности. С другой стороны, низкая специфичность означает, что некоторые люди ошибочно будут отнесены к разряду лиц, имеющих данную болезнь. Это приведет к переоценке распространенности.

3 и 4. Следует построить таблицы, в которых будут отражены ожидаемые результаты использования теста 1 в поселках Ромашково и Лютиково, где истинная распространенность заболевания А составляет 16 и 8% (по условию задачи распространенность заболевания А в Ромашково в 2 раза больше, чем в Лютиково).

Таблица 44. Ожидаемые результаты теста 1 (чувствительность 82%, специфичность 98%) при его применении для выявления болезни А в поселке Ромашково (истинная распространенность 16%)

Результат теста	Наличие болезни		Всего
	Есть	Нет	
Положительный	1312	168	1480
Отрицательный	288	8232	8520
Всего	1600	8400	10000

Таблица 45. Ожидаемые результаты теста 1 (чувствительность 82%, специфичность 98%) при его применении для выявления болезни А в поселке Лютиково (истинная распространенность 8%)

Результат теста	Наличие болезни		Всего
	Есть	Нет	
Положительный	656	184	840
Отрицательный	144	9016	9160
Всего	800	9200	10 000

Сначала мы вносим в таблицы количество заболевших и лиц без болезни в нижние строки – 1600 заболевших в Ромашково и 800 – в Лютиково, потом вычисляем ожидаемое число положительных тестов. Например, в Ромашково положительные результаты можно ожидать у 168 (2%) из 8400 людей без заболевания и у 1312 (82%) из 1600 больных лиц. Затем путем простых подсчетов можем заполнить всю таблицу.

В правых столбцах таблиц находим, что в Ромашково, где истинный показатель распространенности равен 16%, можно ожидать, что тест 1 даст результат равный только 1480 / 10000 × 100, то есть 14,8%; тогда как в Лютиково, где истинный показатель распространенности равен 8%, этот тест даст результат 840 / 10000 × 100 = 8,4%.

Таким образом, можно ожидать, что тест 1 при оценке распространенности болезни А в поселках Ромашково и Лютиково даст результат 14,8% и 8,4% соответственно, при этом отношение показателей будет равно 14,8% / 8,4 = 1,76 вместо правильной величины 2. Это типичный пример. При сравнении двух групп с помощью метода, чувствительность и специфичность которого одинакова в обеих группах, ошибочная классификация уменьшит разницу между этими группами. Из этого следует, что если такое сравнение выявило разницу, то можно с уверенностью считать, что она действительно существует и даже еще больше, чем кажется. Противоположное, однако, не является истинным: если мы разницы не находим, то мы не можем быть уверены, что ее нет. Ошибочная классификация может спрятать истинную ассоциацию.

5. Невозможно без расчетов сказать, каким будет отношение показателей. Если чувствительность и специфичность теста различны в сравниваемых группах, то смещение может быть любой направленности. В данном случае использовали тесты с различной валидностью, при этом возникает дифференцированная ошибочная классификация. Она может также возникать при использовании одного и того же теста, если по какой-либо причине его достоверность (валидность) различна в сравниваемых группах.

6. Нам уже известно, какой будет результат, если использовать тест 1 в Ромашково. Однако следует построить еще одну таблицу (табл. 46), показывающую ожидаемые результаты использования теста 2 в поселке Лютиково.

Таблица 46. Ожидаемые результаты теста 2 (чувствительность 99%, специфичность 92%) при его применении для выявления болезни А в поселке Лютиково (истинная распространенность 8%)

Результат теста	Наличие болезни		Всего
	Есть	Нет	
Положительный	792	736	1528
Отрицательный	8	8464	8472
Всего	800	9200	10 000

В соответствии с данными этой таблицы можно ожидать, что тест 2 даст показатель распространенности болезни А равный $1528 / 10000 \times 100 = 15,3\%$. Отношение показателя распространенности болезни А в поселке Ромашково (тест 1) к показателю в поселке Лютиково (тест 2): $14,8 / 15,3 = 0,97$. Оказывается, что заболевание более распространено в поселке Лютиково. Таким образом, при использовании тестов с различной валидностью, можно получить результат сравнения распространенности болезни, противоположный истинному.

Ответы на тесты

- | | |
|------------|--------|
| 1. а, б, г | 7 а, в |
| 2. а, в | 8. а |
| 3. б, г | 9. б |
| 4. а, б, г | 10. в |
| 5. а | 11. г |
| 6. а, в | 12. а |

2.8. ПОИСК ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ. БАЗЫ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

ИНФОРМАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ

БД – один из основных компонентов современных информационных систем. Информационная система – взаимосвязанная совокупность средств, методов и персонала, используемых для хранения, обработки и выдачи информации.

Цель любой информационной системы – обработка информации конкретной предметной области. Пример – системы поддержки клинических решений. Обычно они представляют БД, которые объединяют электронные истории болезни со специальными инструментами, такими как автоматические напоминания или калькуляторы дозировки ЛС, предназначенные для использования клиницистами в процессе принятия решений. В основу этих систем должны быть положены научно обоснованные руководства по клинической практике или другие достоверные данные научных исследований.

ВЫБОР СТРАТЕГИИ ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ

Часто встречаемые типы вопросов в медицинской практике

Из множества вопросов, которые могут интересовать медицинских работников, можно выделить наиболее часто встречаемые типы. Это вопросы, касающиеся клинических данных, симптомов заболевания, прогноза, профилактики, этиологии и причин заболевания, вреда и риска, диагностических тестов, дифференциальной диагностики, качества жизни, терапии, экономической эффективности и др.

Для целей разработки стратегий информационного поиска можно указать 5 общих типов клинических вопросов, которые включают в себя все прочие типы:

- Лечение (терапия) – вопросы о том, какое лечение (если таковое возможно) надо назначить и какими могут быть результаты различных его методов. Эта группа включает также вопросы относительно профилактики, организации программ скрининга, повышения качества медицинской помощи.
- Диагностика – вопросы относительно степени надежности и клинической полезности конкретного теста, которые обычно ставят, чтобы определить, принесет ли данный

тест достаточную пользу конкретному пациенту. В большинстве статей по диагностике результаты исследуемого диагностического теста сравнивают с результатами другого, стандартного теста, который рассматривают как эталонный или авторитетный («золотой стандарт»). Сюда же относят вопросы по дифференциальной диагностике.

- Прогноз – вопросы относительно будущего состояния здоровья пациента, продолжительности и качества его жизни при выборе того или иного конкретного варианта лечения.
- Этиология/вред/риск – вопросы относительно взаимосвязей между болезнью и возможными ее причинами, включая вред и риск, связанный с различными вариантами лечения (ЛС, терапевтическими и диагностическими вмешательствами).
- Экономическая эффективность – вопросы относительно экономической эффективности различных лечебных, профилактических и диагностических процедур.
- Использование технологии доказательной медицины предполагает поиск информации в литературе и БД. Первоочередной шаг научно обоснованной практики (доказательной медицины) – точная формулировка «сфокусированного» вопроса.

ФОРМУЛИРОВКА ВОПРОСА

Сторонники научно обоснованной медицины предложили своеобразную «анатомию» хорошо сформулированного вопроса, которая носит название «формула ПВСИ (PICO)» (Richardson et al., 1995) и позволяет практикующим медицинским работникам определить четыре компонента правильно сформулированного вопроса:

- Population (или Patient) – целевой контингент (популяция или пациент): кого имеют ввиду?
- Intervention (иногда Exposure) – вмешательство, (воздействие): что в отношении пациентов делают или что с ними происходит?
- Comparison – сопоставление (сравнение): какова альтернатива?
- Outcomes – результаты, (исходы): как можно измерить результат вмешательства или воздействия?

Таким образом, эти четыре компонента определяют выбор методики эпидемиологических исследований, информацию о результатах которых можно использовать для решения практических задач в медицине.

ТИПЫ ВОПРОСОВ И СООТВЕТСТВУЮЩИЙ ИМ ДИЗАЙН ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Распространенным типам медицинских вопросов соответствуют следующие виды доказательных данных, полученных в результате проведения исследований с выбором определенного дизайна (наиболее пригодных схем исследования):

- лечение – систематические обзоры и метаанализы, рандомизированные контролируемые испытания;
- диагностика – перекрестные экспериментальные исследования (сравнение с «золотым стандартом»);
- прогноз – когортные исследования;
- этиология/побочные эффекты – когортные исследования, исследования типа «случай-контроль»;
- Экономическая эффективность – рандомизированные контролируемые испытания, систематические обзоры, модели анализа принятия решений.

ИСТОЧНИКИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

Таблица 47 демонстрирует плюсы и минусы обычно доступных источников информации.

Таблица 47. Наиболее доступные источники медицинской информации

Источник	Преимущества	Недостатки
Книги	Легкий доступ Глубина охвата Анализ Компактность Можно брать в библиотеке	Быстро устаревают Дороги Доступ к библиотекам бывает ограничен Требуется много времени для поиска и просмотра
Журналы первичной информации	Более свежая информация Легкий доступ Компактность	Не всегда содержат обзоры Дороги Доступ к библиотекам бывает ограничен Требуется много времени для поиска и просмотра Их слишком много Пристрастность публикаций
Журналы вторичной информации	Структурированные рефераты Комментарии независимых экспертов Критические оценки доказательств Методологически надежные исследования Строгие критерии отбора информации Клинически применимые исследования	Только рефераты Полные тексты исследований отсутствуют
Рефераты	Широкий обзор литературы В целом хорошее качество	Ограниченная глубина Часто пишут сами авторы
Библиография/списки литературы	Полезные ссылки на связанную литературу по определенной теме Выделяют статьи высокого качества	Субъективность авторского выбора Неясные критерии
Коллеги	Персональная и конкретная помощь в соответствии с вашими потребностями Помощь легко доступна Общение между группами	Пристрастность Приоритеты могут отличаться от ваших Недостаток времени
World Wide Web	Самые свежие данные Ценная/уникальная информация Профессиональная организация сети Полные тексты Доступ к информации со всего мира Круглосуточный доступ	Отсутствие центрального каталога – трудно найти информацию Отсутствие цензуры и редактирования Никаких гарантий качества и достоверности Требуется подключение к Интернету и минимальные навыки в области информационных технологий

Электронная почта	Быстрая передача информации Документы можно присоединять к сообщениям Частные сообщения могут быть зашифрованы	С прикрепленными файлами бывает трудно работать Спам Угроза заражения вирусами
Списки рассылки	Связь «один со многими» Определенная тематика Можно получать только еженедельные обзоры Доступен широкий диапазон мнений Очень дешевые средства распространения Могут быть открыты или закрыты для посторонних Возможен поиск или просмотр архивов	Количество сообщений может быть разным Ошибочные сведения рассылаются всем Трудно поддерживать обсуждение
Библиографические БД	Широкий набор индексируемых журналов Регулярное обновление Экономия времени Удобство пользования Свободный текстовый поиск Развитые инструменты поиска	Отсутствие полных текстов Отражает пристрастность публикации Не всегда доступны Иногда неудобны в использовании Трудно получать иностранные статьи
MEDLINE	Универсальность доступа Международный охват Индексация на основе тезауруса Поиск по типам публикаций Имеются фильтры качества	Уклон в пользу американских работ Избирательный подход к отбору журналов Плохая индексация
Кохрановская библиотека	Данные высококачественных исследований Международное сотрудничество Новейшая информация Хорошее структурирование информации Сокращает время поиска и оценки	Проблемы доступа Некоторые тематические области представлены недостаточно

С точки зрения представления и обобщения данных существуют разные виды ресурсов (как первичных, так и вторичных): журналы, книги, отчеты, руководства, БД. Информацию о клинической эффективности сейчас можно найти во множестве журналов по медицине и здравоохранению – как национальных, так и международных.

ЖУРНАЛЫ ВТОРИЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ

Существуют журналы, публикующие именно вторичную информацию – обзоры и резюме доказательных данных.

ACP Journal Club

URL: http://www.acpj.org/shared/menu_about.html

Основная цель службы American College of Physicians Journal Club состоит в том, чтобы выбирать из имеющейся биомедицинской литературы статьи с описаниями оригиналь-

ных исследований и систематические обзоры, которые необходимы для врачей, стремящихся использовать современные достижения медицины. Эти статьи обобщаются в виде рефератов и комментируются клиническими экспертами. Материалы для публикации тщательно отбирают из более чем 100 клинических журналов с использованием строгих критериев научного качества и с последующей оценкой пригодности для медицинской практики, выполняемой клиническими специалистами.

Evidence-Based Medicine

URL: <http://ebm.bmjournals.com/>

Это совместное издание BMJ Publishing Group и American College of Physicians выходит раз в два месяца и использует менее строгие критерии отбора, чем ACP Journal Club. EBM публикует рефераты, представляющие особый интерес по терапии, хирургии, педиатрии, акушерству и гинекологии. Этот журнал имеет сильный европейский уклон. Бесплатный доступ для развивающихся стран.

Evidence-Based Mental Health

URL: <http://ebmh.bmjournals.com/>

Цель издания Evidence-Based Mental Health состоит в том, чтобы информировать психиатров-клиницистов о важных и применимых в клинических условиях достижениях в области лечения (включая специфические вмешательства и системы обслуживания), диагностики, этиологии, прогнозирования и исследования результатов, улучшения качества, повышения квалификации и экономической оценки. Для этого сотрудники журнала отбирают оригинальные и обзорные статьи, результаты которых представляются наиболее точными и клинически полезными. Затем эти статьи обобщают в виде рефератов и дополняют комментариями экспертов-клиницистов. Бесплатный доступ для развивающихся стран.

Evidence-Based Nursing

URL: <http://ebn.bmjournals.com>

Ежеквартальный журнал, выпускаемый Королевским колледжем медсестринского дела и BMJ Publishing. Чтобы помочь медсестрам, он находит и оценивает высококачественные и клинически важные исследования, публикуя сжатые информативные критические резюме таких статей с комментариями практикующих медсестер, способных определить место нового исследования в рамках данной области медицины. Бесплатный доступ для развивающихся стран.

БАЗЫ ДАННЫХ ПЕРВИЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ

MEDLINE

URL: <http://www.pubmed.com>

БД Национальной медицинской библиотеки США, содержащая библиографические описания статей и их рефераты (70% статей имеют рефераты). В настоящее время БД охватывает почти 4500 журналов, издаваемых в США и более чем в 70 других странах. MEDLINE включает описания 12 млн статей, опубликованных с 1966 года по настоящее время. Новые записи добавляются еженедельно, 400 000 записей в год. Для каждой записи в MEDLINE задаются медицинские предметные рубрики (MeSH Terms) и типы публикаций (Publication Types) из словаря, контролируемого Национальной медицинской библиотекой США. Библиографические описания и рефераты MEDLINE образуют основу и доступны в составе БД Национальной медицинской библиотеки США PubMed, в которой можно проводить поиск через Интернет. MEDLINE содержит более 13 млн записей. Хотя сама БД не включает полных текстов статей, но их можно найти по ссылке на другой сайт (где они представлены бесплатно или платно).

EMBASE

URL: <http://www.embase.com/>

База содержит информацию по биомедицине и фармацевтике, включая биологические науки, биохимию, клиническую медицину, судебную медицину, педиатрию, фармакологию, фармакоэкономическую, психиатрию, здравоохранение, биомедицинскую инженерию и инструментарию, окружающую среду. Источники EMBASE – более чем 3800 журналов из ~70 стран, монографии, труды конференций, диссертации и отчеты. Поиск можно проводить по библиографической информации, индексируемым терминам, рефератам, химическим названиям, торговым названиям ЛС, названиям фирм-производителей ЛС, торговым названиям медицинских устройств, именам их производителей, молекулярным последовательностям.

БАЗЫ ДАННЫХ ВТОРИЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ

Кохрановская библиотека (The Cochrane Library)

URL: <http://www.theCochraneLibrary.com>

Библиотека содержит четыре БД:

- БД систематических обзоров;
- базу рефератов эффективности лечебных вмешательств;
- регистр контролируемых КИ;
- базу работ по методологии обзоров.

Кохрановская библиотека доступна в сети Интернет, либо ее можно купить на CD. Опубликованные статьи вводят в Кохрановские БД участники Кохрановского сотрудничества. Каждый участник проводит ручную поиск определенного клинического журнала вплоть до его первого номера. Используя строгие методологические критерии, эти люди классифицируют каждую статью в соответствии с видом публикации (РКИ, другое контролируемое КИ, эпидемиологический обзор и т. д.) и готовят структурированные рефераты. Количественные данные в обзорах представлены в стандартном графическом виде для того, чтобы врач мог быстро и объективно их оценить.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СОТРУДНИЧЕСТВА

Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre – EPPI-Centre

URL: <http://eppi.ioe.ac.uk/EPPIWeb/home.aspx>

Информационно-координационный центр доказательных данных в области политики и практики – EPPI-Центр. EPPI-Центр входит в состав Отделения социологических исследований Института образования Лондонского университета. EPPI-Центр был учрежден в 1993 году для реализации систематического подхода к организации и анализу социальных вмешательств на основе доказательных данных. Деятельность и публикации Центра направлены на привлечение ответственных руководителей, практических работников и потребителей услуг здравоохранения и образования к обсуждению путей повышения актуальности проводимых исследований и способов применения их результатов. EPPI-Центр – официальный партнер организации Campbell Collaboration (Кэмпбелловское сотрудничество), а с 1996 года участвует в совместном руководстве Кохрановской группой по пропаганде здорового образа жизни и охране здоровья населения (Cochrane Health Promotion & Public Health Field).

Campbell Collaboration (C2)

URL: <http://www.campbellcollaboration.org/>

Кэмпбелловское сотрудничество – международная некоммерческая организация, которая ставит перед собой цель помочь людям в принятии компетентных решений, касающихся вмешательств в социальной, поведенческой и образовательной сферах.

Задачи С2 – подготовка, сопровождение и распространение систематических обзоров исследований, посвященных различным вмешательствам. На основе результатов исследований С2 подготавливает резюме и выпускает электронные брошюры с обзорами и отчетами, предназначенные для ответственных руководителей, практических работников, исследователей и населения. Сайт организации открывает доступ к двум бесплатным БД: С2 SPECTR (Регистр социальных, психологических, педагогических и криминологических исследований) и С2 RIPE (Регистр оценки вмешательств и политики). БД С2-RIPE содержит обзоры и связанные с ними документы, представляющие интерес для исследователей, ответственных руководителей, практических работников и населения.

Для поиска информации по доказательной медицине существуют специальные инструменты поиска.

TRIP

URL: <http://www.tripdatabase.com/>

БД TRIP обеспечивает поиск по 75 сайтам, содержащим медицинскую информацию высокого качества. TRIP предоставляет прямой гипертекстовый доступ к крупнейшему собранию «научно обоснованных» материалов в Сети, а также к онлайн-статьям из таких ведущих журналов, как BMJ, JAMA, NEJM и др. Ежемесячно в базу добавляется около 300–400 статей.

Таблица 48. Основные сведения по источникам медицинской информации

Базы данных для поиска систематизированной информации	Базы данных для поиска нефилтрованной информации	Базы данных для поиска справочной информации и экспертных оценок.
<p>Кокрановская библиотека www.cochrane.org</p> <p>Библиотека содержит высококачественные сведения, которые включают в себя коокрановские систематические обзоры и дополнительные базы данных.</p> <ul style="list-style-type: none"> • База данных тезисов обзоров эффективности (DARE) https://www.libraries.tutgers.edu/indexes/dare <p>Полнотекстовая база данных, содержащая структурированные рефераты систематических обзоров из медицинских журналов со всего мира. Выпускается Национальным центром медицинских услуг (NHS CRD) в Йоркском университете, Англия.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Библиотека систематических обзоров Campbell Collaboration https://campbellcollaboration.org/library.html <p>Систематические обзоры в области образования, уголовного правосудия и социального обеспечения.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trip Database (Turning Research into Practice) https://www.tripdatabase.com/ <p>Медицинская поисковая система с акцентом на доказательной медицине (EBM) и клинических рекомендациях и запросах, включая контент из Cochrane и Bandolier.</p> <ul style="list-style-type: none"> • DynaMed Plus http://www.dynamed.com/home/ <p>Информационный ресурс по клиническим вопросам включает информацию о лекарствах и заболеваниях.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epocrates Essentials http://www.epocrates.com/products/features <p>Ресурс, основанный на доказанной информации, представляющий информацию о заболеваниях и лекарствах. Информация ресурса Epocrates Essentials подготавливается издательской группой BMJ (Британский медицинский журнал).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html <p>Медицинские статьи, в том числе клинические, фундаментальные науки и общественная медицина. Включает медицинскую, сестринское дело, а также гуманитарные науки и информатику, поскольку они касаются медицины и здравоохранения. Охват: с 1946 г. по настоящее время, включая исправления и обновления. Эта база данных создана Национальной медицинской библиотекой США.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PubMed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ <p>Медицинские статьи, которые охватывают клинические, фундаментальные вопросы, а также проблемы общественного здравоохранения. Интерфейс включает настраиваемые фильтры поиска. Охват: с 1950 по настоящее время, включая исправления и ежегодные обновления. Ресурс предоставляется Национальной медицинской библиотекой США.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PsycINFO http://www.apa.org/pubs/databases/psycinfo/index.aspx <p>Профессиональная и академическая литература, по широкому кругу вопросов, включая психиатрию, сестринское дело, социологию, образование, фармакологию, физиологию, лингвистику и другие области. Охват: с 1806 по настоящее время. Поддерживается Американской психологической ассоциацией.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scopus https://www.scopus.com <p>Междисциплинарная база данных, охватывающая более 14200 рецензируемых журналов, отслеживает цитирование литературы.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CINAHL Plus https://health.ebsco.com/products/cinahl-plus <p>Авторитетный охват литературы по сестринскому делу и смежным дисциплинам. Покрытие: 1981 - настоящее время.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Access Medicine https://accessmedicine.com <p>Полнотекстовый сборник учебников по клиническим и фундаментальным наукам</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical Key https://www.clinicalkey.com <p>Инструмент для поиска клинической информации, содержит обширные сведения, представленные в журнальных статьях, книгах и видео. Поиск по ключевому слову, а также по названию болезни, типу операции или лечению. База поддерживается издателем Elsevier, начиная с 2007 года по настоящее время.</p>

Основы поиска доказательной информации в БД (на примере поиска в БД MEDLINE, размещенной на сайте www.PubMed.com)

Информационный поиск в области доказательной медицины требует использования системного подхода. Для успешного поиска необходимой информации по вопросам доказательной медицины большое значение имеют выбор соответствующих БД и применение оптимальной методологии поиска (использование рубрикации, поиск в определенных полях БД). Однако даже при самом тщательном и квалифицированном поиске

не всегда удается найти необходимую информацию о проведенных КИ (например, из-за некачественного индексирования или нежелания фирм-спонсоров публиковать отрицательные результаты КИ). По этой причине при поиске доказательной информации компьютерный отбор необходимо дополнять другими методами поиска: «ручным» поиском информации о КИ, описание которых отсутствует в электронных БД; изучением списков литературы в найденных статьях; запросами исследователям и производителям ЛС.

БУЛЕВА ЛОГИКА

Для проведения поиска в большинстве электронных БД необходимо использовать операторы булевой логики (Джордж Буль – английский математик, 1815–1864 гг.): AND, OR, NOT.

В большинстве БД операторы булевой логики следует вводить в верхнем регистре.

Оператор AND – «и» обозначает, что будут найдены статьи, содержащие оба термина. Например, при поиске статей по лапароскопической холецистэктомии надо написать следующий запрос: «laparoscopic AND cholecystectomy».

Оператор OR – «или», то есть, когда надо подобрать статьи, содержащие и один, и второй (логически) связанные термины. Например, необходимо подобрать статьи о применении холецистэктомии и холецистостомии, то есть все статьи, в которых содержатся первый или второй термин. Запрос будет выглядеть следующим образом: «cholecystectomy OR cholecystostomy».

Оператор NOT – «не». Когда надо исключить заведомо ненужные темы. Например, вы ищите информацию о лапароскопической холецистэктомии, но вам надо исключить все статьи о традиционной (лапаротомной) холецистэктомии. Запрос будет выглядеть так: «laparoscopic AND cholecystectomy NOT laparotomy».

ПОЛЯ БАЗ ДАННЫХ

Поиск в БД можно проводить в конкретном поле. Часто для поиска достаточно только внести термин и указать поле поиска при помощи соответствующего суффикса: год публикации, место публикации, поиск по авторам и т. д. Для обозначения полей используют суффиксы (аббревиатуры), которые используют при построении поисковых запросов. Синтаксис суффиксов может различаться в различных поисковых системах. Так, например на сайте PubMed суффиксы следует вводить в квадратных скобках. Обычно на носителе или на сайте, на котором предоставляется MEDLINE-ссылка на полный перечень полей. На сайте PubMed предоставляется ссылка на файл помощи, с которым следует ознакомиться перед началом работы с этим сайтом (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bookres.fcgi/helppubmed/pubmedhelp.pdf>).

Поле авторы – [au]. Например, вам необходимы все статьи под авторством David S.A. Запрос будет выглядеть так: David SA[au]. Или все статьи о лапароскопической холецистэктомии под авторством David S.A. – laparoscopic cholecystectomy.me AND David SA[au].

Поле [so] – ограничение области поиска по месту публикации. Для того чтобы ограничить перечень изданий, на которые будут выдаваться ссылки при поиске, можно написать в запросе краткие обозначения соответствующих изданий. Например, если вы хотите найти все статьи о лапароскопической холецистэктомии в журнале Клиническая Медицина, вам необходимо сформировать следующий запрос: laparoscopic cholecystectomy [mh] AND (Klin-MedMosk) [so], где so – суффикс поля краткого названия журнала.

Поле [sb] (subset) – фильтры подмножеств журналов, предметных областей, типов публикаций. Предлагается три основных подмножества журналов: AIM – область при-

мерно 120 ведущих журналов мира, перечисленных в списке Abridged Index Medicus; Nursing – область библиографического справочника International Nursing Index (сестринское дело); Dental – стоматология – Index to Dental Literature.

Чтобы сформировать запрос о поиске информации о лапароскопической холецистэктомии в основных журналах, надо написать следующее: laparoscopic cholecystectomy [mh] AND AIM [sb].

Предметные области представлены в таблице 49.

Таблица 49. Предметные области в MEDLINE, для которых встроены специальные фильтры поиска

Название области	Перевод	Формулировка запроса
AIDS	СПИД	aids [sb]
Bioethics	Биоэтика	bioethics [sb]
Cancer	Рак	cancer [sb]
Complementary Medicine	Альтернативная медицина	cam [sb]
History of Medicine	История медицины	history [sb]
Space Life Sciences	Космическая медицина	space [sb]
Systematic Reviews	Систематические обзоры	systematic [sb]
Toxicology	Токсикология	tox [sb]

Поля [ti] – название и [jn] – журнал. Если вы знаете название статьи (или приблизительное название) и, возможно, журнал, в котором она была опубликована, можно использовать ключи поиска по названию или журналу. Другие поля БД MEDLINE представлены в таблице 50.

Таблица 50. Основные поля базы данных MEDLINE

Поле	Содержание	Пример
[ab]	Реферат (абстракт)	measles [ab]
[ad]	Адрес авторов	St. Petersburg [ad]
[ai]	Признак наличия реферата (содержит строку ab, если в записи есть реферат), никогда не выводится	asthma [ai]
[aid]	Идентификационный номер издателя; встречаются два варианта – PII (controlled publisher identifier) и DOI (Digital Object Identifier)	S0140673699071482 [aid]
[1au]	Первый автор	wong [1au]
[au]	Автор	wong [au]
[fau]	Полное имя автора	wong julia s [fau]
[lastau]	Последний автор. Руководителей проектов нередко упоминают в конце списка	marsh [lastau]
[dp]	Дата публикации в формате: YYYY/MM/DD	1998/03/15 [dp]
[edat]	Дата поступления публикации в PubMed	1997/10/06 [edat]

[gr]	Номер контракта или гранта	ca101211 [gr]
[issn]	Номер ISSN	0140-6736 [issn]
[jn]	Название журнала	lancet [jn]
[la]	Язык публикации. Указывают первые три буквы названия языка за некоторыми исключениями (японский – jpn [la]) Содержит, кроме названия языка, фразу NON ENGLISH, если язык публикации отличается от английского	chi[la]
[mh]	Это поле содержит списки ключевых слов MeSH, характеризующих данную публикацию, что позволяет найти ссылку, относящиеся к нужной теме, даже если она не упоминается в реферате или названии	aromatherapy[mh]
[mhda]	Дата присвоения индексов MeSH	1997/12/18[mhda]
[ot]	Другой индексный термин, если статья проиндексирована в системе, отличающейся от MeSH	demographic factors [ot]
[ps]	Имя собственное в качестве названия	nightingale f [ps]
[pt]	Тип публикации, например journal article	review [pt]
[rn]	Регистрационный номер CAS или EC	1-5-20-4 [rn]
[sb]	Фильтры выбранных областей	systematic [sb]
[sh]	Подрубрики MeSH, их использование описано ниже	toxicity [sh] dh [sh] = diet therapy [sh]
[si]	Вторичный источник данных – ссылка на одну или несколько международных БД, например HDB – Hybridoma Data Bank	genbank/af001892 [si]
[so]	Выходные данные	1999 aug [so]
[tg]	Дополнительные признаки статьи, например Case Report – описание случая	case report [tg]
[ti]	Заголовок или его перевод на английский язык	common cold [ti]
[tiab]	Слово в заголовке и/или реферат	common cold [tiab]
[tt]	Оригинальный заголовок (если содержит перевод на английский язык). Название русскоязычных статей в транслите	problema [tt]
[tw]	Слово в названии или аннотации	asthma [tw]
[pmid]	Код обновления PMID. Если он известен, то это самый быстрый способ найти ссылку	10703801 [pmid]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕДМЕТНЫХ РУБРИК СИСТЕМЫ ИНДЕКСАЦИИ MESH ПРИ ПОИСКЕ СТАТЕЙ В БАЗЕ ДАННЫХ MEDLINE

MeSH – medical subject heading (медицинские предметные рубрики) – список терминов (ключевых слов), при помощи которых индексируются статьи в БД MEDLINE. Подбор MeSH-термина или терминов можно сделать в два этапа. На первом этапе эмпирически подобрать термин, а затем посмотреть полученный результат в тех статьях, которые вам

подходят, выбрать ключевые слова и использовать их в дальнейшем поиске. На втором этапе на сайте PubMed можно выбрать ссылку на базу ключевых слов MeSH и просмотреть иерархическое расположение термина и его подрубрики.

Для того чтобы использовать ключевые слова (MeSH), необходимо создать запрос по типу «ключевое слово из списка MeSH». Например, если вы ищите информацию о лапароскопической холецистэктомии, то ключевым словом будет – laparoscopic cholecystectomy, и запрос будет выглядеть следующим образом: laparoscopic cholecystectomy [mh].

Символ «*» в MEDLINE (PubMed)

Символ «*» используют в двух вариантах:

Для поиска всех возможных окончаний слова, при этом число вариантов ограничивается 600, первыми найденными. Например, вариант «epidemiol*» уже дает более 410 вариантов, а при поиске «epid*» вариантов слова более 600.

В базе терминов MeSH символ «*» в начале слова означает, что данный термин описывает основное содержание статьи. Запрос «*epidemiology [mh]» означает поиск статей, где главная тема – эпидемиология.

Использование суффиксов подрубрик MeSH

Один из способов конкретизировать поиск – использование подрубрик системы MeSH. Подрубрики – дополнительная надстройка системы индексирования в MEDLINE. При помощи подрубрик статьи в MEDLINE в зависимости от MeSH-термина могут быть классифицированы на этиологию, профилактику, лечение, побочные эффекты и т. д. Наиболее полезные подрубрики представлены в таблице 51.

Таблица 51. Наиболее часто используемые подрубрики MeSH

Суффикс	Значение	Пример
/ae	побочные эффекты	thalidomide/ae
/co	осложнения	measles/co
/ct	противопоказания	propranolol/ct
/di	диагноз	glioma/di
/dt	лекарственная терапия	depression/dt
/ed	образование	asthma/ed
/ep	эпидемиология	poliomyelitis/ep
/hi	история	mastectomy/hi
/nu	сестринское дело	cerebral palsy/nu
/og	организация/управление	health service/og
/pc	профилактика и контроль	influenza/pc
/px	психология	diabetes/px
/th	терапия	hypertension/th
/tu	терапевтическое использование (препарата)	aspirin/tu

Обратите внимание на то, что подрубрика /th относится к немедикаментозному лечению заболеваний, а подрубрика /dt означает лекарственную терапию. Подрубрику /tu используют исключительно для ЛС и она означает «терапевтическое применение чего-либо». Подрубрику /px используют для непсихических заболеваний, как в этом примере: diabetes/px = психология диабета.

ТИПЫ ВОПРОСОВ И СТРАТЕГИИ ПОИСКА

Эффективный поиск в MEDLINE предполагает сочетание поиска по медицинским предметным рубрикам (ключевым словам) с поиском по словам из текста (слова, содержащиеся в названии и реферате статьи) – только таким образом можно выбрать все публикации по интересующей вас теме.

Следующие простейшие варианты запросов в комбинации с ключевыми словами (например MeSH-терминами) могут быть использованы для следующих типов эпидемиологических исследований в области изучения:

- этиологии: risk [tw];
- диагностики: sensitivity and specificity [mh];
- прогноза: cohort studies [mh];
- лечения: clinical trial [pt].

Ниже представлены более эффективные стратегии поиска в PubMed MEDLINE в зависимости от типа вопроса.

Лечение

Чтобы найти статьи по терапии:

- введите название болезни (термин MeSH);
- выберите подрубрики /th (therapy – терапия), /dt (drug therapy – лекарственная терапия), /pc (prevention and control – профилактика и контроль);
- введите название воздействия (название ЛС) (термин MeSH);
- и выберите подрубрику /tu (therapeutic use – терапевтическое применение);
- объедините результаты этих двух поисков оператором AND.

Диагностические исследования

Самый быстрый и эффективный путь поиска достоверных статей по диагностике состоит в том, чтобы в базе MeSH:

- ввести диагноз и использовать соответствующий термин MeSH;
- ввести название диагностического теста;
- соединить результаты первого и второго списка AND;
- затем объединить их с MeSH-рубрикой Sensitivity и Specificity (AND).

Можно также присоединить (AND) к результатам в рубрику MeSH «double-blind method» (двойной слепой метод). Это ограничит ваш поиск исследованиями, использующими двойной слепой метод контроля, который наиболее надежен.

Прогностические исследования

Эффективный механизм поиска прогностических исследований – соответствующая рубрика Prognosis в MeSH.

Как правило, лучшая схема исследования для ответа на вопросы о прогнозах – когортное исследование. Лучший способ поиска таких исследований – использование рубрики MeSH Cohort Studies.

Учитывая эти факторы, хорошая стратегия поиска исследований по прогнозам – расширенный поиск по рубрикам Prognosis и Cohort Studies, объединение расширенного поиска по рубрике Prognosis и расширенного поиска по рубрике Cohort Studies с помощью оператора OR. В зависимости от типа интересующего вас прогноза для поиска можно использовать и другие термины (рубрики MeSH), например: Mortality – смертность, Morbidity – заболеваемость, Risk – риск.

Исследования факторов риска

Наиболее тесно связана с исследованиями вопросов вреда и этиологии MeSH-рубрика Risk. В таких исследованиях почти всегда применяют метод когортных иссле-

дований (Cohort Study). Это означает, что наилучшая простая стратегия поиска состоит в том, чтобы провести поиск с вашей темой по рубрикам Risk и Cohort Study и затем объединить результаты, используя оператор OR.

Clinical Queries

Клинические запросы – фильтры методологии эпидемиологических исследований.

На сайте PubMed расположена встроенная система фильтров Clinical Queries (рис. 23), разработанная на основе определенных стратегий и позволяющая проводить поиск исследований по этиологии, лечению, диагностике, прогнозу, а также клиническим рекомендациям.

Рисунок 23. Интерфейс системы фильтров Clinical Queries на сайте PubMed

Category	Scope
<input type="radio"/> etiology	<input checked="" type="radio"/> narrow, specific search
<input type="radio"/> diagnosis	<input type="radio"/> broad, sensitive search
<input checked="" type="radio"/> therapy	
<input type="radio"/> prognosis	
<input type="radio"/> clinical prediction guides	

Для того чтобы воспользоваться системой фильтров, необходимо указать один или несколько терминов, связанных операторами булевой логики, затем выбрать категорию и отметить расширенный (чувствительный) или более узкий (специфичный) поиск.

Контрольные вопросы

Выполните следующую последовательность действий:

1. Сформулируйте один вопрос по любой по теме, которая вас интересуют (или может стать темой для систематического обзора стандартной практики).
2. Разбейте его на максимальное (из 4 возможных) число ПВСИ (PICO)-составляющих.
3. Определите тип своего вопроса.
4. Определите тип эпидемиологического исследования, которое позволит найти ответ на этот вопрос.
5. Укажите достоинства и недостатки следующих источников медицинской информации:
 - журналы первичной информации;
 - журналы вторичной информации;
 - списки рассылки;
 - Кохрановская библиотека;
 - MEDLINE;
 - World Wide Web.
6. Перечислите основные возможности поиска в PubMed.
7. Укажите принципы поиска научных статей в системе Clinical Queries на сайте PubMed MEDLINE.

Задачи

Задача 1

Найдите в БД MEDLINE, доступной на сайте www.pubmed.com, следующие статьи, посвященные вопросам эпидемиологических исследований и доказательной медицине:

1. Статью С.Л. Плавинского, опубликованную в журнале *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, в которой проводилось сравнение уровней общего холестерина плазмы крови и ХС ЛПВП среди жителей Санкт-Петербурга и Лейпцига.
2. Серию статей, опубликованных в Журнале американской медицинской ассоциации (JAMA) начиная с 1993 года под названием «Руководства к использованию медицинской литературы» («Users' guides to the medical literature»).
3. Систематический обзор (Крейг (Craig) с соавторами) по оценке измерения у детей температуры тела в ушной раковине и в прямой кишке, опубликованный в известном англоязычном журнале примерно в 2000 году.
4. Серию статей Дэвида Граймза и Кеннета Шульца (David A. Grimes и Kenneth F. Schulz), посвященных дизайну эпидемиологических исследований, опубликованных в 2002 году в журнале *Lancet*.
5. Найдите максимальное число статей, написанных профессором Дэвидом Сакеттом (David Sackett), для которых предложены ссылки к полнотекстовому доступу.

Задача 2

Рак молочной железы – одна из наиболее актуальных проблем во всем мире. Этой проблеме посвящено большое число публикаций, включая систематические обзоры.

Задание: воспользовавшись фильтрами *Clinical Queries*, размещенными на сайте www.pubmed.com, найдите не менее трех статей и обзоров (лучше систематических), посвященных следующим аспектам проблемы рака молочной железы:

- этиологическим факторам;
- оценке эффективности лечения;
- диагностике;
- прогнозу.

Контрольные тесты

1. Наиболее достоверная информация о результатах исследований содержится в:
 - а) журналах первичной информации;
 - б) научно-популярных журналах;
 - в) библиографических базах данных;
 - г) систематических обзорах.
2. Для первичной (нефильтрованной) информации можно использовать следующие сайты:
 - а) PubMed (www.pubmed.gov);
 - б) Clinical Key (<https://www.clinicalkey.com>);
 - в) Scopus (<https://www.scopus.com>);
 - г) Turning Research into Practice (www.tripdatabase.com).
3. Для максимального расширения термины поиска следует комбинировать с использованием оператора булевой логики:
 - а) AND;
 - б) OR;
 - в) NOT;
 - г) BUTNOT.

4. Для ответа на вопрос, касающийся точности диагностического метода, осуществляется поиск в литературных источниках описания исследований, проводимых по типу:
 - а) сравнения с «золотым стандартом»;
 - б) случай-контроль;
 - в) когортных исследований;
 - г) рандомизированных контролируемых испытаний.
5. Для ответа на вопрос, касающийся эффективности лечения (профилактического вмешательства), осуществляется поиск в литературных источниках описания исследований, проводимых по типу:
 - а) только случай-контроль;
 - б) только когортных исследований;
 - в) случай-контроль и когортных исследований;
 - г) рандомизированных контролируемых испытаний;
 - д) поперечных исследований.
6. Для ответа на вопрос, касающийся потенциальных факторов риска, осуществляется поиск в литературных источниках описания исследований, проводимых по типу:
 - а) только случай-контроль;
 - б) только когортных исследований;
 - в) случай-контроль и когортных исследований;
 - г) рандомизированных контролируемых испытаний;
 - д) поперечных (срезовых) исследований.
7. Для оценки дальнейшего развития заболевания (прогноза) осуществляется поиск в литературных источниках описания исследований, проводимых по типу:
 - а) случай-контроль;
 - б) когортных исследований;
 - в) случай-контроль и когортных исследований;
 - г) рандомизированных контролируемых испытаний;
 - д) поперечных (срезовых) исследований.
8. Информация, основанная на результатах нескольких независимых клинических испытаний, обобщенных в систематических обзорах, имеет:
 - а) высокую достоверность (уровень А);
 - б) умеренную достоверность (уровень В);
 - в) ограниченную достоверность (уровень С);
 - г) неопределенную достоверность (уровень D).
9. Информация, основанная на результатах по меньшей мере нескольких независимых, близких по целям клинических испытаний, имеет:
 - а) высокую достоверность (уровень А);
 - б) умеренную достоверность (уровень В);
 - в) ограниченную достоверность (уровень С);
 - г) неопределенную достоверность (уровень D).
10. Информация, основанная на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например без рандомизации неконтролируемого плацебо, имеет:
 - а) высокую достоверность (уровень А);
 - б) умеренную достоверность (уровень В);
 - в) ограниченную достоверность (уровень С);
 - г) неопределенную достоверность (уровень D).

11. Информация, основанная на мнении экспертов, результатах изучения отдельных клинических случаев или их серий, имеет:
- высокую достоверность (уровень А);
 - умеренную достоверность (уровень В);
 - ограниченную достоверность (уровень С);
 - неопределенную достоверность (уровень D).
12. Какая из следующих баз данных представляет собой коллекцию систематических обзоров?
- CINAHL;
 - PubMed;
 - Кокрановская библиотека;
 - SCOPUS.

Эталоны ответов к задачам

Задача 1. Данную статью легко найти, используя названия городов, где проводились исследования «St. Petersburg» или «Petersburg» и «Leipzig» (названия можно посмотреть в словарях).

1. Вводим в окно поиска: Petersburg AND Leipzig. Выпадет несколько статей, в том числе искомая.

Названия городов указаны в заголовке статьи, поэтому, если добавить к названиям городов суффикс [ti] – поиск только в заголовке: Petersburg [ti] AND Leipzig [ti], то сразу выпадет нужная статья: Plavinski SL, Plavinskaya SI, Richter V, Rassoul F, Schilow W, Klimov AN. The total and HDL-cholesterol levels in populations of St. Petersburg (Russia) and Leipzig (Germany). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 1999 Aug; 9 (4): 184–91. PMID: 10614060.

2. В строке поиска набрать «Users' guides to the medical literature». Далее перейти в раздел «Limits». Выбрать журнал – «JAMA». Ввести временное ограничение с 1992 по 2003 год. Запустить поиск. Будет получен список из нужных публикаций данного руководства (разделы с I по XXV).

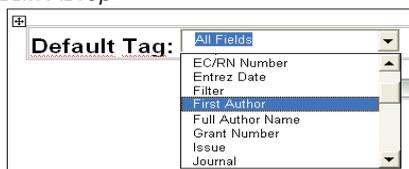
3. Поиск статьи можно выполнить по следующему алгоритму: в строке поиска набрать термины: ear AND rectal AND children. В результате данного запроса будут найдены около восьмидесяти статей, среди которых будет искомая. Для того чтобы найти именно данную статью, следует задать более ограниченный поиск. Сначала необходимо перейти в раздел «Limits». В этом разделе внизу страницы найти раздел «Tag terms» (рис. 24).

Рисунок 24. Поле «Выбрать поле»

The image shows a search interface with a section titled "Tag Terms". At the top left of this section is a "CLEAR" button. Below it, the text "Default Tag:" is followed by a dropdown menu that currently displays "All Fields". At the bottom center of the section is a "GO" button.

Следует выбрать поле «First Author»- «Первый автор» (Рис.25)

Рисунок 25. Поле «Первый Автор»



Далее следует очистить строку поиска и указать имя автора – Craig. В разделе «Publicational type» (Тип публикации) выбрать «review» (обзор). Указать временной интервал с 1995 по 2005 год (расширенный, поскольку год публикации точно не известен). Далее перейти в раздел «History». В этом разделе сохраняются текущие поисковые запросы под отдельными номерами. Следует уточнить номер интересующих запросов.

Нас интересуют поисковые запросы:

#... Search Ear AND rectum AND children;

#... Search Craig Field: First Author, Limits: Review.

Теперь комбинируем эти запросы при помощи оператора AND:

#... AND #...

Будет получена следующая статья:

Craig J.V., Lancaster G.A., Taylor S., Williamson P.R., Smyth R.L. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet*. 2002. Aug. 24; 360 (9333): 603–9. Review. PMID: 12241932.

4. Перейти в «Limits»; выбрать журнал «Lancet»; вести авторов: Grimes D.A., Schulz K.F.; указать интервал дат публикации 2001–2003 гг. Получаем одиннадцать статей.

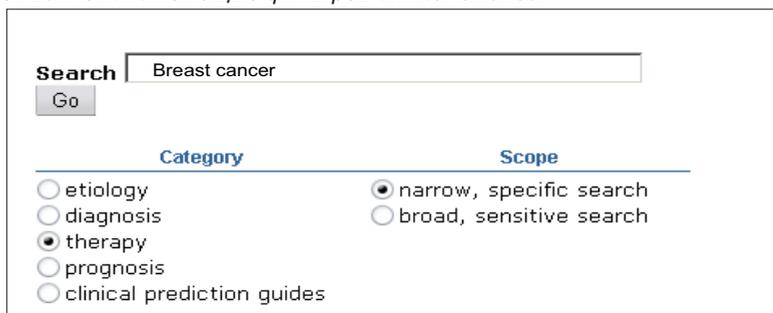
5. В «Limits» необходимо найти все варианты написания имени автора. И добавить их в строку поиска при помощи оператора булевой логики «OR». Можно использовать контекстное меню. Поиск будет иметь следующий вид:

Sackett, David L [au] OR Sackett DL [au] OR Sackett D [au] OR Sackett, David [au].

Затем следует ограничить поиск полнотекстовыми статьями (в «Limits» отметить «Links to free full text») и получить набор около 100 статей.

Задача 2. На сайте PubMed перейти к ссылке «Clinical Queries» (рис. 26). В окно поиска фильтра (Search) ввести «Breast cancer». Затем последовательно выбрать ту и иную методологию исследований, оставив используемый по умолчанию специфичный (узкий) тип поиска (narrow, specific search).

Рисунок 26. Поиск с помощью фильтров Clinical Queries.



Далее следует просмотреть найденное и отобрать интересующие статьи. Следует отметить, что в основном окне поиска высвечивается стратегия, используемая фильтром. Для ее уточнения можно также нажать на кнопку «Details» и посмотреть, как выглядит используемый запрос.

Для поиска обзоров следует воспользоваться «Limits» и выбрать, например, в «Publication type» «review».

Для поиска систематических обзоров можно воспользоваться фильтром «Для поиска систематических обзоров». Следует скопировать запрос по одному из типов исследований из основного окна поиска, затем перейти в «Clinical Queries» и вставить скопированный запрос в окно поиска фильтра, либо же добавить к поиску AND systematic [sb] (то же самое добавляет и фильтр).

Ответы на тесты

1. г; 2. а; 3. б; 4. а; 5. г; 6. в; 7. б; 8. а; 9. б; 10. в; 11. г; 12. в.

2.9. СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ И МЕТААНАЛИЗ

Главный недостаток описательных обзоров – их подверженность к смещению оценок. Для минимизации этого смещения необходимо придерживаться научно-систематического подхода, получившего название систематического обзора.

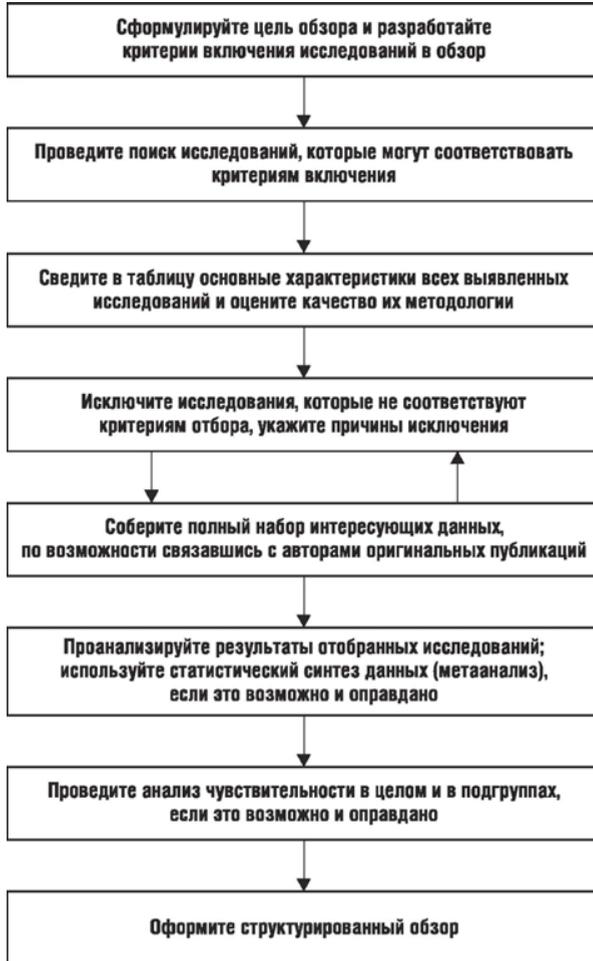
Систематический обзор включает шесть основных этапов:

- Определение основной цели обзора.
- Определение способов оценки результатов.
- Систематический информационный поиск.
- Суммирование количественной информации.
- Суммирование доказательств с использованием подходящих статистических методов (метаанализ).
- Интерпретация результатов.

Как и в любом научном исследовании, эти этапы фиксируются в протоколе.

Систематический обзор – это разновидность научного исследования с заранее спланированными методами, где объектом изучения служат результаты ряда оригинальных исследований. Систематический обзор синтезирует результаты этих исследований, используя подходы, уменьшающие возможность систематических и случайных ошибок. В большинстве систематических обзоров используют статистические методы обобщения данных – метаанализ. По мере поступления новых данных их выводы могут меняться.

Рисунок 27. Этапы систематического обзора



Правильно сформулированный клинический вопрос – основа высококачественного систематического обзора. При плохо сформулированном вопросе обзор вряд ли будет достаточно информативным. Кроме того, четко сформулированный вопрос позволяет врачу быстро понять, применимы ли результаты обзора в его клинической практике. На основе такого обзора делают соответствующие выводы:

- вмешательство, несомненно, эффективно, необходимо применять;
- вмешательство неэффективно, его не следует применять;
- вмешательство наносит вред, его следует запретить;
- польза или вред не доказаны, требуются дальнейшие исследования.

Систематические обзоры рассматривают результаты только хорошо спланированных научных исследований, которые проходят экспертизу на достоверность.

Систематические обзоры проводят, чтобы найти ответы на часто довольно узкие клинические вопросы, в точной формулировке которых должны быть отражены следующие параметры:

- определенная популяция и клиническая база, например дети, амбулаторные больные;
- изучаемое заболевание, например бронхиальная астма;
- используемый метод исследования или лечения, например определенная лекарственная терапия;
- один определенный клинический исход или более, например частота приступов, качество жизни.

Количественный систематический обзор литературы или количественный синтез первичных данных для получения суммарных статистических показателей называют метаанализом. Основные характеристики систематического обзора приведены в таблице 52.

Таблица 52. Основные характеристики систематического обзора

Цель	Характеристики
Ясность цели обзора	Протокол, содержащий задачи исследования, описание объектов и методов исследования
Избежать невключения в обзор релевантных исследований	Исчерпывающие, чувствительные и документированные стратегии исследования с использованием библиографических баз данных, ключевых слов, возможностью ручного поиска. Возможны попытки включения неопубликованных исследований, не ограниченных страной или языком
Избежать случайного выбора/ исключения исследований	Подробные и верифицированные критерии выбора и исключения, разработанные для оценки результатов исследования
Тщательное резюмирование данных исследований	Использование таблиц отбора данных с проверкой их полноты
Оценить валидность результатов исследования	Разработать и использовать критерии качества для оценки валидности исследований с помощью оценки дизайна, проведения и анализа исследований с оценкой размера ошибки, смещений и шансов
Оценить размер ассоциаций и источника разнообразия данных исследования	Обзор оснований. Почему результаты исследования могут использовать различные соответствующие количественные модели для оценки роли таких факторов, как состояние пациента, дозы, продолжительности и природы вмешательства. Там, где это возможно, исследования объединяют для получения общего эффекта
Оценить качество результатов обзора	Проверка чувствительности результатов выборов и предположений, сделанных в обзоре, таких как критерии включения и валидности, которые влияют на исследование, метод, использованный для объединения данных

Критическая оценка или повторение обзора	Отчет о ключевых аспектах создания обзора, методах, анализе и результатах. Он должен включать резюме протокола, стратегию поиска, таблицу основных элементов каждого включенного исследования. Отчет может дополняться графическим описанием
Помочь читателю оценить применение обзора для нужд организаторов здравоохранения, практикующих врачей, исследователей	Обсуждение методологических ограничений как в отношении первичных исследований, так и обзора. Обеспечить использование доказательств исследования, в том числе путем разработки рекомендаций по применению результатов исследования

Различия между систематическими обзорами и обзорами литературы

Качество обзора и его ценность напрямую зависят от научных методов, применявшихся в ходе его проведения, снижающих до минимума эти ошибки. Это основное, что отличает традиционные обзоры литературы от систематических обзоров (табл. 53). Если обзор проведен согласно принципам, изложенным в правой колонке таблицы, вероятнее всего он будет систематическим и обеспечит наиболее объективные выводы. Если методы проведения обзора соответствуют приведенным в средней колонке, это, скорее, обзор литературы. Вероятность того, что его выводы основаны на безошибочном объединении всех относящихся к данному вопросу данных, гораздо ниже.

Таблица 53. Различия между обзорами литературы и систематическими обзорами

Характеристика	Обзор литературы	Систематический обзор
Освещаемые вопросы	Часто рассматривается широкий спектр вопросов	Часто посвящен определенному клиническому вопросу
Источники данных и стратегия поиска	Источники не всегда указаны, стратегия может быть ошибочной	Источники обычно всеобъемлющи, а стратегия поиска точно изложена
Принцип отбора данных	Не всегда указан, может быть ошибочным	Отбор основан на определенных критериях, применяемых одинаковым образом
Методы оценки данных	Различные	Строгие, критические методы оценки
Обобщение данных	Часто качественное	Количественное (метаанализ)
Выводы	Иногда научно обоснованные	Как правило, научно обоснованные

Большинство обзоров литературы чаще посвящены широкому диапазону проблем, связанных с темой, а не глубокому анализу конкретного вопроса. Например, обзор литературы по диабету, напоминающий главу из учебника, может содержать разделы по физиологии и патофизиологии обмена углеводов, жиров и белков; эпидемиологии диа-

бета и прогнозу; диагностическим и скрининговым методам; профилактическим, лечебным, реабилитационным и паллиативным вмешательствам. Таким образом, обзоры литературы наиболее полезны для получения широкого представления по теме; они менее полезны при поиске конкретного ответа на определенный клинический вопрос. Обзоры литературы хороши для описания истории развития вопроса и его решения, они могут лучше представить новейшие достижения, если проведенные исследования были немногочисленными, предварительными или не очень достоверными из-за недостатков в их организации или исполнении. Они могут быть особенно полезны для обсуждения данных в свете основной теории. В обзорах литературы допустимы аналогии, умозрительное объединение исследований в двух независимых областях, например посвященных раку и синдрому приобретенного иммунодефицита. Однако в таких обзорах связь между клиническими рекомендациями и фактами слабая, неполная или, что еще хуже, основана на предвзятом цитировании определенных оригинальных исследований. В результате рекомендации в обзорах литературы, публикуемых в журналах или руководствах, часто отличаются от рекомендаций систематических обзоров. Например, обзоры литературы могут с опозданием на десятилетие рекомендовать методы лечения, эффективность которых доказана, или приводить доводы в защиту методов лечения, которые бесполезны или вредны. Кроме того, систематические обзоры, использующие количественные методы, скорее, чем обзоры литературы, позволяют обнаружить небольшие, но клинически значимые эффекты лечения.

Возможности и ограничения систематических обзоров

Значение хорошо проведенного систематического обзора для практического врача переоценить трудно. Многие из нас перегружены объемом выпускаемой медицинской литературы и в результате часто предпочитают просматривать обзорные сообщения, а не публикации оригинальных исследований. Обзорные статьи позволяют нам оставаться на уровне современных знаний. Высококачественные систематические обзоры помогают определить границы известного и узнать обо всех научно доказанных фактах. Отдельные исследования редко дают точные ответы на определенные клинические вопросы, а систематические обзоры могут помочь практическим врачам решать их. Критически анализируя первичные исследования, систематические обзоры помогают также выявить противоречия между результатами различных исследований. Количественно объединяя результаты нескольких небольших исследований, метаанализ позволяет делать более точные, разносторонние и убедительные выводы. Примером тому служит недавно опубликованный обзор, подчеркнувший благоприятное влияние ограничения белков в пище на прогрессирование заболеваний почек диабетической и иной этиологии. Кроме того, систематический обзор нескольких исследований помогает лучше определить, для каких подгрупп больных применимы полученные результаты.

Систематические обзоры нужны и исследователям, так как позволяют суммировать существующие данные, усовершенствовать гипотезы, определять необходимые размеры выборки для исследования, помогают выработать план будущих исследований. Без этих обзоров исследователи могут пройти мимо многообещающих направлений или изучать уже решенные вопросы. Организаторам здравоохранения обзоры и другие обобщающие публикации необходимы для выработки политики оказания медицинских услуг, обеспечивающей оптимальные результаты при имеющихся ресурсах.

Систематические обзоры могут помочь в решении клинических проблем, но никогда не заменят клинического опыта. Врачи дают рекомендации конкретным больным, основываясь на аналогиях, опыте, логических построениях и теории, равно как и на научно

обоснованных результатах исследований. Осведомленность об эффективности какой-либо терапии не заменит знания о том, как использовать ее для лечения конкретных больных. Научно обоснованные рекомендации могут привести к плохим практическим результатам, если применяются некритически или неосознанно. Структура принятия решений в медицине сложна, для этого требуется объединять воедино знания, навыки, морально-этические ценности и научно обоснованные факты при каждой встрече больного с врачом.

Прошлое, настоящее и будущее систематических обзоров

Примечательна история одного из первых систематических обзоров. Результаты первого клинического испытания, посвященного эффективности недорогого короткого курса кортикостероидов, который назначали беременным с высоким риском преждевременных родов, были опубликованы в 1972 году. Установлено, что кортикостероиды снижают вероятность смерти новорожденных от осложнений, обусловленных недоношенностью. К 1991 году опубликованы сообщения еще о 7 КИ, посвященных той же теме, подтвердившие и уточнившие результаты первого КИ. Было доказано, что риск смерти у таких детей можно снизить на 30–50%. Схематическое изображение результатов исследования стало эмблемой Кокрановского сотрудничества. Поскольку до 1989 года не было опубликовано ни одного систематического обзора данных клинических испытаний, большинство врачей считали такую терапию неэффективной. Таким образом, прошло около 20 лет со времени публикации первых результатов исследования до широкого их внедрения в практику. По приблизительной оценке, десятки тысяч детей пострадали и умерли от отсутствия необходимой терапии. Это впечатляющая иллюстрация необходимости внедрения принципов доказательной медицины в практику.

Распространенность обзорных статей быстро изменяется, число ежегодно издаваемых систематических обзоров увеличилось в прошлом десятилетии по крайней мере в 500 раз. Теперь часто можно встретить несколько систематических обзоров по одним и тем же или близким клиническим вопросам. Например, недавно в течение одного месяца опубликованы два метаанализа, посвященные оценке влияния кальция на артериальное давление. Хотя дублирующие друг друга независимые обзоры, в которых получены аналогичные результаты, позволяют относиться к ним с большим доверием, за это приходится расплачиваться сужением возможностей: они могут отвлекать исследователей от проведения необходимых систематических обзоров в других областях. Ситуация может стать еще сложнее, если в нескольких обзорах результаты похожи, а клинические рекомендации различаются. Такое случилось с пятью метаанализами по ведению больных в отделениях интенсивной терапии, изданными в течение 5 лет (причем два из них были опубликованы в одном выпуске журнала). Разрешить разногласия между метаанализами можно, проведя на высоком методологическом уровне новый систематический обзор, в котором будут синтезированы все существующие данные. За прошедшие 10 лет были разработаны методические рекомендации, помогающие критически оценивать и применять обзорные статьи. Схема интерпретации данных оригинальных исследований и создания систематических обзоров с использованием уровней доказательности и степени обоснованности рекомендаций была с успехом использована несколькими группами исследователей. На согласительных конференциях Американской коллегии пульмонологов по предотвращению тромбозов лечебные рекомендации обычно классифицируются по степени их научной доказательности в зависимости от того, основаны ли они на результатах крупных строгих рандомизированных исследований, метаанализов, наблюдательных исследований или на мнении экспертов.

Поиск и анализ доказательной информации

Информационный поиск в области доказательной медицины требует от исследователя соответствующего опыта и использования системного подхода. Для успешного поиска необходимой информации по вопросам доказательной медицины большое значение имеют выбор доступных баз клинических данных (MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Adonis) и разработка адекватной методологии поиска: по ключевым словам или словосочетаниям, именам авторов. Но даже при самом тщательном и квалифицированном поиске не всегда удастся найти необходимую информацию о проведенных КИ, например из-за некачественного индексирования или нежелания фирм-спонсоров публиковать отрицательные результаты КИ. Таким образом, данные некоторых необходимых КИ могут быть не охвачены. По этой причине при поиске доказательной информации компьютерный отбор необходимо дополнять другими методами поиска, например ручным поиском информации о КИ, описание которых отсутствует в электронных базах данных; изучением списков литературы в найденных статьях; запросами исследователям и производителям ЛС.

Метаанализ позволяет обобщить информацию, полученную из разных источников, научно обоснованным и воспроизводимым способом, что дает ряд преимуществ. В частности, объединение исследований, данные которых статистически недостоверны, может обеспечить достоверный суммарный результат. При обобщении может проявиться неоднородность результатов, изучение причин которой позволяет вскрыть другие клинические проблемы. Например, эффективность конкретного метода лечения может зависеть от индивидуальных особенностей организма. Соответственно, можно прогнозировать результаты терапии у отдельных групп больных при наличии у них этих особенностей и проверить эту гипотезу в будущих исследованиях. Во время метаанализа авторы постоянно общаются со своими коллегами, проводившими исследования, для выяснения тех или иных аспектов опубликованных ими сообщений или поиска других испытаний. В результате формируются информационные сети, которые в будущем облегчат проведение индивидуального и проспективного метаанализа.

Международное сотрудничество ученых, названное Кокрановским сотрудничеством, создано именно для того, чтобы помочь в подготовке, постоянном обновлении и распространении результатов систематических обзоров по лечебным вмешательствам.

Составление систематических обзоров – весьма трудоемкая работа, требующая совместных усилий исследователей. Кокрановское сотрудничество – наиболее активная организация, созданная с этой целью в 1992 году Дж. Чалмерсом, в настоящее время насчитывающая около 3000 организаций-участников. Кокрановское сотрудничество действует в виде сети сообщающихся центров в различных странах. Цель Кокрановского сотрудничества – создать исчерпывающий регистр всех рандомизированных КИ, необходимых для составления систематических обзоров.

Принципы Кокрановского сотрудничества

За годы, прошедшие с момента образования, Кокрановское сотрудничество претерпело значительные изменения, не отступив при этом от провозглашенных задач и принципов. Основная задача этой международной организации – создание, обновление и распространение систематических обзоров результатов медицинских вмешательств, которые должны облегчить заинтересованным лицам принятие решений в различных областях медицины.

В основе Кокрановского сотрудничества восемь принципов:

- Дух сотрудничества.
- Энтузиазм участников.

- Отсутствие дублирования в работе.
- Минимизация предвзятости и систематических ошибок.
- Постоянное обновление данных.
- Актуальность обзоров.
- Доступность обзоров.
- Постоянное повышение качества работы.
- Кокрановские центры

Кокрановские центры поддерживают деятельность подразделений Кокрановского сотрудничества. Профиль каждого центра определяется интересами его участников и уровнем финансирования, но все они должны координировать свои действия и оказывать поддержку Кокрановскому сотрудничеству. Кокрановские центры облегчают работу всем, кто намерен составлять систематические обзоры по отдельным областям клинической медицины и системы здравоохранения в целом. Условие такого сотрудничества – публикация в Кокрановской базе данных систематических обзоров, распространяемых также на компакт-дисках (The Cochrane database of systematic reviews) и в сети Интернет. Официальный сайт Российского отделения Кокрановского сотрудничества: <http://www.cochrane.ru>.

Систематические обзоры – главный результат деятельности Кокрановского сотрудничества, они регулярно публикуются в электронном виде под названием «The Cochrane Database of Systematic Reviews» (Кокрановская база данных систематических обзоров).

Международные проблемные группы по составлению систематических обзоров

Международные проблемные группы по составлению систематических обзоров занимаются составлением и обновлением Кокрановских обзоров (рис. 28). В помощь членам проблемных групп Кокрановское сотрудничество готовит обучающие материалы, а Кокрановские центры и в отдельных случаях сами проблемные группы проводят семинары. При обучении лиц, участвующих в проведении Кокрановских обзоров, по возможности используют примеры реально проведенных исследований. В работе групп участвуют исследователи, врачи, представители организаций потребителей – все, кто заинтересован в получении надежной, современной и актуальной информации в области профилактики, лечения и реабилитации при различных заболеваниях.

Рисунок 28. Проблемная группа по составлению систематических обзоров



Кокрановские рабочие группы по методологии обзоров

При составлении обзоров применяют специальные методы компиляции, оценки и обобщения результатов испытаний. Эти методы разрабатывают члены Кокрановских рабочих групп по методологии обзоров, призванных поддерживать на должном уровне доказательность и точность систематических обзоров. Например, в одной из методологических групп была разработана высокоэффективная унифицированная стратегия ручного поиска публикаций в журналах, которую используют проблемные группы по составлению обзоров. Усилиями методологов из разных рабочих групп создана и постоянно совершенствуется компьютерная программа Review Manager (RevMan) для планирования, подготовки, анализа и представления результатов систематических обзоров.

Кокрановская электронная библиотека

Завершенные обзоры и протоколы обзоров, а также информация, полученная от подразделений Кокрановского сотрудничества (центров, групп по областям интересов, рабочих групп по методологии обзоров, Кокрановской сети потребителей и др.), регулярно пересылаются в главную базу данных Кокрановского сотрудничества. Именно из этой непрерывно обновляемой базы данных отбираются Кокрановские обзоры и информация о деятельности Кокрановской ассоциации для публикации в Кокрановской электронной библиотеке. Кокрановская электронная библиотека состоит из четырех отдельных баз данных.

Кокрановская база данных систематических обзоров содержит завершенные обзоры и протоколы готовящихся обзоров.

Кокрановский регистр контролируемых испытаний представляет собой библиографическую базу данных всех выявленных публикаций контролируемых испытаний.

Реферативная база данных обзоров по эффективности медицинских вмешательств содержит структурированные рефераты тех систематических обзоров, которые прошли критическую оценку сотрудниками Йоркского центра по составлению и распространению обзоров (Великобритания) либо сотрудниками журналов «American College of Physicians' Journal Club» и «Evidence-Based Medicine».

Кокрановская база данных по методологии обзоров представляет собой библиографию статей, посвященных методам синтеза и анализа результатов клинических исследований.

В Кокрановскую электронную библиотеку также включены:

- учебное пособие по методологии составления систематических обзоров;
- словарь методологических и специфических терминов, принятых в организации;
- адреса проблемных групп и других подразделений Кокрановского сотрудничества.

Кокрановский подход – основа развития идей доказательной медицины. Сегодня органы управления здравоохранением и страховые организации промышленно развитых стран, принимая большинство своих решений, руководствуются заключениями и рекомендациями Кокрановского сотрудничества.

Метаанализ

Метаанализ (meta-analysis) – применение статистических методов при создании систематического обзора с целью обобщения результатов, включенных в обзор исследований. Систематические обзоры иногда называют метаанализом, если этот метод применялся в обзоре. Метаанализ проводят, чтобы обобщить имеющуюся информацию и распространить ее в понятном для читателей виде. Он включает определение основной цели анализа, выбор способов оценки результатов, систематизированный поиск информации, обобщение количественной информации, ее анализ с помощью статистических методов, интерпретацию результатов. Метаанализ – это статистический метод,

позволяющий объединить результаты независимых исследований. Чаще всего его применяют для оценки клинической эффективности терапевтических вмешательств. Для этого объединяют результаты двух рандомизированных контролируемых исследований и более. Информативность метаанализа зависит от качества систематического обзора, на основании которого его проводят. Качественный метаанализ предполагает изучение всех исследований, посвященных соответствующей проблеме, оценку неоднородности и определение информативности основных результатов путем анализа чувствительности. Существует несколько разновидностей метаанализа.

Кумулятивный метаанализ позволяет построить кумулятивную кривую накопления оценок при появлении новых данных.

Проспективный метаанализ – попытка разработки метаанализа планируемых испытаний. Такой подход может оказаться приемлемым в областях медицины, где уже существует сложившаяся сеть обмена информацией и совместных программ. На практике вместо проспективного метаанализа часто применяют проспективно-ретроспективный метаанализ, объединяя новые результаты с ранее опубликованными. Метаанализ индивидуальных данных основан на изучении результатов лечения отдельных больных. В ближайшем будущем метаанализ индивидуальных данных, вероятнее всего, будет ограничиваться изучением основных заболеваний, лечение которых требует крупномасштабных централизованных капиталовложений.

Преимущества:

- получение достоверных результатов;
- устранение возможных ошибок;
- точность оценок;
- прозрачность.

Сложности:

- выявление и отбор исследований;
- неоднородность представленной информации;
- вероятность потери важной информации;
- неадекватный анализ сравниваемых подгрупп;
- неадекватный анализ чувствительности метода.

Главное требование к информативному метаанализу – адекватный систематический обзор. Результаты метаанализа обычно представляют в виде графика, отражающего показатели относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) для отдельных исследований и обобщенные значения показателей RR и OR, отражающих суммарную выраженность эффекта.

Преимущества метаанализа

Если систематические обзоры представляют научные доказательства для внедрения результатов исследований в практику и принятия решений, то метаанализ является аналитической частью систематических обзоров. Ниже приведены основные черты, характерные для метаанализа:

- Уточнение в протоколе исследования задач исследования, оцениваемых гипотез (и в области медицины, и в области биологии), обзора материала и методов систематических обзоров, прежде чем исследования будут предприняты.
- Объединение всех доступных первичных исследований, включая информационный поиск, с четким описанием стратегии поиска и источников информации. Выбор исследований должен быть основан на четких критериях, определенных протоколом исследования.

- Оценка методологического качества отобранных исследований (применение методов, снижающих ошибку). Оценка воспроизводимости исследований.
- Определение исковых результатов исследований, объяснение отличий, которые по возможности проводят по каждому из первичных исследований.
- Выбор и метод оценки результатов исследований, предмет исследований характеризуются в стандартизированной форме по первичной документации исследования с проверкой ошибки выборки. Процедура должна быть ясной, воспроизводимой и с минимальной статистической ошибкой.
- Там, где обзор и характеристики данных выполнены, метаанализ (количественный синтез результатов первичных исследований) использует соответствующие методы и модели (ясно обоснованные), чтобы учесть при расчетах все возможные причины изменчивости признаков, например различия качества исследований, участников, дозы, продолжительности и характера вмешательства, определения и измерений результатов.

• Когда данные имеют значительный разброс, слишком низкое качество или высокую неоднородность, проведение метаанализа представляет значительную сложность.

Обеспечение ясности результатов систематического обзора в отношении выборов и предположений проводится на всех стадиях анализа. В метаанализе должны найти отражение:

- влияние качества исследования/критерии включения;
- правдоподобие и возможное влияние статистических ошибок;
- влияние различных моделей стратегии выбора и обеспечение реконструкции значений пропущенных данных в исследованиях с неполными результатами.

Ясное представление ключевых аспектов всех этапов анализа в отчете исследования, проведение критической оценки и обеспечение воспроизводимости. Эти данные могут быть представлены в виде специальной таблицы, включающей ключевые элементы каждого первичного исследования. Графическое представление результатов также может помочь в интерпретации и должно включаться там, где это необходимо.

Методологические ограничения и первичных исследований, и систематических обзоров должны быть оценены. Любые клинические или организационные рекомендации должны быть практическими и исчерпывающими, обеспечивать ясность доказательств, на основании которых они сделаны. Предложения необходимых исследований должны включать клинические и методологические требования к этим исследованиям.

Стадии метаанализа

- Поиск исследований, содержащих данные по интересующей проблеме.
- Определение критериев отбора для включения или исключения исследований из рассмотрения.
- Абстрагирование данных от конкретных исследований.
- Совместный анализ абстрагированных данных.
- Определение размера эффектов для проверки гомогенности.
- Рекомендации по выполнению метаанализа

Основная цель выполнения метаанализа – дать точную количественную оценку изучаемого эффекта, а также выявить и объяснить различия, которые проявляются статистической гетерогенностью (неоднородностью) в результатах исследований. Эта цель достигается за счет существенного увеличения числа наблюдений при суммировании объемов выборок всех объединяемых исследований, что повышает статистическую мощность анализа и точность оценки эффекта лечения.

Необходимо отметить, что метаанализ должен выполняться только в рамках систематического обзора литературы, при этом последний может быть выполнен и без обобщения результатов исследований, включенных в него.

Существуют два подхода к выполнению метаанализа. Первый из них заключается в статистическом анализе объединенных первичных данных из всех включенных в метаанализ исследований. Однако такой подход не всегда возможно реализовать так как первичные данные пациентов редко бывают доступны исследователям, выполняющим метаанализ. Несмотря на это следует считать такой подход перспективным, поскольку позволяет проводить более точные оценки. Возможности данного подхода будут реализованы, если международные стандарты будут включать расширенный формат, с предоставлением доступа к первичным данным в электронном виде. Уже на сегодняшний день ряд журналов рекомендует снабжать статьи достаточно подробными дополнительными данными, которые могут включать первичные данные и более подробную информацию о методах проведенного исследования.

Второй подход, который является основным и, соответственно, наиболее распространенным, заключается в обобщении опубликованных результатов исследований, посвященных одной проблеме. Такой метаанализ выполняется в несколько этапов, к которым относятся:

- Выработка критериев включения/исключения оригинальных публикаций в метаанализ.
- Систематический поиск и отбор оригинальных КИ в соответствии с определенными ранее критериями включения/исключения.
- Оценка методологического качества каждого из включенных в метаанализ исследований.
- Оценка статистической гетерогенности (неоднородности) результатов исследований, включенных в метаанализ.
- Проведение собственно статистического метаанализа: получение обобщенной величины эффекта и ее ДИ.
- Оценка публикационного смещения результатов метаанализа.
- Формирование выводов по результатам выполненного метаанализа и анализ чувствительности результатов метаанализа (при необходимости).

На первом этапе необходимо выработать критерии включения и исключения оригинальных исследований в метаанализ. Данные критерии должны включать в себя информацию о популяции пациентов, сведения об исследуемой медицинской технологии, сведения об альтернативной медицинской технологии (медицинской технологии сравнения), а также сведения об изучаемых исходах.

Информация о популяции пациентов может включать в себя название патологии/клинического состояния, стадию или тип течения заболевания, наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний, пол, возраст и другие важные характеристики изучаемых пациентов.

Сведения об исследуемой медицинской технологии и медицинской технологии сравнения могут включать в себя информацию о международном непатентованном наименовании, торговом наименовании препарата, лекарственной форме (таблетки, капсулы и т. д.), способе введения (перорально, внутривенно, внутримышечно), дозировке (или диапазоне дозировок), специфических условиях применения медицинской технологии (например, ЛП используется только в комбинации с другими ЛП).

Сведения об исходах могут включать информацию о том, является ли искомый изучаемый исход критерием эффективности или безопасности и о том, каким образом оценивается (определяется) исход.

На втором этапе проводится систематический поиск и отбор оригинальных КИ в соответствии с определенными ранее их критериями включения/исключения.

Необходимо отметить, что в метаанализ могут быть включены не только РКИ, но и исследования другого дизайна, например проспективные сравнительные нерандомизированные КИ. При этом выполнять метаанализ рекомендуется только на основании результатов РКИ, однако допустимым также является выполнение метаанализа на основании результатов исследований другого дизайна (например, сравнительных когортных исследований).

В случае наличия существенной вариабельности в характеристиках популяции пациентов, различных аспектах применения сравниваемых медицинских технологий, а также в том, каким образом оценивается (определяется) изучаемый исход в исследованиях, рассматриваемых для включения в метаанализ, обобщение результатов таких исследований будет являться неправомерным. При этом очевидно, что, при рассмотрении нескольких исследований, изучающих одни и те же медицинские технологии, по одному и тому же исходу, в одной и той же популяции пациентов, будет в той или иной мере присутствовать клиническая гетерогенность. Выполнение метаанализа будет являться правомерным и не будет приводить к смещению эффекта относительно истинного в том случае, если клиническая гетерогенность включенных в такой метаанализ исследований будет рассмотрена и объяснена как с клинической точки зрения, так и в соответствии с принципами доказательной медицины. Например, в случае если медицинская технология сравнения в КИ, рассматриваемых для включения в метаанализ, применяется в различных дозировках, необходимо обосновать, что различие в дозировке не влияет на эффект от применения данной медицинской технологии, что будет являться допущением при выполнении такого метаанализа. Другим примером может являться различный путь введения, оцениваемого в рамках нескольких разных КИ, рассматриваемых для включения в метаанализ: в случае, если в одном КИ ЛП применяется подкожно, а в другом КИ – внутримышечно, необходимо обосновать, что различные пути введения не влияют на эффект от применения данного ЛП, что также будет являться допущением при выполнении метаанализа.

Все допущения выполняемого метаанализа должны быть описаны и объяснены исследователями, выполняющими метаанализ. Следует отметить, что оценка клинической гетерогенности исследований должна проводиться при участии эксперта (или нескольких экспертов), обладающего высшим профильным образованием (медицинским, фармацевтическим, биологическим), а также специалиста в области доказательной медицины.

На третьем этапе проводится оценка методологического качества каждого из включенных в метаанализ исследований. Методологическое качество исследования необходимо оценивать в зависимости от его дизайна. Методологическое качество РКИ рекомендуется оценивать по методике, в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сообщества, методологическое качество нерандомизированных исследований рекомендуется оценивать по методике, являющейся русскоязычной версией шкалы Ньюкасл-Оттава.

На четвертом этапе должна быть выполнена оценка статистической гетерогенности (неоднородности) результатов исследований, включенных в метаанализ.

От результатов оценки статистической гетерогенности исследований, включенных в метаанализ, зависит выбор математической модели, по которой будет выполнен метаанализ. Статистическая гетерогенность оценивается с помощью критерия хи-квадрат с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех включенных в метаанализ исследованиях; так же рассчитывается индекс гетерогенности (I^2).

Пороговым значением критерия хи-квадрат для оценки статистической значимости рекомендуется принимать 0,10, нежели традиционное значение 0,05 – для повышения статистической мощности (чувствительности) теста. Таким образом:

- $p < 0,10$ – указывает на наличие статистически значимой гетерогенности;
- $p \geq 0,10$ – статистически значимая гетерогенность отсутствует.

Необходимо отметить, что $p \geq 0,10$ не означает, что статистическая гетерогенность полностью отсутствует, в связи с чем необходимо также принимать во внимание результаты оценки согласно индексу гетерогенности I^2 .

Руководство Кокрановского сотрудничества предлагает использовать следующую интерпретацию оценки статистической гетерогенности согласно индексу I^2 :

- 0–40% – незначительная гетерогенность;
- 30–60% – умеренная гетерогенность;
- 50–90% – значительная гетерогенность;
- 75–100% – высокая гетерогенность.

Мы рекомендуем интерпретировать результаты оценки индекса гетерогенности $I^2 > 40\%$ как наличие статистической гетерогенности.

Таким образом, для обобщения результатов рекомендуется использовать:

модель случайных эффектов, если была обнаружена статистически значимая гетерогенность в исследованиях ($p < 0,10$ в тесте хи-квадрат и $I^2 > 40\%$);

модель фиксированного эффекта при отсутствии статистически значимой гетерогенности ($p \geq 0,10$ в тесте Хи-квадрат и $I^2 \leq 40\%$).

В случае, если $p \geq 0,10$ в тесте хи-квадрат, но индекс гетерогенности $I^2 > 40\%$, при выборе математической модели метаанализа рекомендуется, в первую очередь, принимать во внимание результаты оценки статистической гетерогенности согласно тесту хи-квадрат.

На пятом этапе проводится собственно метаанализ: получение обобщенной точечной величины эффекта и ее ДИ.

Метаанализ РКИ по исходам, основанным на бинарных данных

Метаанализ РКИ по исходам, основанным на бинарных данных (например, частота достижения ответа на терапию, частота возникновения нежелательного явления и проч.), выполняется с использованием информации о количестве пациентов с альтернативными значениями оцениваемого исхода в каждой из групп сравнения (n_1 , n_2 и т. д.) и общей сумме пациентов в каждой из групп сравнения (N_1 и N_2 и т. д.). В качестве обобщенной меры исхода используется ОР или ОШ – по усмотрению исследователя.

Метаанализ РКИ по исходам, основанным на непрерывных данных

Метаанализ РКИ по исходам, основанным на непрерывных данных (например, средняя продолжительность госпитализации, средняя продолжительность симптомов и проч.), выполняется с использованием информации о средних значениях, их средне-квадратическое отклонение (СКО) в каждой из групп сравнения и общем количестве пациентов в соответствующих группах сравнения, во всех включенных в метаанализ РКИ. В качестве обобщенной меры исхода используется разность средних (РС) или стандартизованная РС (на усмотрение исследователя).

Следует отметить, что метаанализ РКИ по исходам, основанным на непрерывных данных, возможен только при условии нормального распределения изучаемого признака в каждой из групп сравнения во всех включенных РКИ, поскольку расчет средних применяется только для признаков с нормальным распределением.

В случае, если в публикации о РКИ не приведена информация о СКО для каждого из средних, но доступна информация о стандартной ошибке среднего (m), для выполнения метаанализа необходимо выполнить дополнительные расчеты СКО:

$$\text{СКО} = m \times \sqrt{n},$$

где m – стандартная ошибка среднего; n – количество пациентов в группе, для которой рассчитывается среднее.

В случае, если в тексте публикации о РКИ не доступна информация ни о СКО, ни о стандартной ошибке среднего, выполнение метаанализа с использованием данного РКИ не будет являться возможным.

Следует также отметить, что в случае, если необходимо выполнить обобщение результатов РКИ, представленных в виде РС (например, РС значений показателя до и после вмешательства в каждой из групп сравнения), выполнение метаанализа по данному исходу не рекомендуется, поскольку в таком случае также будет вычислена разность между двумя РС, то есть выполнено двойное вычитание. Данное обстоятельство может привести к ложному выявлению эффекта за счет дополнительных математических действий. В таком случае рекомендуется провести сравнение групп вмешательства в каждом РКИ отдельно на основании ДИ для РС без обобщения результатов в метаанализе.

На шестом этапе проводится оценка публикационного смещения результатов метаанализа. Публикационное смещение может быть оценено как с помощью графических средств (построение воронкообразной диаграммы рассеяния), так и с помощью проверки соответствующих статистических гипотез (например, тест Эггера, тест Бегга).

Публикационное смещение необходимо оценивать только при наличии определенного количества исследований, включенных в метаанализ:

- если в метаанализ включено 10 или более исследований – оценка публикационного смещения является обязательной;
- если в метаанализ включено 5–9 исследований – оценка публикационного смещения является рекомендуемой.

Также следует отметить, что оценка публикационного смещения с помощью воронкообразной диаграммы рассеяния является субъективной и должна интерпретироваться с осторожностью. В случае наличия асимметричности расположения исследований в воронкообразной диаграмме рассеяния потенциальные объяснения присутствующего публикационного смещения должны быть рассмотрены и обсуждены.

На седьмом этапе осуществляется формирование выводов по результатам выполненного метаанализа и анализ чувствительности результатов метаанализа (при необходимости). Выводы формируются с учетом определенных ранее критериев включения/исключения исследований в метаанализ. Также выводы необходимо формировать отдельно для каждого исхода, по которому проводилась оценка сравнительной клинической эффективности или безопасности ЛП с помощью метаанализа. Следует отметить, что методологическая гетерогенность исследований, включенных в метаанализ, должна быть обсуждена и учтена при формулировании его выводов.

При необходимости проводится анализ чувствительности результатов/выводов метаанализа. Примером параметров или решений, которые могут быть изменены при проведении анализа чувствительности, могут быть:

- выбор критериев включения/исключения исследований в метаанализ (например, в зависимости от характеристик популяции, исследуемых вмешательств, исходов; дизайн исследований, включенных в метаанализ: например, только РКИ, либо РКИ и нерандомизированные сравнительные исследования и т. д.);

- выбор данных метаанализа (например, при анализе исходов, основанных на времени до наступления события: каковы были допущения при выполнении цензурирования и т. д.);
- выбор методов метаанализа (например, выбор модели фиксированного эффекта или случайных эффектов; выбор ОР или ОШ при метаанализе исходов, основанных на бинарных данных и т. д.).

Интерпретация результатов метаанализа

При интерпретации результатов метаанализа рекомендуется учитывать:

- меру эффекта, оцениваемую на основании точечной оценки эффекта и его 95% ДИ медицинской технологии, по сравнению со сравниваемой альтернативой (то есть направление эффекта) в зависимости от типа данных и того, является ли оцениваемый исход положительным или отрицательным для пациента;
- адекватность выбранной математической модели метаанализа (результаты оценки индекса статистической гетерогенности I² и проверки гипотезы о наличии статистически значимой гетерогенности с помощью теста хи-квадрат);
- наличие публикационного смещения.

Интерпретация результатов метаанализа зависит от того, является ли изучаемый исход положительным или отрицательным для пациента и выбранной меры эффекта.

Положительные исходы:

- меры эффекта ОР, ОШ: например, частота достижения ремиссии, частота достижения ответа на терапию;
- мера эффекта разницы средних: например, продолжительность ремиссии.

Отрицательные исходы:

- меры эффекта ОР, ОШ: например, частота возникновения нежелательных явлений, частота возникновения рецидивов;
- мера эффекта РС: например, продолжительность симптомов, продолжительность госпитализации.

Проблемы метаанализа

Смещенные оценки. Существует несколько типов смещения оценок в метаанализе. К первому типу относят смещения из-за пристрастности к публикации положительных результатов в противовес отрицательным. Был предложен статистический метод, позволяющий выявить смещение и устранить его из оценок. Более того, при анализе чувствительности суммарной оценки общепринято оценивать число испытаний с отрицательным результатом (индекс надежности), которые потребовались бы для предотвращения любого наблюдаемого положительного результата.

Другие типы потенциального смещения обусловлены:

- незаконченностью информационного поиска;
- неудачными критериями включения/исключения источников;
- небрежностью изложения в оригинальных сообщениях.

Можно показать, что этих проблем в систематических обзорах существенно меньше, по сравнению с традиционными повествовательными аналогами.

Объединение разнородных исследований. Критика метаанализа исходит из того, что в нем «яблоки смешиваются с апельсинами», это дает неинтерпретируемые результаты. Однако грамотно выполненный в рамках систематического обзора метаанализ должен преодолеть этот критицизм, поскольку его существенными этапами являются строгие критерии включения и тщательная интерпретация наблюдаемой разнородности. На самом деле смешивание «слегка различающихся сортов цитрусовых» может существенно улучшить однородность выборки с помощью различных статистических методов.

Включение неопубликованных данных. В метаанализе основные усилия направлены на идентификацию всего набора опубликованных или неопубликованных испытаний в определенной области. И хотя последние могут быть методологически слабыми, тщательная оценка качества обеих групп перед включением в метаанализ устраняет этот недостаток. Действительно, в недавнем обзоре предположили, что подобный подход даст наиболее ценный синтез данных.

Золотой стандарт. В качестве такого стандарта обычно рассматривается хорошо проведенное клиническое испытание соответствующего дизайна и размера выборки, организованное с целью оценки эффективности лекарственного средства. Когда результаты нескольких таких испытаний эффективности данного лекарства доступны для анализа, следующие из него факты будут неоспоримыми, поскольку при таких условиях метаанализ дает наиболее точные оценки. Проблемы возникают при расхождении результатов между одним большим исследованием и группой более ранних и малочисленных исследований. Причины расхождения необходимо детально выяснить, не поддаваясь стремлению подытожить результаты в пользу большого исследования.

Поиск исследований для анализа

Проводят систематический и тотальный поиск всех статей по интересующей теме. Если какие-либо исследования будут пропущены, возможна систематическая ошибка результатов метаанализа.

Неопубликованные исследования могут остаться не обнаруженными. Публикационная систематическая ошибка часто упоминается как ограничение для метаанализа.

Исследования с позитивными результатами публикуются чаще, чем с негативными.

Включение неопубликованных исследований без рецензирования не может приветствоваться.

Статистические или квазистатистические методы были предложены для оценки публикационной систематической ошибки, но не все полагают, что эти методы приемлемы.

Определение критериев отбора.

Критерии отбора, приведенные ниже, должны быть записаны в протоколе перед началом исследования:

- адекватность размера выборки;
- наличие контрольной группы;
- полнота информации об исследовании в источнике: годы публикации, тип исследования, сходство экспозиции (доза, кофакторы), сходство эффектов, контроль систематических ошибок, ограничения исследования.
- Подбирают систему подсчета баллов, выставляемых исследованиям.
- На основании установленных критериев разрабатывают форму абстрагирования.
- Регистрируют исключения из анализа исследования, указывая причины исключения.

Выбор статистической модели.

Выбор модели фиксированных или случайных эффектов для метаанализа выступал предметом острой дискуссии.

Таблица 54. Статистические модели для проведения метаанализа

Статистические модели	
Фиксированных эффектов	Случайных эффектов
метод Ментела – Хензела	методы Тер-Симоняна и Лейрда
метод Пето	
метод, основанный на вариации	
метод доверительного интервала	

Гетерогенные результаты

Если оценки эффектов в индивидуальных исследованиях разнородны, то методы фиксированных и случайных эффектов, скорее всего, дадут различные результаты.

Нужно ли объединять результаты, которые неоднородны?

Многие эпидемиологи полагают, что метаанализ – это, скорее, средство систематизации информации, доступной по определенной проблеме, чем средство получения объединенных оценок.

Во всех ситуациях, когда отдельные исследования неоднородны по результатам, необходимо выявлять причины этих различий.

Оценка гомогенности

Существуют графические средства и статистические тесты для оценки однородности размеров эффектов в отдельных исследованиях. В данном случае могут быть полезны две формы графического представления данных:

- частотное распределение оценок эффекта в исследованиях;
- диаграмма рассеяния «размер эффекта – размер выборки». Статистические тесты применяют для вычисления взвешенной разницы между мерой суммарного эффекта и мерой эффекта в каждом отдельном исследовании. Результирующая статистика обычно обозначается буквой Q , и следует распределению хи-квадрат со степенью свободы, равной числу исследований минус 1.

Метод Ментела – Хензела

В этом методе каждое исследование – это отдельный слой (страта). Данные из соответствующих исследований должны быть представлены в виде таблицы «2 x 2».

Оценка суммарного отношения шансов по этому методу включает следующие этапы:

- оценку вариации отношения шансов для каждого отдельного исследования;
- вычисление весов для каждого исследования по формуле: $1 / \text{вариация}$;
- вычисление произведения веса на отношение шансов для каждого отдельного исследования;
- вычисление суммы весов;
- вычисление суммы произведений весов на отношение шансов;
- оценку суммарного отношения шансов путем деления суммы произведений на сумму весов;
- оценку вариации суммарного отношения шансов и 95% доверительных интервалов.

Метод Пето

Используют для исследований, где эффект представлен в виде относительных коэффициентов. Метод включает несколько этапов:

- вычисление ожидаемого числа событий в экспонированной группе каждого исследования;
- вычисление разностей между наблюдаемым и ожидаемым числом событий в каждом исследовании;
- оценку вариации: наблюдаемое минус ожидаемое число событий в каждом исследовании;
- вычисление суммы разностей для всех исследований;
- вычисление суммы вариаций;
- оценку натурального логарифма суммарного отношения шансов путем деления суммы разностей на сумму вариаций;
- оценку суммарного отношения шансов путем возведения ее в степень натурального логарифма;
- оценку 95% доверительного интервала.

Методы, основанные на общей вариации

Методы Ментела – Хензела и Пето, как правило, используют в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов.

Для мер различия (RDS) существует общий метод, основанный на вариации.

$$RDS = 3(W_j \times RD_j) / 3W_j,$$

где удельный вес отдельного исследования (W_j) = $1 / \text{variance}$ (дисперсия).

95% доверительный интервал вычисляется по формуле:

$$95\% \text{ доверительный интервал} = RDS + 1,96 \times \text{variances}.$$

Общий метод, основанный на вариации, может быть применим и в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных коэффициентов.

Общий метод, основанный на вариации, с использованием доверительных интервалов используется в тех случаях, когда эффект представлен в виде относительных мер (RR) и требует информации об относительном риске и его 95% доверительном интервале:

$$\ln RRS = 2(W_j \times \ln R_j) / 3W_j,$$

где $W_j = 1 / \text{variance } RR_j$.

Относительные риски для отдельных исследований могут быть отношениями шансов или относительными рисками.

Методы Тер-Симоняна и Лейрда

Необходимо подчеркнуть: хотя метод часто применяют в случае гетерогенности результатов отдельных исследований, выбор не вполне корректен в отношении систематической ошибки, неконтролируемого влияния мешающих факторов и любых других причин различия в размерах эффекта.

Этапы получения суммарного отношения шансов

- Вычислить натуральный логарифм отношения шансов для каждого исследования.
- Вычислить вариацию внутри исследований (W_j) для каждого исследования и вариацию между исследованиями (D).
- Вычислить весовой фактор (W_j) для каждого исследования:
 $W_j = 1 / [D + (1 / W_j)]$.
- Вычислить 95% доверительный интервал.

Проблемы, которые могут возникнуть при проведении метаанализа

- Размеры эффектов полностью гетерогенны.
- Выявление в ходе оценки несколько выпадающих значений.
- В некоторых исследованиях может не быть контрольной группы.
- Может не быть оценки эффекта, только р-значение или F-статистика.
- Отсутствие информации о стандартном отклонении или вариации.
- Множество измерений внутри каждого исследования.

Определение ограничений исследования

Важно знать ограничения исследования и определить области, подходящие для дальнейших исследований.

Наиболее общие ограничения:

- неадекватная информация о потенциальных мешающих факторах;
- отсутствие точной информации об экспозиции;
- доступность подходящей популяции для сравнения;
- отсутствие информации о взаимодействии экспозиции и болезни на индивидуальном уровне в экологических исследованиях, отсутствие точного знания о биологическом механизме болезни, возможность систематической ошибки – формирование группы;

- экспозиции без случайного отбора, различный процент отзыва респондентов в исследованиях случай-контроль, неверная классификация. Ограничения по изучению временных взаимосвязей в поперечных исследованиях. Потери при прослеживании в продольных исследованиях.

Представление результатов метаанализа

Для того чтобы итоги такого аналитического исследования воспринимались легче и нагляднее, Кокрановское общество разработало стандарт графического изображения результатов метаанализа. На рисунках 29 и 31 представлены примеры такого графика, на них мы и рассмотрим все важнейшие детали, которые отражают суть проведенного исследования.

Несколько строк в верхней части графика полностью описывают ту популяцию, на которой проводились отобранные для метаанализа исследования. Кроме того, там же указан фактор воздействия (лечение или фактор риска) для группы исследования, а также вид контроля (активный или пассивный) для группы сравнения. В самой нижней строке этого блока указывается конечная точка исследования, чаще всего это некоторое событие, исход, частота которого регистрируется как в группе исследования, так и в группе контроля.

Далее на всем поле графика четко просматриваются шесть колонок (рис. 29): название исследования, объем выборки и количество изучаемых исходов в группе исследования, те же параметры в группе сравнения, относительный (в%) вес каждого из исследований, включенных в метаанализ, и числовое выражение эффекта вместе с его 95% доверительным интервалом, полученное в каждом исходном исследовании. Как правило, порядок следования и количество колонок на Кокрановских графиках остается неизменным. Иногда могут быть опущены данные по контрольной группе, но заголовки над колонками всегда подскажут, к какой группе относятся данные, расположенные ниже.

Центральной фигурой во всей диаграмме является, конечно, ось форест-графика (рис. 30). Такого рода графики широко используются для наглядного изображения эффекта, выраженного в терминах относительного риска или отношения шансов с их доверительными интервалами. Вертикальная ось такого графика не является числовой и поэтому не градуируется. На ней отмечаются названия исследований, включенных в метаанализ. Горизонтальная ось часто является логарифмической, то есть равные расстояния между отмеченными числами не означают равенство разностей между соседними значениями. На уровне значения, равного 1 (единице), проведена вертикальная черта, означающая нулевой эффект. Все значения эффекта, которые находятся слева от нее, свидетельствуют о превышении частоты изучаемого исхода в группе контроля над таковой в группе исследования. Справа от отметки нулевого эффекта располагаются значения, указывающие, что в группе исследования частота больше, чем в группе сравнения. Рядом с каждым исходным исследованием на соответствующей высоте находится квадрат, сопровождаемый горизонтальными линиями, протянутыми влево и вправо от него. Это графическое отображение величины эффекта (относительного риска или отношения шансов), полученное в данном исследовании. Квадрат указывает на число, которому равен эффект, а линии отображают протяженность его доверительного интервала. Если линия пересекает вертикальную отметку нулевого эффекта слева или справа, это означает, что полученная величина эффекта статистически недостоверна, то есть ее отличие от нулевого эффекта чаще всего может быть случайностью, обусловленной особенностями выборки, но не объективными свойствами изучаемого

процесса. Если линия доверительного интервала не имеет пересечения с вертикальным визиром нулевого эффекта, то величина эффекта статистически достоверно отлична от нуля и не может быть объяснена случайностью. Размер квадрата указывает на относительный вес соответствующего исследования среди всех включенных в метаанализ работ. Результаты большего по мощности исследования изображаются большим квадратом.

Самая нижняя фигура на графике – ромб, требует отдельного пояснения. Ромбом обозначается оценка эффекта, рассчитанная по общей выборке всех исходных исследований. Вертикальные вершины ромба расположены на отметке, равной значению общего эффекта, а боковые вершины отмечают границы доверительного интервала оценки. Поскольку общая выборка всегда существенно больше выборки любого исходного исследования, то длина горизонтальной диагонали ромба всегда достаточно мала, следовательно, точность общей оценки, полученной в результате метаанализа, всегда значительно выше, чем в любом из исходных исследований, и это видно непосредственно на графике. В колонке весов (справа) стоит значение 100%, а рядом значение общего эффекта вместе с его доверительным интервалом. Если ромб не пересекает вертикальную ось нулевого эффекта, это значит, что общая оценка эффекта статистически достоверна, в противном случае величину эффекта нельзя считать действительно отличной от 1 (то есть отсутствие эффекта), даже если она в точности не равна единице. На статистическую достоверность также указывает и значение p в самой нижней строке под графиком. Отметим лишь, что если $p > 0,05$ (ошибка указывается в единицах вероятности, а не в процентах), то общий эффект можно считать недостоверным, и график это немедленно подтвердит: вы увидите, что ромб пересекается с вертикальной линией нулевого эффекта. Едва заметное пересечение или полное его отсутствие всегда отражает значения p меньше 0,05 и, следовательно, свидетельствует о статистической значимости общего эффекта.

Рисунок 29. Название колонок в форест-графике



Рисунок 30. Ось форест-графика



На рисунке 30 хорошо видно, что суммарная оценка (ромб) находится на шкале и равна единице, что указывает на отсутствие достоверного результата.

Контрольные вопросы

Ответьте на следующие вопросы:

Перечислите принципы деятельности Кокрановского сотрудничества и Кокрановской электронной библиотеки.

Перечислите основные разделы Кокрановской библиотеки.

Дайте определение и основную характеристику систематическим обзорам.

Перечислите основные отличия систематических обзоров от обзоров литературы.

Укажите возможности и ограничения систематических обзоров.

Приведите основные этапы составления систематического обзора.

Назовите принципы отбора исследований для систематических обзоров.

Дайте определение метаанализа.

Назовите основные типы проведения метаанализа.

Дайте определение показателей результатов исследований, используемых в практике метаанализа.

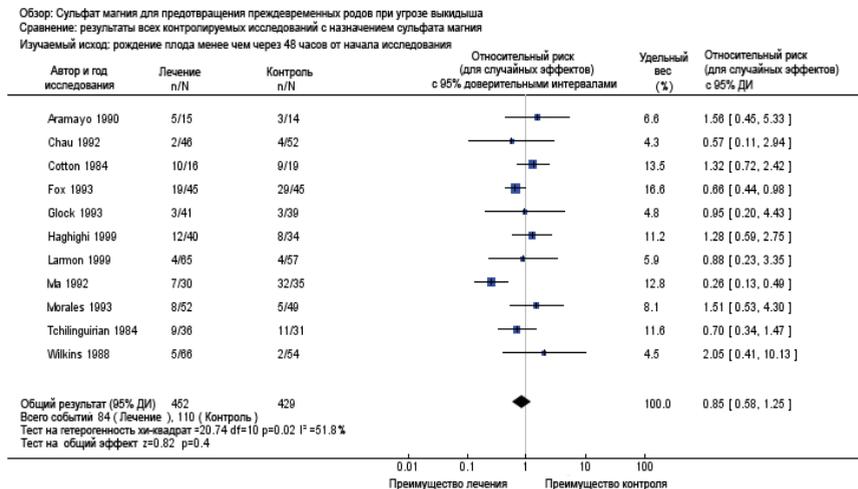
Перечислите способы представления результатов метаанализа.

Ситуационные задачи

Задача 1

Проведите анализ приведенных результатов исследования влияния сульфата магния (рис. 31) на предупреждение преждевременных родов. Изучаемый исход: роды в течение 48 ч с начала лечения.

Рисунок 31. Результаты Кокрановского обзора, посвященного анализу эффективности применения сульфата магния для предотвращения преждевременных родов*



* Источник – Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Сульфат магния для предотвращения преждевременных родов при угрозе выкидыша. База данных систематического обзора Cochrane. 2002, вып. 4.

Задача 2

В метаанализе, включающем 23 исследования бета-адреноблокаторов (табл. 55), суммированное отношение показателей, полученное в результате применения метода Ментеля – Хензела, было 0,79, указывающее на то, что в среднем (после контроля разницы между исследованиями) бета-адреноблокаторы предотвращали 21% смертельных исходов. Тест на гетерогенность показал результат значения $p = 0,38$, указывающий на то, что различия в исследованиях могли быть случайными. А теперь представьте, что в тесте на гетерогенность значение p будет 0,001 вместо 0,38, так что разницу нельзя будет считать случайной.

Как это повлияет на изменение суммарного отношения показателей?

Таблица 55. Результаты 23 рандомизированных контролируемых испытаний по отдаленным результатам применения бета-адреноблокаторов после инфаркта миокарда; сравнение частоты смертельных исходов в группах лечения и контроля

Клиническое испытание	Группа Лечение		Группа Контроля		Сравнение показателей летальности, %		P
	N	смертельные исходы	n	смертельные исходы	отношение показателей*	разница показателей**	
1	11	1	11	1	1,00	0,0	НД
2	38	3	39	3	1,03	0,2	НД
3	59	4	52	6	0,59	-4,8	НД
4	69	5	93	И	0,61	-4,6	НД
5	114	7	116	14	0,51	-5,9	НД
6	154	25	147	3,1	0,77	-4,9	НД
7	151	8	154	6	1,36	1,4	НД
8	174	6	134	3	1,54	1,2	НД
9	251	28	122	12	1,13	1,3	НД
10	207	33	213	38	0,89	-1,9	НД
11	209	32	218	40	0,93	-3,0	НД
12	263	45	266	47	0,97	-0,6	НД
13	378	25	282	37	0,68	-4,1	НД
14	291	9	23	16	0,57	-2,4	НД
15	355	28	365	27	1,07	0,5	НД
16	391	27	364	43	0,58	-4,9	0,2
17	632	60	471	48	0,93	-7,0	НД
18	680	22	674	39	0,56	-2,6	0,2
19	873	64	583	52	0,82	-1,6	НД
20	858	57	883	45	1,30	1,5	НД
21	945	98	939	152	0,64	-5,8	0,0002
22	1533	192	1520	127	0,80	-1,7	НД
23	1916	138	1921	188	0,77	-2,6	0,004
ВСЕГО	10452	827	9860	986	0,79	-2,1	0,000002

* Отношение показателей в группах лечения и контроля.

** Показатель в группе лечения минус показатель в группе контроля. НД – недостоверно.

Итоговые тесты

1. Систематический обзор включает основные этапы:
 - а) ретроспективный анализ;
 - б) определение основной цели обзора и способов оценки результатов;
 - в) систематический информационный поиск;
 - г) суммирование количественной информации и доказательств с использованием подходящих статистических методов;
 - д) интерпретация результатов.
2. Метаанализ – это:
 - а) количественный анализ объединенных результатов нескольких исследований, посвященных одной и той же проблеме;
 - б) совокупность статистических методов, которые одновременно рассматривают влияние многих переменных на какой-либо один фактор;
 - в) совокупность статистических методов, которые одновременно рассматривают влияние многих фактор на одну переменную;
 - г) этап обработки полученных результатов рандомизированного клинического испытания.
3. Обобщение результатов отдельных исследований в систематических обзорах предполагает:
 - а) включение результатов исследований, в которых малая численность выборки не позволила получить достоверные результаты;
 - б) включение результатов исследований независимо от полученных результатов;
 - в) исключение из обзора исследований результатов сильно отличающихся от большинства найденных исследований;
 - г) установление критериев качества отбора опубликованных работ.
4. В систематические обзоры включают источники:
 - а) только первичной информации;
 - б) только вторичной информации;
 - в) первичной и вторичной информации;
 - г) содержащие экспертные оценки по изучаемому вопросу.
5. Правильно сформулированный вопрос систематического обзора должен включать в себя:
 - а) характеристику пациентов (популяции);
 - б) изучаемое вмешательство;
 - в) по сравнению с чем оценивается эффект вмешательства;
 - г) тип исследований, при помощи которых получены результаты;
 - д) исходы, используемые в качестве критериев клинической эффективности.
6. Выберите все утверждения, которые, по вашему мнению, верны. Систематический обзор:
 - а) является неотъемлемой частью доказательной медицины;
 - б) является особой формой метаанализа;
 - в) является формализованным и строгим процессом реферирования для подачи статьи в научные журналы;
 - г) содержит результаты менее надежные, чем в отдельном исследовании, из-за различий формирования выборок в исследованиях, включенных в обзор;
 - д) может быть подвержен ошибке публикационного смещения.
7. Выберите все утверждения, которые, по вашему мнению, верны. Метаанализ:
 - а) представляет собой статистический анализ большого набора данных из одного клинического исследования или обсервационного исследования;
 - б) является особым типом систематического обзора;

- в) для представления результатов можно использовать лесной график (форест плот);
г) содержит статистически неоднородные результаты из-за разницы в оценках эффектов в различных исследованиях;
д) отражает результаты, которые являются клинически гетерогенными, поскольку метаанализ обобщает оценку клинической эффективности по различным конечным точкам.

Ответы на ситуационные задачи

Задача 1

В данной задаче представлены результаты исследования эффекта от назначения сульфата магния при угрозе прерывания беременности.

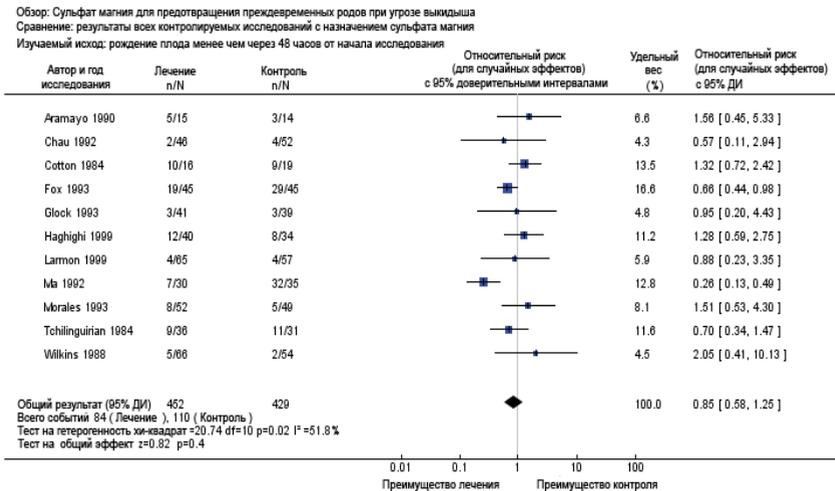
Назначение этого препарата требует повышенного контроля над состоянием женщины и плода. Есть подтверждение того, что препарат снижает риск развития неврологических нарушений (Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D. «Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus». Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661. pub. 3), но его назначение может привести к развитию побочных эффектов.

В представленном систематическом обзоре: Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Review) // Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. дана отрицательная оценка эффективности и безопасности данного препарата. По мнению авторов: «Сульфат магния является неэффективным при назначении с целью задержки родов или профилактики преждевременных родов, и его использование связано с повышенной угрозой смерти для новорожденного».

На представленном графике (рис. 32) видно, что назначение этого препарата достоверно не увеличивает вероятность рождения ребенка после 48 часов и более от момента начала проведения терапии. В то же время следует обратить внимание на то, что в обзор были включены исследования сравнительно малой численности (от 30 до 110 человек), а суммарное значение всех, включенных в обзор, менее 1000 человек (881). Этого может быть недостаточно, чтобы достоверно выявить слабый положительный эффект лечения.

С другой стороны, Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA, 05/30/2013) не рекомендует пролонгированное назначение сульфата магния для остановки преждевременных родов в течение периода, превышающего 5–7 дней, поскольку это может привести к снижению уровня кальция в костной ткани у плода [<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm354603.htm>]. Студенты могут самостоятельно провести поиск и анализ систематических обзоров и отдельных исследований, касающихся эффективности и безопасности назначения сульфата магния при угрозе преждевременных родов.

Рисунок 32. Результаты Кокрановского обзора, посвященного анализу эффективности применения сульфата магния для предотвращения преждевременных родов



Задача 2

Результаты различных исследований никогда не бывают абсолютно идентичными. Вопрос не в том, существуют ли различия, а в том, как обойтись с этими различиями. Если статистический тест на различия дает низкий показатель, различия в результатах исследования не должны игнорироваться. Но эффективность таких тестов невелика, и критический уровень выражен нечетко; 0,05 может считаться слишком низким критическим уровнем. По эмпирическому правилу $p < 0,1$ показывает, что различиями между исследованиями не стоит пренебрегать. Вероятная гетерогенность исследований должна определяться визуально, за исключением тех случаев, когда показатель p очень высок.

Полученный в результате проведения теста на гетерогенность показатель $p = 0,001$ будет свидетельствовать о выраженной гетерогенности результатов исследования. Предположение о том, что имеет место единственный основной истинный эффект – «фиксированный эффект», который можно вычислить по результатам отдельных исследований, вскоре становится сомнительным. Мы попадаем в ситуацию «апельсины и яблоки» с различными истинными эффектами, и суммарный показатель Ментела – Хензела может рассматриваться только как удобное среднее от измерений, а не как оценка единственного фиксированного эффекта. Средняя из разноречивых результатов может ввести в заблуждение (вспомните статистика, голова которого находится в морозильной камере, ноги в печи, но в целом чувствующего себя комфортно).

Ответы на тесты

1. б, в, г, д;
2. а;
3. а, б, г;
4. а;
5. а, б, в, д;
6. а, д;
7. б, в.

2.10. ПРИНЦИПЫ РАЗРАБОТКИ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ОБОСНОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Принципы и подходы к разработке клинических рекомендаций

Клинические рекомендации – систематически разработанные документы, описывающие действия врача по диагностике, лечению и профилактике заболеваний и помогающие ему принимать правильные клинические решения. В соответствии с решением Минздрава России национальные клинические рекомендации размещаются в Федеральной электронной медицинской библиотеке (www.femb.ru) и доступны в сети Интернет из любой точки Российской Федерации.

Главной целью клинических рекомендаций является обеспечение стандартизованного подхода к диагностике, профилактике и лечению заболеваний, основанного на имеющихся доказательствах для повышения качества медицинской помощи. Они сводят воедино наиболее современные, подтвержденные результатами РКИ и научнообоснованные данные. Отличительной чертой клинических рекомендаций является их эпидемиологическое научное обоснование и опора на данные хорошо спланированных и качественно проведенных исследований, а не на традиции, личный опыт или интуицию. Они регулярно проверяются, отслеживаются и обновляются.

Задачи клинических рекомендаций:

1. Предоставление инструмента для назначения исключительно эффективных вмешательств, избегания необоснованных вмешательств, снижения числа врачебных ошибок.
2. Обеспечение стандартизации обследования и лечения и создание инструмента для оценки качества медицинской помощи.
3. Обеспечение основ для разработки медико-экономических стандартов и построения прогнозов расходов на диагностику и лечение различных заболеваний.

Разработка эпидемиологически обоснованных клинических рекомендаций и стандартов диагностики, развития, прогноза течения болезни, методов профилактики и лечения является задачей клинической эпидемиологии.

За последние годы принцип подготовки клинических рекомендаций претерпел существенные изменения: от метода экспертных оценок и консенсуса – к современным методам отбора и критической оценки научных фактов. Обычно инициаторами клинических рекомендаций (guidelines) выступают профессиональные врачебные ассоциации или правительственные организации, создающие экспертные группы, в задачу которых входит изучение всей доступной литературы по определенному вопросу, ее критическая оценка с применением соответствующих современных принципов и формулирование четких рекомендаций. Будучи внедренными в практику, хорошо составленные клинические рекомендации обеспечивают, помимо прочего, колоссальный экономический эффект, о чем свидетельствуют, например, отчеты американского Агентства по политике в области здравоохранения и научных исследований (AHCPR).

Этапы разработки клинических рекомендаций:

1. Обозначение проблемы (направления) и области применения клинических рекомендаций, например в области диагностики:
 - Служат ли выявленные симптомы признаками данной болезни?
 - В каких границах результат лабораторного исследования будет значимым?
 - Какие методы диагностики являются наиболее валидными для постановки диагноза?
 - Будет ли данная программа скрининга оптимальной для ранней диагностики?
- В области профилактики и лечения:

- Какой метод профилактики или лечения является наиболее безопасным и эффективным для данного больного?
2. Создание группы экспертов. Для разработки клинических рекомендаций по какой-либо конкретной проблеме (диагностика и/или лечение заболевания), как правило, создается группа экспертов в этой области, имеющая в своем распоряжении все необходимые материалы для анализа и принятия решения. Основная задача рабочей группы состоит в том, чтобы, изучив значительный объем имеющихся медицинских данных, представить заключение в сжатой и понятной практическим врачам форме.
 3. Поиск метаанализов, результатов РКИ и других эпидемиологических исследований. В качестве информационных ресурсов могут быть использованы электронные информационные системы (например, MEDLINE), база данных систематических обзоров (Кокрановская библиотека) и поиск в журналах, обзоров материалов конференций и уже существующие клинические рекомендации (например, US National Guideline Clearinghouse). Важнейшим аспектом, предопределяющим качество рекомендаций, является детальное описание стратегии поиска доказательств с указанием ключевых слов, источников информации и временных границ, в пределах которых осуществлялся поиск.
 4. Обобщение найденной доказательной информации (исследования) с присвоением соответствующих уровней доказательности (табл. 56).

Таблица 56. Различные уровни доказательств, используемые для разработки клинических рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы, систематические обзоры или РКИ высокого качества, когортных исследований или исследований случай-контроль высокого методологического качества
1+	Метаанализы, систематические обзоры или РКИ хорошего качества с очень низким риском систематической ошибки
1–	Метаанализы, систематические обзоры или РКИ хорошего качества с очень высоким риском систематической ошибки
2++	Систематические обзоры когортных исследований или исследований случай-контроль высокого методологического качества, а также когортные исследования или исследования случай-контроль высокого методологического качества с очень низким риском искажения или систематической ошибки и высокой вероятностью причинной связи
2+	Когортные исследования или исследования случай-контроль хорошего методологического качества с низким риском искажения или систематической ошибки и средней вероятностью причинной связи
2–	Когортные исследования или исследования случай-контроль с высоким риском искажения или систематической ошибки и с большей вероятностью отсутствия причинной связи
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)
4	Доказательства, основанные на сообщениях экспертного комитета и мнении и/или клиническом опыте заслуженных авторитетов

Оценка силы рекомендаций в соответствии с присвоенным рейтингом (табл. 57)

Клинические рекомендации могут представлять собой как одиночные, так и множественные утверждения.

Таблица 57. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Требования к разработке клинических рекомендаций

При написании и для оценки клинических рекомендаций необходимо ответить на следующие вопросы:

- Четко ли сформулированы критерии отбора исследований, на основании которых были разработаны рекомендации (в идеале должны быть приведены названия РКИ, а при последующих изданиях указаны новые. Кроме этого, результаты РКИ должны быть опубликованы в рецензируемых журналах с высоким индексом цитируемости)?
- Являются ли использованные ссылки и данные современными?
- Какую степень доказательности имеют исследования, использованные при разработке рекомендаций (табл. 56)?
- Являются ли разработчики рекомендаций ведущими специалистами и экспертами в соответствующей области? Обладают ли они достаточным опытом работы в этой области?
- Какие преимущества появляются у практических врачей в случае принятия рекомендаций и четко ли определены результаты внедрения?
- Существуют ли другие рекомендации, касающиеся одной и той же проблемы? Чем они отличаются? Есть ли противоречия между ними и как они трактуются?
- Соответствуют ли рекомендации принятой стратегии, организации и техническим возможностям оказания медицинской помощи на уровне внедрения необходимым для их исполнения?
- Соответствуют ли рекомендации международным стандартам, изложенным в опроснике AGREE?
- Какую степень силы имеют рекомендации (табл. 57)?

Клинические рекомендации должны постоянно обновляться в соответствии с вновь появляющимися данными, но обычно это происходит не реже, чем каждые 3–4 года. Одним из наиболее сильных стимулов к пересмотру рекомендаций является появление принципиально новых классов лекарственных препаратов, методов лечения и диагностики, доказавших свое положительное влияние на жесткие конечные точки, типичные для изучаемой нозологии в рамках крупных РКИ. При обновлении существующих рекомендаций используются те же принципы и подходы, что и при создании новых.

Опросник по экспертизе и аттестации руководств AGREE (выдержки)

Инструкция по применению

1. Структура и содержание опросника AGREE.

Опросник состоит из 23 пунктов, сгруппированных в 6 разделов. В каждом разделе рассматривается самостоятельная характеристика качества руководства:

- область применения и цели (пункты 1–3). Касается конечной цели рекомендаций, конкретных клинических вопросов и целевой группы пациентов;
 - участие заинтересованных сторон (пункты 4–7). Оценивает степень того, насколько взгляды предполагаемых пользователей учтены в рекомендациях;
 - тщательность разработки (пункты 8–14). Относится к процессу, применяемому для сбора и синтеза доказательств, методам составления и обновления рекомендаций;
 - ясность изложения и форма представления (пункты 15–18). Касается языка и формата рекомендаций;
 - возможность внедрения (пункты 19–21). Относится к оценке возможных организационных, поведенческих и финансовых последствий внедрения клинических рекомендаций;
 - независимость разработчиков (пункты 22–23). Касается независимости рекомендаций и признание возможного конфликта интересов их разработчиков.
- 2. Документация.** Эксперты должны постараться выяснить всю информацию о процессе разработки клинических рекомендаций до начала экспертизы. Эта информация может содержаться в самих рекомендациях или быть суммирована в отдельном техническом отчете, в опубликованных статьях, в программных документах (например, в планах внедрения рекомендаций). Мы рекомендуем полностью прочитать рекомендации и прилагаемую документацию до того, как начинать экспертизу.
- 3. Количество экспертов.** Рекомендуется привлекать к оценке каждой клинической рекомендации по крайней мере 2-х, а желательно 4-х экспертов, поскольку это повысит надежность оценки.

4. Шкала ответов. Каждый пункт оценивается по 4-балльной шкале от 4 «Совершенно согласен/на» до 1 «Совершенно не согласен/на» с двумя промежуточными баллами: 3 «Отчасти согласен/на» и 2 «Отчасти не согласен/на». Шкала измеряет степень согласия эксперта с утверждением, содержащимся в данном пункте.

Если вы уверены в том, что утверждение полностью справедливо, то вы должны ответить «Совершенно согласен/на».

Если вы уверены в том, что утверждение полностью несправедливо или если информация, необходимая для оценки, полностью отсутствует, то вы должны ответить «Совершенно не согласен/на».

Если вы не уверены, что утверждение полностью справедливо, например по причине предоставления нечеткой информации, или если утверждение справедливо в отношении лишь некоторой части рекомендаций, вы должны ответить «Отчасти согласен/на» или «Отчасти не согласен/на» в зависимости от того, какова ваша оценка степени согласия или несогласия с утверждением.

5. Руководство для пользователей. Мы предоставили дополнительную информацию в приложении к каждому пункту руководства для пользователя. Эта информация должна помочь Вам понять, каким проблемам и понятиям посвящен каждый пункт опросника. Просим внимательно прочитать это руководство, прежде чем давать ответ.
6. Комментарии. Возле каждого пункта отведено пространство для комментариев. Вам следует использовать это пространство для объяснения Ваших ответов. Например, вы можете ответить «совершенно не согласен/на», потому что: необходимая информация не доступна или утверждение не применимо к данному случаю, или методология, описанная в представленной информации, неудовлетворительна. Место для дополнительных комментариев предоставлено в конце всего опросника.
7. Расчет общего балла по разделу. Общий балл по разделу может быть рассчитан путем суммирования всех баллов по каждому пункту раздела с последующей стандартизацией результата в процентах от максимального возможного балла по этому разделу. Пример расчета приведен в таблице 58.

Таблица 58. Пример расчета стандартизованного балла по разделу

Пример: если четыре эксперта поставили следующие баллы в разделе 1 (область применения и цели):				
	Пункт 1	Пункт 2	Пункт 3	Итого
Эксперт 1	2	3	3	8
Эксперт 2	3	3	4	10
Эксперт 3	2	4	3	9
Эксперт 4	2	3	14	9
Итого	9	13	14	36
<p>Максимально возможное число баллов = 4 (Совершенно согласен/на) × 3 (число пунктов) × 4 (число экспертов) = 48</p> <p>Минимально возможное число баллов = 1 (Совершенно не согласен/на) × 3 (число пунктов) × 4 (число экспертов) = 12</p> <p>Стандартизованный балл по разделу =</p> <p>Полученный балл – минимально возможный балл /</p> <p>Максимально возможный балл – минимально возможный балл</p> <p>$(36 - 12) / (48 - 12) = 24 / 36 = 0,67 \times 100 = 67\%$</p>				

Примечание: Баллы по каждому из шести разделов рассчитываются независимо и не суммируются в единую оценку качества. Оценка баллов по разделам может быть полезна при сравнении клинических рекомендаций и дает информацию для принятия решения о том, следует ли использовать клинические рекомендации или нет, однако невозможно установить порог в баллах, который разделял бы клинические рекомендации на «хорошие» и «плохие».

8. Итоговая оценка. Секция для итоговой оценки находится в конце опросника. Она содержит следующие утверждения: «Настоятельно рекомендую», «Рекомендую (с оговорками и изменениями)», «Не рекомендую», «Не уверен(на)». В итоговую оценку эксперт должен включить свое мнение относительно качества клинических рекомендаций, принимая во внимание каждый из критериев оценки.

Раздел «Область применения и цели»:

1. Общая(-ие) цель(-и) клинических рекомендаций подробно описана(-ы).

Этот пункт имеет целью оценку возможного влияния клинических рекомендаций на здоровье общества в целом и на отдельные популяции больных. Общие цели клинических рекомендаций должны быть подробно описаны, а ожидаемый положительный эффект от их применения должен быть специфичным для определенной клинической проблемы. Например, могут быть следующие конкретные цели:

Профилактика (долгосрочная) осложнений у больных сахарным диабетом.

Снижение риска сосудистых осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Рациональное назначение антидепрессантов с учетом эффективности затрат.

2. Клинический(-ие) вопрос(-ы), рассматриваемый(-е) в клинических рекомендациях, подробно описан(-ы).

Должно быть представлено детальное описание рассматриваемых в клинических рекомендациях клинических вопросов, особенно для основных предписаний (см. пункт 17), продолжая примеры, приведенные в пункте 1:

- Сколько раз в год следует измерять уровень HbA1c у больных сахарным диабетом?
- Какова должна быть ежедневная доза аспирина у больных с подтвержденным острым инфарктом миокарда?
- Предпочтительны ли селективные ингибиторы обратного захвата серотонина по сравнению с трициклическими антидепрессантами при лечении больных депрессией с точки зрения эффективности затрат?

3. Категория пациентов, к которым планируется применять данные клинические рекомендации, подробно описана.

Необходимо подробное описание популяции пациентов, к которой будут применяться клинические рекомендации. Могут быть также указаны возрастная категория, пол, клиническая картина и сопутствующие заболевания. Например:

- клинические рекомендации по лечению больных сахарным диабетом применимы только к больным инсулиннезависимым сахарным диабетом без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний;
- клинические рекомендации по лечению депрессии применимы только к больным с диагнозом большой депрессии, установленным в соответствии с критериями «Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам четвертого пересмотра (DSM-IV)» и не применимы к больным с психотическими симптомами и к детям;
- рекомендации по скринингу рака молочной железы могут применяться только у женщин в возрасте от 50 до 70 лет, без рака в анамнезе и без рака молочной железы в семейном анамнезе.

Раздел «Участие заинтересованных сторон»

4. В группу разработчиков клинических рекомендаций входили представители всех ответствующих медицинских специальностей.

Этот пункт относится к специалистам, которые на каких-либо этапах участвовали в разработке клинических рекомендаций. Это могли быть члены группы по управлению разработкой, коллективы исследователей, принимавших участие в выборе и оценке доказательств, и отдельные лица, вовлеченные в составление окончательной версии рекомендаций. Этот пункт не относится к лицам, которые осуществляли внешнее рецензирование клинических рекомендаций (см. пункт 13). Должна быть предоставлена информация о составе группы разработчиков клинических рекомендаций, порядке ее работы и соответствующей квалификации.

5. Мнения и предпочтения пациентов были учтены.

При разработке клинических рекомендаций должны учитываться мнения пациентов о получаемой медицинской помощи, а также их пожелания. Для этого существует несколько способов. Так, представители пациентов могут быть включены в состав группы по разработке рекомендаций, информация может быть собрана путем опроса пациентов, изучения литературы о переживаниях пациентов. Должны быть представлены доказательства того, что такая работа проводилась.

6. Пользователи клинических рекомендаций четко определены.

В клинических рекомендациях должны быть явно указаны пользователи, с тем чтобы последние могли немедленно определить, имеют ли данные рекомендации к ним отношение. Например, пользователями рекомендаций по лечению пояснично-крестцового радикулита являются врачи общей практики, невропатологи, хирурги-ортопеды, ревматологи и физиотерапевты.

7. Пользователи провели предварительную апробацию клинических рекомендаций.

До опубликования рекомендации должны пройти предварительную апробацию у предполагаемых пользователей. Например, рекомендации могут быть апробированы в одной или нескольких поликлиниках или больницах. Этот процесс должен быть документирован.

Раздел «Тщательность разработки»

8. Для поиска доказательств использовались систематические подходы.

Стратегия поиска доказательств должна быть подробно описана, включая указание ключевых слов, источников информации и временного окна поиска литературы. Информация может быть получена из электронных баз данных (например, MEDLINE, EMBASE, CINAHL), баз данных систематических обзоров (например, Кокрановская библиотека, DARE), путем ручного поиска в журналах, обзора материалов конференций и из других клинических рекомендаций (например, US National Guideline Clearinghouse, German Guidelines Clearinghouse).

9. Критерии отбора доказательств четко описаны.

Должны быть указаны критерии включения и исключения доказательств, выявленных при поиске. Эти критерии должны быть явно описаны, равно как должны быть четко указаны причины, по которым доказательства включались или исключались. Например, авторы клинических рекомендаций могут принять решение включать только доказательства, полученные в рандомизированных клинических испытаниях, и исключать статьи, написанные не на английском языке.

10. Методы, использованные для составления рекомендаций, четко описаны.

Должны быть описаны методы, использованные при составлении рекомендаций и принятии окончательных решений. Например, такие методы могут включать в себя: голосование, формальные методы согласования оценок (методы Delphi, Glaser). Области разногласий и методы их устранения должны быть описаны.

11. Эффективность и безопасность предлагаемых подходов учитывались при составлении рекомендаций.

Клинические рекомендации должны учитывать эффективность и безопасность предлагаемых методов. Например, в клинических рекомендациях по лечению рака молочной железы может обсуждаться вообще влияние лечения на различные клинические исходы (такие как выживаемость, качество жизни, побочные эффекты, симптомы заболевания) или могут сравниваться различные способы лечения. Должны присутствовать доказательства того, что эти вопросы рассматривались.

12. Имеется явная связь между рекомендациями и подкрепляющими доказательствами.

Должна присутствовать явная связь между рекомендациями и доказательствами, на которых они основаны. Каждая рекомендация должна быть подкреплена списком ссылок, на которых она основана.

13. До опубликования клинических рекомендаций проводилось внешнее рецензирование.

Клинические рекомендации должны пройти внешнее рецензирование до опубликования. Рецензенты не должны входить в группу разработчиков рекомендаций; в рецензировании должны участвовать специалисты по данной клинической проблеме и специалисты по методологии. Представители пациентов также могут быть привлечены к рецензированию. Должна быть описана методика проведения внешнего рецензирования; также может содержаться список рецензентов с указанием мест их работы.

14. Описан процесс обновления клинических рекомендаций.

Клинические рекомендации должны отражать результаты последних исследований. Необходимо наличие четкого положения о процедуре обновления рекомендаций. Например, приведено расписание обновлений или указано, что постоянная комиссия получает результаты регулярно обновляемого литературного поиска и вносит необходимые изменения.

Раздел «Ясность изложения и форма представления»

15. Рекомендации конкретны и недвусмысленны.

Рекомендации должны содержать конкретное и точное описание того, какая лечебная тактика в какой ситуации и в какой группе пациентов должна применяться согласно совокупности имеющихся доказательств.

- Пример конкретной рекомендации: детям в возрасте двух лет и старше при остром среднем отите должны быть назначены антибиотики, если жалобы сохраняются в течение трех дней или усиливаются после консультации врача, несмотря на адекватное лечение обезболивающими препаратами; в этих случаях необходимо назначение амоксициллина в течение 7 дней (схема лечения прилагается).
- Пример неконкретной рекомендации: антибиотики показаны при нетипичном или осложненном течении заболевания.

Однако доказательства не всегда однозначны и может сохраняться неопределенность в отношении оптимальной лечебной тактики. В таком случае эта неопределенность должна быть отмечена в клинических рекомендациях.

16. Четко описаны различные варианты оказания помощи при данном заболевании.

В клинических рекомендациях должны рассматриваться различные варианты скрининга, профилактики, диагностики и лечения рассматриваемых состояний. Эти варианты должны быть четко представлены в клинических рекомендациях. Например, в рекомендациях по лечению депрессии могут быть предложены следующие варианты:

- лечение трициклическими антидепрессантами;
- лечение ингибиторами обратного захвата серотонина;
- психотерапия;
- сочетание фармакотерапии и психотерапии.

17. Основные рекомендации легко выявляются.

Пользователь должен иметь возможность легко найти наиболее подходящие для данного случая рекомендации. Эти рекомендации отвечают на главные клинические вопросы, освещаемые клиническим руководством. Они могут быть представлены различными способами, например помещены в рамку, выделены жирным шрифтом, подчеркнуты, представлены в виде схем или алгоритмов.

18. Клинические рекомендации сопровождаются материалами для практического использования.

Для того чтобы клинические рекомендации использовались эффективно, они должны распространяться и применяться на практике вместе с дополнительными материалами. Последние могут включать в себя резюме, предметный указатель, обучающие материалы, брошюры для пациентов, программное обеспечение и должны предоставляться вместе с клиническими рекомендациями.

Раздел «Возможность внедрения»

19. Обсуждены организационные проблемы, способные помешать внедрению рекомендаций.

Внедрение рекомендаций может потребовать изменений существующей организации медицинской помощи в пределах службы или медицинского учреждения, что может помешать их использованию в повседневной практике. Должны обсуждаться организационные изменения, которые могут потребоваться для внедрения рекомендаций, например:

- клинические рекомендации по лечению инсульта могут предписывать, чтобы координация помощи таким больным осуществлялась специализированными отделениями и службами лечения инсульта;
- клинические рекомендации по лечению сахарного диабета для участковых врачей могут требовать направления таких больных для осмотра и последующего наблюдения в специализированные отделения по лечению диабета.

20. Рассмотрены возможные финансовые последствия внедрения рекомендаций.

Внедрение рекомендаций может потребовать дополнительных ресурсов. Например, могут потребоваться более узкоспециализированный персонал, новое оборудование, дорогостоящие лекарства. Это может сказаться на бюджете здравоохранения. Необходимо, чтобы в клинических рекомендациях обсуждалось возможное влияние их внедрения на ресурсы здравоохранения.

21. В клинических рекомендациях представлены основные критерии оценки для целей мониторинга и/или аудита.

Оценка выполнения требований клинических рекомендаций может повысить эффективность их использования. Для этого необходимо наличие четко определенных критериев такой оценки, вытекающих из основных указаний клинических рекомендаций. Эти критерии должны быть представлены. Примеры критериев оценки:

- HbA1c должен быть < 8.0%;
- уровень диастолического давления должен быть < 95 мм рт. ст.;
- если жалобы при остром среднем отите продолжаются более трех дней, должен быть назначен амоксициллин.

Раздел «Независимость разработчиков»

22. Разработчики клинических рекомендаций независимы от источника финансирования.

Некоторые клинические рекомендации разрабатываются за счет финансирования из внешних источников (например, правительственных фондов, благотворительных организаций, фармацевтических компаний). Финансирование может покрывать все расходы, связанные с разработкой, или их часть (например, печать клинических рекомендаций). Должно присутствовать в явном виде утверждение о том, что мнения или интересы источника финансирования не повлияли на окончательную версию рекомендаций.

Пожалуйста, обратите внимание: если утверждается, что руководство было разработано без внешнего финансирования, то вы должны ответить «Совершенно согласен/на».

23. Наличие/отсутствие конфликта интересов у членов группы по разработке клинических рекомендаций документировано.

Существуют обстоятельства, при которых у членов группы по разработке клинических рекомендаций может возникнуть конфликт интересов. Это применимо, например, к члену группы разработчиков, чьи научные исследования, совпадающие с тематикой руководства, также финансируются фармацевтической компанией. Должно присутствовать в явном виде утверждение о том, что все члены группы заявили о том, имелся ли у них какой-либо конфликт интересов.

Раздел «Итоговая оценка»

Рекомендуете ли вы эти клинические рекомендации для практического применения?

Требования к структуре и содержанию клинических рекомендаций

Для создания клинических рекомендаций в соответствии с едиными требованиями необходимо использовать единую структуру, включающую следующие разделы:

1. Данные о профессиональной медицинской организации, отвечающей за разработку и обновление рекомендаций. Перечень экспертов, принимавших участие в составлении рекомендаций и состав рабочей группы по подготовке текста.
2. Описание актуальности заболевания, в том числе для Российской Федерации, данные по его эпидемиологии.
3. Четкое определение и классификация заболеваний. Рекомендации по формулировке диагноза, код МКБ-10.
4. Перечень обязательных и рекомендуемых методов обследования и верифицирующих методов диагностики. Стратификацию риска (при необходимости).
5. Перечень существующих методов профилактики с указанием их эффективности.
6. Перечень существующих методов лечения с указанием их эффективности, показаний и противопоказаний. Сроки лечения и критерии эффективности. Показания к госпитализации, немедикаментозное лечение, медикаментозное лечение, обучение пациента, показания к консультации других специалистов.
7. Принципы диспансеризации и наблюдения, прогноз.
8. Меры по вторичной профилактике и реабилитации.
9. Список литературы с указанием международных рекомендаций, консенсусов и основных исследований, которые были использованы при подготовке теста.

Контрольные вопросы

1. Укажите цель клинических рекомендаций.
2. Укажите задачи клинических рекомендаций.
3. Укажите принципы составления клинических рекомендаций.
4. Укажите этапы разработки клинических рекомендаций.
5. Укажите структуру и требования к составлению клинических рекомендаций.
6. Опишите методологию оценки качества клинических рекомендаций.

Контрольные тесты

1. Наиболее достоверным вариантом исследования для составления клинических рекомендаций по лечению какого-либо заболевания считают:
 - а) метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний;
 - б) рандомизированное клиническое испытание;
 - в) исследование типа «случай-контроль»;
 - г) перекрестное экспериментальное исследование;
 - д) когортное исследование.

2. Наиболее достоверным вариантом исследования для составления клинических рекомендаций по выбору наиболее эффективного способа профилактики считают:
 - а) исследование типа «случай-контроль»;
 - б) рандомизированное клиническое испытание;
 - в) метаанализ экспериментальных эпидемиологических исследований;
 - г) полевое экспериментальное исследование;
 - д) когортное исследование.
3. Понятие «клиническая эпидемиология» означает:
 - а) использование эпидемиологического метода для изучения различного рода клинических явлений и научного обоснования врачебных решений в клинической практике;
 - б) использование эпидемиологического метода и биостатистики при изучении патологических процессов на популяционном уровне;
 - в) оценка существующих стратегий профилактики соматических болезней;
 - г) оценка деятельности медицинских учреждений и программ;
 - д) разработка и применение таких методов клинического наблюдения, которые позволяют получать достоверные выводы, исключая возможные систематические ошибки.
4. Оцените правильность определений достоверности представляемой информации:
 - а) высокая достоверность – информация основана на результатах нескольких независимых клинических испытаний (КИ) с совпадением результатов, обобщенных в систематических обзорах;
 - б) умеренная достоверность – информация основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых, близких по целям КИ;
 - в) ограниченная достоверность – информация основана на результатах одного КИ;
 - г) информация основана на мнении экспертов – КИ не проводились, строгие научные доказательства отсутствуют;
 - д) суммирование доказательств с использованием подходящих статистических методов и интерпретация результатов.
5. К уровню доказательности «1++» при разработке клинических рекомендаций относятся:
 - а) метаанализы, систематические обзоры или РКИ высокого качества, когортных исследований или исследований случай-контроль высокого методологического качества;
 - б) качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок;
 - в) метаанализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок;
 - г) высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
6. К уровню доказательности «1+» при разработке клинических рекомендаций относятся:
 - а) метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок;
 - б) качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры или РКИ хорошего качества с очень низким риском систематических ошибок;
 - в) метаанализы, систематические обзоры или РКИ хорошего качества с очень высоким риском систематических ошибок;
 - г) высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-кон-

троль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.

- 7.** К уровню доказательности «1» при разработке клинических рекомендаций относятся:
- а) метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок;
 - б) качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок;
 - в) метаанализы, систематические обзоры или РКИ хорошего качества с очень высоким риском систематических ошибок;
 - г) высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
- 8.** К уровню доказательности «3» при разработке клинических рекомендаций относятся:
- а) неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев);
 - б) качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок;
 - в) метаанализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок;
 - г) высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.

Эталоны ответов к заданиям для самоподготовки

1 – а	5 – а
2 – в	6 – б
3 – а, д	7 – в
4 – а, б, в, г	8 – а

Задачи

Выберите в интернете клинические рекомендации, посвященные диагностике, лечению и профилактике в области сердечно-сосудистых заболеваний. Проведите оценку качества выбранных клинических рекомендаций, используя шкалу AGREE, с обязательным указанием комментариев по каждому пункту.

Выберите в интернете клинические рекомендации, посвященные диагностике, лечению и профилактике в области болезней органов дыхания. Проведите оценку качества выбранных клинических рекомендаций, используя шкалу AGREE, с обязательным указанием комментариев по каждому пункту.

Выберите в интернете клинические рекомендации, посвященные диагностике, лечению и профилактике в области заболеваний органов пищеварения. Проведите оценку качества выбранных клинических рекомендаций, используя шкалу AGREE, с обязательным указанием комментариев по каждому пункту в интернете.

Литература

1. Андреева Н.С. [и др.] Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012. № 4. С. 10–24.
2. Омеляновский В.В. [и др.]. Методические рекомендации по оценке сравнительной эффективности и безопасности лекарственного препарата / В.В. Омеляновский, М.В. Авксентьева, М.В. Сура, Г.Р. Хачатрян, В.К. Фадеева. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России», 2016. 58 с.
3. Реброва О.Ю. Научное обоснование эффективности медицинских технологий // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011. № 1 (3).
4. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины / Учебное пособие для врачей и организаторов здравоохранения. С.Е. Бащинский. М., 2004. 135 с.
5. Guyatt G. [и др.] GRADE guidelines: 1. Introduction – Grade evidence profiles and summary of findings tables // Journal of Clinical Epidemiology. 2011. № 4 (64). С. 383–394.
6. Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program / Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Под ред. M.J. Field, K.N. Lohr, Washington (DC): National Academies Press (US), 1990.
7. Appraisal of guidelines for research & evaluation: AGREE instrument. London: St. George's Hospital Medical School, 2001.
8. Grading quality of evidence and strength of recommendations // BMJ. 2004. № 7454 (328). С. 1490.
9. OCEBM Levels of Evidence // CEBM [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cebm.net/2016/05/ocebml-levels-of-evidence/> (дата обращения: 17.04.2018).

ПРАКТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ОСНОВЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

3.1. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПРОГРАММЫ В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Эпидемиологический метод, сформировавшийся в недрах эпидемиологии инфекционных болезней, оказался эффективным при изучении закономерностей распространения среди населения болезней неинфекционной природы. Не случайно Гордон (Gordon J., 1954) назвал эпидемиологию «диагностической дисциплиной общественного здравоохранения». В этой связи эпидемиологические исследования служат инструментом, помогающим принимать управленческие решения в сфере общественного здравоохранения, основанные на научных данных, вскрытых причинно-следственных связях и здравом смысле.

Следует особо отметить, что это положение – расширительное толкование эпидемиологических исследований в интересах профилактики всего спектра болезней, а не только их части, инфекционных, было сформулировано и реализовано в рамках русской земской медицины еще в конце XIX – начале XX века. По объему, направленности и характеру собираемой и обрабатываемой информации с известной долей условности можно выделить два типа эпидемиологических исследований.

Первый связан с оценкой состояния здоровья населения и факторов его определяющих. Здесь неизбежно использование интегральных показателей состояния здоровья населения с учетом всего спектра заболеваемости. Изучение ее структуры по классам и группам болезней, а иногда и отдельным актуальным болезням, – обязательная составляющая часть этого типа эпидемиологического исследования и непереносимое условие перехода ко второму типу исследования.

При втором типе исследование нацелено на изучение отдельной нозологической формы болезни, ее природы, причин и условий ее распространения. При этом путь изучения такой же, как и при первом типе исследования – путем анализа уровня, структуры и динамики заболеваемости.

Эпидемиологический подход, определяющий закономерности распределения заболеваний во времени, территориально и среди различных групп населения, позволяет сконцентрировать профилактические мероприятия в период времени, предшествующий подъему заболеваемости, на территории, где вероятность ее возникновения наиболее высока, и на группах населения, подверженных наибольшему риску заболевания.

Задачи эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней совпадают:

- определение медицинской и социально-экономической значимости болезни и ее места в структуре патологии населения;
- изучение закономерностей распространения болезни во времени (по годам, месяцам и т. п.), по территории и среди различных (возрастных, половых, профессиональных, бытовых, этнических и др.) групп населения;

- выявление причинно-следственных связей заболеваемости;
- разработка рекомендаций по оптимизации профилактики и борьбы с данной болезнью.

Благодаря эпидемиологическим исследованиям медицина обогащалась знаниями, необходимыми для профилактики заболеваний, еще до того, как появились микробиологические, биохимические или другие научные данные об этиологии ряда заболеваний (холеры, цинги, пеллагры, бери-бери и др.). Достаточно вспомнить исследование Сноу по выяснению причин эпидемии холеры в середине XIX века в Лондоне, Гольдбергера в 1914 г., который установил, что пеллагра связана с питанием, а не вызывается инфекционным агентом, как полагало большинство врачей. Наконец, это и установление причин врожденной катаракты австралийским врачом-офтальмологом Мак Алистер Греггом за 20 лет до открытия вируса краснухи.

Принципы построения профилактических программ

1. Комплексность – адекватное сочетание различных подходов к превентологической деятельности и взаимодействие различных ведомств в сфере профилактики.
2. Многополярность – необходимость учета всех факторов жизнедеятельности объектов профилактики.
3. Иерархичность – структурированность и ведомственная определенность различных областей профилактической деятельности.
4. Адаптированность – «привязка» к конкретным социокультурным условиям региона, где реализуется профилактическая программа.

Принципы, лежащие в основе составления программ: взаимодействие, конструктивность, интерактивность, универсальность, долгосрочность и последовательность.

Основные этапы программной деятельности

- Формулирование целей (конечной и промежуточных) и задач.
- Разработка программы.
- Реализация программы.
- Оценка и коррекция программной деятельности.
- Сертификация достижения конечной цели программы.

Профилактическая целевая программа включает

1. Содержание проблемы и обоснование необходимости ее решения программными методами.
2. Основные цели и задачи, сроки и этапы реализации программы.
3. Система программных мероприятий.
4. Ресурсное обеспечение программы.
5. Механизм реализации программы.
6. Организация управления программой и контроль за ходом ее реализации.
7. Оценка эффективности, социально-экономических и экологических последствий от реализации программ.

Приложение: объемы финансовых вложений и затрат.

Программный цикл – процесс формирования и реализации профилактических программ, включающий в себя четыре основных компонента: анализ, планирование, реализацию, оценку. Компоненты Программного цикла (П.ц) применимы в различных областях здравоохранения, а также в других секторах деятельности.

Анализ – начальный компонент П.ц, предполагает изучение состояния здоровья населения, условий и факторов, влияющих на его формирование, и потенциальных возможностей для укрепления здоровья и профилактики заболеваний.

Планирование – осуществляют после анализа, включает выбор приоритетов, целей и задач, путей и средств реализации, необходимых для их достижения, прогнозирования ресурсных и иных затрат и результатов.

Реализация – включает комплекс политических, законодательных и организационно-технологических мероприятий по выполнению профилактических программ.

Оценка П.Ц – динамический процесс, направленный на определение эффективности мер, предусмотренных программой. Включает оценку планирования, хода реализации и полученных результатов. Составная часть процесса управления профилактической программой.

Федеральные целевые программы и межгосударственные целевые программы, в осуществлении которых участвует Российская Федерация, представляют собой увязанный по задачам, ресурсам и срокам осуществления комплекс научно-исследовательских, опытно-конструкторских, производственных, социально-экономических, организационно-хозяйственных и других мероприятий, обеспечивающих эффективное решение системных проблем в области государственного, экономического, экологического, социального и культурного развития Российской Федерации.

Целевая программа может включать в себя несколько подпрограмм, направленных на решение конкретных задач в рамках программы. Деление целевой программы на подпрограммы осуществляется исходя из масштабности и сложности решаемых проблем, а также необходимости рациональной организации их решения.

Разработка проекта и утверждение целевой программы включают в себя следующие основные этапы:

- разработка проекта концепции целевой программы;
- принятие решения о разработке проекта целевой программы правительством Российской Федерации и утверждение концепции целевой программы;
- разработка проекта целевой программы;
- согласование проекта целевой программы;
- экспертиза проекта целевой программы, в том числе независимыми экспертами;
- рассмотрение проекта целевой программы на заседании правительства Российской Федерации;
- доработка целевой программы в соответствии с замечаниями правительства Российской Федерации;
- утверждение целевой программы правительством Российской Федерации.

Концепция целевой программы должна включать следующие основные разделы:

- обоснование соответствия решаемой проблемы и целей программы приоритетным задачам социально-экономического развития Российской Федерации;
- обоснование целесообразности решения проблемы программно-целевым методом;
- характеристика и прогноз развития сложившейся проблемной ситуации в возможные варианты решения проблемы, оценка преимуществ и рисков, возникающих при различных вариантах решения проблемы;
- ориентировочные сроки и этапы решения проблемы программно-целевым методом;
- предложения по целям и задачам программы, целевым индикаторам и показателям, позволяющим оценивать ход реализации целевой программы по годам;
- предложения по объемам и источникам финансирования целевой программы;
- предварительная оценка ожидаемой эффективности и результативности предлагаемого варианта решения проблемы в рассматриваемой сфере без использования программно-целевого метода;
- предложения по участию федеральных органов исполнительной власти, ответственных за формирование и реализацию целевой программы;
- предложения по государственным заказчикам и разработчикам целевой программы;
- предложения по основным направлениям финансирования, срокам и этапам реализации целевой программы;

- предложения по механизмам формирования мероприятий целевой программы;
- предложения по возможным вариантам форм и методов управления реализацией целевой программы.

Целевая программа состоит из следующих разделов:

- характеристика проблемы, на решение которой направлена целевая программа;
- основные цели и задачи целевой программы с указанием сроков и этапов ее реализации, а также целевых индикаторов и показателей;
- перечень программных мероприятий;
- обоснование ресурсного обеспечения целевой программы;
- механизм реализации целевой программы, включающий в себя механизм управления программой и механизм взаимодействия государственных заказчиков;
- оценка социально-экономической и экологической эффективности целевой программы.

Успех любой профилактической программы определяется:

1. Наличием концепции профилактики (факторы риска).
2. Готовностью медиков к ее осуществлению.
3. Готовностью населения.
4. Наличием доступных для населения профилактических средств.

3.1.1. Основные профилактические программы в области инфекционных болезней

Инфекционные болезни продолжают занимать одно из лидирующих мест как причина заболеваемости и смертности населения. По данным ВОЗ, ежегодно 2 млрд людей болеют инфекционными заболеваниями, из которых 17 млн умирают. Ежедневно в мире 50 тыс. смертей обусловлены инфекционными болезнями. Инфекции остаются ведущей причиной смертности и первой причиной преждевременной смертности. Около 50% населения планеты проживает в условиях постоянной угрозы эндемических инфекций. Многие болезни, близкие, как казалось, к полной ликвидации (например, малярия, холера, туберкулез), начиная с середины 80-х гг. XX в. вновь стали представлять высокую эпидемическую опасность во многих странах мира.

Мировая экономика теряет 60 млрд долларов в год из-за мировых эпидемий. Согласно отчету Комиссии по разработке принципов исключения рисков в глобальном здравоохранении будущего (GHRF) затраты на предотвращение пандемий и борьбу с ними необходимо увеличить минимум на 4,5 млрд долларов в год.

Из-за устойчивости возбудителей малярии, туберкулеза, менингитов и пневмоний к лекарственным препаратам ежегодно в мире погибают миллионы людей. Эта проблема приобрела глобальный характер и неслучайно в рамках 71-й Генеральной ассамблеи ООН обсуждался глобальный план сдерживания антибиотикорезистентности у микроорганизмов. За всю историю ООН вопросы здравоохранения слушались всего 4 раза (ВИЧ, лихорадка Эбола, проблема хронических неинфекционных болезней и, наконец, антибиотикорезистентность). Если не удастся остановить процесс нарастания антибиотикорезистентности, то, по прогнозу экспертов, к 2050 году около 10 млн чел. могут умирать ежегодно от инфекций, возбудители которых резистентны к АМП. Это больше, чем смертность от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, доминирующих сегодня в структуре смертности населения.

В настоящее время в России разработана и реализуется на практике национальная стратегия предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу.

Опасность инфекционных болезней связана не только с «реставрацией» хорошо известных, но уже порядком забытых заболеваний, но и с появлением новых, прежде не известных человечеству инфекционных болезней. За последние 35 лет выделено и идентифицировано более сорока новых патогенов – от смертельно опасного вируса геморрагической лихорадки Эбола до ротавирусов, становящихся, как выяснилось, наиболее распространенными возбудителями диареи у детей. Многие из этих новых инфекций характеризуются тяжелым течением, высокой летальностью, отсутствием надежных методов диагностики и профилактики. Спектр возможных возбудителей болезней у человека (в том числе и хронических инфекций) со временем будет расширяться. В этой связи уместно говорить об X-инфекциях, то есть заболеваниях, которые в настоящее время еще практически не известны или только что описаны, но непременно будут широко диагностироваться в XXI веке. Например, только за последние 10 лет мы узнали о новых возбудителях вирусных инфекций, таких как метапневмовирусная, бокавирусная, коронавирусная и гриппозная, включая «птичий» и «свиной» грипп. С другой стороны, все чаще расшифровывается этиология классических соматических инфекций. Так, доказанную инфекционную этиологию имеют многие злокачественные новообразования (папилломавирус, герпесвирусы, вирусы гепатитов В и С, лимфотропные вирусы LVI, II и др.), миокардиты (кардиотропные энтеровирусы, вирусы Коксаки), язвенная болезнь (H. pylori) и другие заболевания.

Инфекционные болезни не прощают бездеятельности или ослабления внимания, они мстят активизацией, ростом заболеваемости и смертности. Примерами служат недавние эпидемии дифтерии и полиомиелита, справиться с которыми стало возможно благодаря огромному напряжению сил и средств, восстановлению утраченного коллективного иммунитета и организации строгого эпидемиологического контроля.

Глобальный вызов инфекционных болезней человечеству порождает и глобальный ответ. За последние годы путем совместных усилий удалось существенно снизить распространенность целого ряда инфекционных болезней. В глобальном масштабе ликвидирована натуральная оспа. По мнению экспертов ВОЗ, на сегодняшний день существуют все предпосылки (теоретические, организационные, экономические и технологические) для прекращения циркуляции вирусов полиомиелита и кори, что и заложено в качестве долгосрочной цели вакцинопрофилактики первых десятилетий XXI века. Решение этой задачи позволит отменить вакцинацию против инфекций, вызываемых указанными возбудителями. XXI век, по определению ВОЗ, назван веком борьбы и ликвидации некоторых инфекционных заболеваний. Есть все основания, что в первой половине XXI века исчезнут такие болезни, как корь, полиомиелит, столбняк новорожденных, врожденная краснуха.

Что означает ликвидация инфекционной болезни?

Элиминация – ликвидация заболеваемости при сохранении циркуляции возбудителя, обеспечение перерыва передачи возбудителя и поддержание отсутствия случаев за счет непрерывного проведения профилактических мер, препятствующих завозу возбудителя и возобновлению передачи.

Эрадикация – полное прекращение циркуляции возбудителя, уничтожение его как биологического вида.

Борьба (контроль) – снижение заболеваемости и ущерба путем проведения постоянных мероприятий для поддержания максимально достижимого уровня заболеваемости.

Примеры. Ликвидация столбняка новорожденных на фоне четкого проведения иммунизации беременных; поддержание отсутствия местных случаев малярии, полиомиелита на ранее эндемичных территориях.

Громашевский Лев Васильевич писал: «Ликвидация (искоренение, эрадикация) инфекционной болезни предполагает «полное уничтожение данной заразной болезни в пределах страны (государства), ряда стран или всего земного шара, сопровождающееся полным уничтожением или исчезновением в пределах соответствующей территории возбудителей данной болезни, что исключает всякую возможность возникновения ликвидируемой инфекции в любой форме среди населения данной территории без заноса возбудителя извне».

Ликвидация болезни (эрадикация, искоренение) – достигнутое отсутствие возбудителя, заражений и заболеваний во всем мире, что позволяет прекратить проведение профилактических мероприятий. Пример – вирус оспы.

Индикаторы возможности ликвидации заболевания (Dowdle W.R., 1998)

- Наличие эффективных и доступных способов прерывания трансмиссии патогена.
- Наличие доступных средств диагностики с достаточной чувствительностью и специфичностью.
- Строго антропонозный характер инфекции, отсутствие резервуара инфекции среди животных и в окружающей среде.

Индикаторы возможности ликвидации инфекционной болезни (антропоноза)

- Наличие иммуногенной вакцины.
- Доступность вакцины.
- Достаточный охват населения вакцинацией (95%).
- Оптимальный календарь прививок.
- Адекватность вакцины циркулирующим генотипам возбудителя.
- Ограниченное число генетических линий (антигенных вариантов) возбудителя.
- Достоверная специфическая и дифференциальная диагностика (полнота выявления источников инфекции).

• Объединение усилий международного сообщества.

Этапы ликвидации инфекций антропонозов

- Стабилизация заболеваемости.
- Снижение заболеваемости.
- Снижение заболеваемости до спорадического уровня.
- Ликвидация заболеваемости.
- Ликвидация инфекции (полное прекращение циркуляции возбудителя на территории).

Этапы ликвидации зоонозов

- Стабилизация заболеваемости.
- Снижение заболеваемости.
- Снижение заболеваемости до спорадического уровня.
- Ликвидация заболеваемости среди людей.
- Ликвидация инфекции (прекращение циркуляции возбудителя среди людей и животных).

В настоящее время ВОЗ осуществляет две программы ликвидации болезней – дракункулеза и полиомиелита.

Дракункулез был выбран на гребне эйфории после ликвидации натуральной оспы и благодаря энтузиазму Др. Д. Хопкинса, хотя заболевание представляло проблему здравоохранения лишь в весьма ограниченном числе стран; на 1989 год было 20 эндемичных стран в Африке и Юго-восточной Азии, а общее число случаев было около миллиона. При выборе болезни ведущими критериями было наличие довольно простых подходов по борьбе с этим паразитозом, легкая выявляемость случаев заболевания, распространение дракункулеза лишь среди людей (у животных дракункулез иногда регистрируется, но это уже другой вид паразита) и экономическая эффективность этой программы. В 2012 году дракункулез регистрировался лишь в четырех странах (Южном Судане, Чаде, Эфиопии и Нигере) с общим числом выявлен-

ных случаев 542. В то же время нельзя игнорировать тот факт, что в 1998 году, уже на пике реализации программы, паразитоз регистрировался в пяти странах – Судане, Буркино-Фасо, Гане, Нигерии и Нигере, то есть в ряде других стран. Иными словами дракункулез в Чаде и Эфиопии либо появился вновь, либо, что скорее всего, из-за несовершенного эпиднадзора его выявляемость и регистрация были не на высоте. Тем не менее можно полагать, что ликвидация дракункулеза будет достигнута, хотя и несколько позднее намеченного срока (2015 год).

В 2017 году случаи заболевания регистрировались лишь в Чаде, Эфиопии и Южном Судане (25 случаев среди людей). Большинство случаев заболевания (97%) происходит в ставшем недавно независимым Южном Судане. Чад – единственная страна, которая сообщила о трех случаях заболевания человека в 2018 году, а также 409 случаев у собак.

Для профилактики и лечения этой болезни не существует ни вакцин, ни лекарств. Однако профилактика возможна, и именно благодаря профилактическим стратегиям эта болезнь находится на грани ликвидации. Вот некоторые из этих стратегий:

- усиление эпиднадзора для выявления любого случая заболевания в течение 24 часов после высвобождения червя;
- профилактика передачи инфекции от каждого червя с помощью обработки и очищения поврежденного участка кожи и регулярного наложения повязок до тех пор, пока червь полностью не высвободится из организма человека;
- предотвращение загрязнения питьевой воды, основанное на рекомендациях пациентам не заходить в воду;
- обеспечение более широкого доступа к запасам безопасной питьевой воды для предотвращения инфицирования;
- фильтрация воды из открытых водоемов до ее питья;
- борьба с переносчиками инфекции путем использования ларвицида темефоса;
- содействие санитарному просвещению и изменению поведения.

В 1988 году на 41-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения была принята резолюция об искоренении (ликвидации) полиомиелита в мире. Это положило начало Глобальной инициативе по ликвидации полиомиелита. Под искоренением полиомиелита подразумевают не только прекращение случаев заболевания во всем мире, но и прекращение существования полиовируса в природе. Основаниями для этого решения стала совокупность факторов: вирус полиомиелита не имеет резервуаров среди других позвоночных и не воспроизводится в окружающей среде; имеются эффективные и доступные вакцины для прерывания трансмиссии вируса; существуют диагностические системы для выявления и характеристики вируса.

Стратегический план ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013–2018 гг. является комплексной долгосрочной стратегией, в которой рассматриваются необходимые предпосылки избавления человечества от полиомиелита к 2018 году. Этот план был разработан Глобальной инициативой по ликвидации полиомиелита (ГИЛП) в консультации с национальными органами здравоохранения, глобальными инициативами в области здравоохранения, научными экспертами, донорами и другими заинтересованными сторонами в соответствии с указанием Всемирной ассамблеи здравоохранения.

В Стратегическом плане ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013–2018 гг. рассматриваются вопросы ликвидации всех случаев заболевания полиомиелитом, вызванных диким полиовирусом или циркулирующим полиовирусом вакцинного происхождения, и планируется использовать основную часть противоплиомиелитных усилий для оказания других медицинских услуг для наиболее уязвимых детей всего мира.

В плане поставлены 4 задачи: выявление и прекращение передачи всех полиовирусов;

укрепление систем иммунизации и изъятие оральных полиовакцин; сдерживание полиовируса и сертификация прекращения его передачи; планирование использования наследия программы борьбы против полиомиелита.

Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита (ГИЛП) финансируется большой группой государственных и частных доноров, которые помогают покрывать расходы инициативы на деятельность по ликвидации полиомиелита. Потребности на 2013–2018 гг. составят, по прогнозам, примерно 5,5 млрд долларов США.

ВОЗ рекомендовала основные стратегии ликвидации полиомиелита: достижение и поддержание высокого (не менее 95%) уровня охвата профилактическими прививками против полиомиелита детей первого года жизни; проведение кампаний массовых прививок «Национальных дней иммунизации» (НДИ) в эндемичных или недавно эндемичных странах; организация «подчищающей» иммунизации на территориях высокого риска; эпидемиологический надзор за случаями острых вялых параличей (ОВП) у детей до 15 лет с обязательным вирусологическим обследованием этих случаев (выявление не менее 1 случая ОВП на 100 тыс детей).

Сертификация (подтверждение) ликвидации полиомиелита проводится на региональной основе. Каждый из 6-ти регионов ВОЗ может быть сертифицирован как «свободный от полиомиелита» только тогда, когда все страны этого региона доказывают отсутствие передачи дикого полиовируса в течение не менее 3-х лет подряд.

Кроме того, на всех объектах (производственных, научных, учебных), которые работают с полиовирусом или хранят его, должны быть реализованы меры по обеспечению безопасных условий работы и хранения вируса. В настоящее время 4 региона ВОЗ сертифицированы как «свободные от полиомиелита»: Американский (1994 г.), Западно-Тихоокеанский (2000 г.), Европейский (2002 г.), регион Юго-Восточной Азии (2014 г.).

С 1988 года число случаев заболевания полиомиелитом, вызванным диким полиовирусом, уменьшилось более чем на 99%: с 350 000 случаев до 37 случаев в 2016 году. В мире остаются три эндемичных по полиомиелиту страны, в которых циркуляция дикого полиовируса никогда не прерывалась: Афганистан, Пакистан и Нигерия (в 1988 г. – 125 стран). В 2017 году Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита (ГИЛП) достигла значительного прогресса: по данным ВОЗ, в 2017 году число зарегистрированных случаев полиомиелита, вызванных диким полиовирусом (ДПВ), в мире продолжало снижаться по сравнению с предыдущими годами и составило 22 случая. В 2018 году (по состоянию на 01.05.2018 г.) в мире зарегистрировано 8 случаев. В настоящее время в мире циркулирует только ДПВ типа 1, зона его циркуляции ограничена 2-мя эндемичными странами (Афганистан, Пакистан).

Передача дикого вируса полиомиелита типа 2 успешно прекращена с 1999 года. Это позволило ВОЗ в 2016 году отказаться от применения во всем мире трехвалентной ОПВ и перейти на использование двухвалентной ОПВ, содержащей вирусы полиомиелита типа 1 и 3.

На современном этапе выполнения Глобальной программы искоренения полиомиелита выявление дикого или вакцинородственного полиовируса из любых материалов (случай ОВП, сточные воды, здоровые лица) рассматривается как ситуация, требующая экстренной оценки риска передачи вируса и принятия ответных действий в соответствии с национальными документами и рекомендациями ВОЗ. На основании проведенной оценки ситуацию оценивают как «событие» или «вспышку» и в соответствии с этим планируют противоэпидемические мероприятия: необходимость проведения догоняющей вакцинации, «подчистки», количество раундов, выбор вакцины, контингенты и проч. В случае выявления полиовирусов типа 1 и 3 (диких или вакцинородственных) ответные меры осуществляются с использованием бивалентной ОПВ (типы 1 и 3). Для реализации ответных мер, направленных на прекращение циркуляции полиовируса типа 2, используют моновалентную ОПВ типа 2 (МОПВ2).

Окончательное решение об использовании мОПВ2 принимает Генеральный секретарь ВОЗ.

В настоящее время ВОЗ осуществляет **программу элиминации кори и краснухи** с перспективой достигнуть элиминации кори и краснухи по крайней мере на конец 2020 года в пяти регионах ВОЗ, а в Американском регионе уже достигнута цель ликвидации кори. Вероятно, выбор этих инфекций обоснованный. По-видимому, можно добавить к ним и паротит, может быть, гепатит В. Специальная международная рабочая группа по ликвидации болезней рассмотрела 80 потенциальных болезней-кандидатов для ликвидации и пока в принципе остановилась на выше упомянутых инфекциях.

Благодаря масштабной кампании по вакцинации, прошедшей в 2000–2015 гг., удалось предотвратить около 20,3 млн летальных исходов среди детей. Однако до сих пор во многих странах дети не получают необходимые прививки. В 2015 году около 20 млн детей не были привиты против кори, в результате 134 тыс. умерли. На Демократическую Республику Конго, Эфиопию, Индию, Индонезию, Нигерию и Пакистан приходится почти половина всех непривитых детей и 75% случаев смерти от кори.

В странах европейского региона с начала 2017 года наблюдается эпидемический подъем заболеваемости корью. Общее число пострадавших составляет более 14000 человек. Случаи заболеваний зарегистрированы в 14 странах: Австрия, Румыния, Болгария, Бельгия, Чехия, Венгрия, Франция, Германия, Швеция, Италия, Португалия, Исландия, Испания, Швейцария. Наибольшее число случаев зарегистрировано в Румынии и Италии. В некоторых случаях зарегистрированы летальные исходы. Также отмечены случаи заражения медицинского персонала. Во Франции с ноября 2017 года – 1077 случаев (79% охват). В Украине 8434 человека заболели корью в течение 1–12 недель 2018 года: 2956 взрослых и 5478 детей, 7 человек умерли от осложнений от кори: 5 детей и 2 взрослых.

В 1998 году начал реализовываться новый этап работы на международном уровне – инициатива «Обратить вспять малярию», а с 2005 года – новая **Глобальная программа ликвидации малярии**, поставившая задачи перед странами Европейского континента устранить тропическую малярию к 2010 году, а трехдневную – к 2015 году.

Борьба с малярией заявлена в числе целей, провозглашенных Декларацией тысячелетия в области развития (цель шестая: борьба с ВИЧ/СПИД, малярией и другими заболеваниями); в 2007 году Всемирной ассамблеей здравоохранения учрежден Всемирный День борьбы с малярией. Оценочная стоимость мероприятий по борьбе с малярией, включая финансирование исследований болезни, составляет около 3 млрд долларов в год.

Основная концепция ВОЗ по борьбе с малярией изложена в «Глобальной технической стратегии борьбы с малярией на 2016–2030 гг.», направленной на значительное уменьшение глобального бремени малярии в ближайшие 15 лет. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 3,2 миллиарда человек (около половины населения в мире) продолжают подвергаться риску заболевания малярией. На страны Африки, расположенные к югу от Сахары, приходится около 88% случаев заболевания малярией и 90% случаев смерти от малярии. Основными факторами, способствующими распространению малярии в мире, являются: интенсивная миграция населения (туристы, сезонные рабочие, коммерсанты), устойчивость малярийных комаров к инсектицидам и малярийных плазмодиев к лекарственным препаратам.

Всемирная организация здравоохранения заявила в 2016 году о прекращении распространения малярии на территории Европейского региона ВОЗ (помимо европейских стран включает все государства бывшего СССР, а также Турцию и Израиль).

По данным ВОЗ, число случаев местной передачи опасной инфекции на всей территории региона снизилось с 90,7 тыс. в 1995 году до нуля в 2015. Последние случаи заражения малярией регистрировались в Таджикистане в 2014 году.

Таким образом, Европейский регион стал первой территорией, полностью свободной от малярии. «Это большое достижение в истории европейского здравоохранения и глобальных усилий по борьбе с малярией», – заявила директор Европейского регионального бюро ВОЗ Жужанна Якоб. По ее словам, ключевыми факторами в борьбе с заболеванием являются политическая воля, эффективная система эпидемиологического надзора, контроль численности комаров и международное сотрудничество.

В 2015 году в мире было зарегистрировано 214 млн случаев малярии, в том числе 438 тысяч с летальным исходом. Подавляющее большинство из них приходится на страны Африки южнее Сахары.

К середине XX века малярия была эндемичным заболеванием в большинстве стран юга Европы. Наиболее неблагоприятной была ситуация в Италии, Греции, Португалии и на Балканах. Однако успешная реализация Глобальной программы по искоренению малярии ВОЗ привела к тому, что уже в 1975 году Европейский регион был впервые объявлен свободным от инфекции. Это достижение не удалось сохранить из-за роста нестабильности и ухудшения социально-экономической ситуации в ряде стран региона (распад СССР, ряд региональных конфликтов, нарастающий поток мигрантов из стран Африки и Ближнего Востока). В конце 80–90-х гг. передача инфекции возобновилась на территории азиатских республик СССР и в Закавказье, а также в отдельных районах Российской Федерации и Турции.

Расширенная программа иммунизации, основные этапы и результаты

Успешная реализация программы ВОЗ по ликвидации оспы в мире резко повысила престиж программ вакцинации. Еще в ходе завершения этой программы, в 1974 году, был принят документ, направленный на борьбу с ведущими инфекционными болезнями – РПИ. Выполняя ее, все страны мира добились впечатляющих успехов в предупреждении шести основных инфекционных болезней: дифтерии, столбняка, туберкулеза, полиомиелита, коклюша и кори. По расчетам ВОЗ (1985), до принятия РПИ в развивающихся странах из 90 млн ежегодно рождавшихся детей до 5 млн погибали от кори, дифтерии и столбняка, туберкулеза и полиомиелита. Кроме того, столько же детей ежегодно становились инвалидами из-за различных осложнений этих инфекций.

При отсутствии вакцинации в рамках РПИ корью болели практически все дети в возрасте до 3 лет; ежегодно из них погибали приблизительно 2,5 млн в возрасте до 2 лет. От столбняка новорожденных, представляющего острую проблему для здравоохранения развивающихся стран, погибали ежегодно более 1 млн детей. Число летальных исходов при коклюше варьировало от 0,5 до 1 млн. Среди детей в возрасте до 5 лет от дифтерии и туберкулеза ежегодно погибали 50–60 и 30 тыс. соответственно. В настоящее время этими прививками охвачено более 80% детского населения на Земле – более 130 млн детей ежегодно.

Активная реализация РПИ началась в 1977 году после формулирования долгосрочных программ, заключающихся в снижении заболеваемости и смертности от кори, дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и туберкулеза путем обеспечения необходимых условий для иммунизации каждого ребенка на земном шаре к 1990 году.

Одновременно были определены в большей степени апробированные подходы к реализации этих целей:

- оказание помощи государствам-членам ВОЗ в разработке национальных программ иммунизации;
- подготовка национальных кадров всех уровней;
- разработка и создание системы хранения и транспортировки вакцин;
- проведение постоянной оценки реализации национальных программ иммунизации и оказание поддержки научным исследованиям, приоритетным в плане повышения эффективности специфической профилактики инфекционных болезней.

Для выполнения РПИ созданы службы иммунизации во многих развивающихся странах и глобальная автоматизированная информационная система эпидемиологического надзора.

Общая формула РПИ на протяжении 20 с лишним лет остается неизменной: массовая иммунизация детей для существенного снижения инфекционной заболеваемости и детской смертности, увеличения ожидаемой продолжительности жизни, обеспечения активного долголетия, глобальной ликвидации некоторых антропонозов. Особое внимание уделено мероприятиям по борьбе с полиомиелитом, корью и столбняком новорожденных. Однако по мере накопления опыта и развития научно-производственной базы тактические цели программы в разные периоды времени корректировались. В реализации программы участвуют практически все страны-члены ВОЗ.

Сегодня представляется возможным рассматривать 3 этапа реализации РПИ.

- Первый этап (РПИ-1). Начало РПИ датируют с мая 1974 года, после принятия ВОЗ резолюции, рекомендующей иммунизировать к 1990 году не менее 80% детей против шести инфекций (кори, полиомиелита, коклюша, дифтерии, туберкулеза, столбняка).
- Второй этап РПИ (РПИ-2) начался после 1990 года. Перечень инфекций, определенный РПИ-1, дополнен ВГВ. Учитывая опыт 1974–1990 гг., признано целесообразным вакцинировать к 2000 году до 90% детей (впоследствии этот показатель увеличили до 95%). Основываясь на резолюции ВОЗ от мая 1988 года, РПИ ориентирована на ликвидацию паралитического полиомиелита на Земле к 2000 году и искоренение столбняка новорожденных. Также предусмотрено существенное снижение заболеваемости корью (следует отметить, что в рамках РПИ-1 эффект борьбы с корью оказался недостаточным). На фоне охвата прививками 80% детей зарегистрированы 29 млн больных корью и 1 млн летальных исходов.
- Третий этап (РПИ-3). В ходе подготовки РПИ-3 эксперты ВОЗ пришли к выводу, что существуют все основания (теоретические, организационные, экономические и технологические) определить долгосрочную цель вакцинопрофилактики на первые десятилетия XXI века – прекращение циркуляции вирусов полиомиелита и кори. Решение этой задачи позволит, по мнению экспертов, отменить вакцинацию против вызываемых указанными вирусами инфекций (освобождение от вакцинозависимости).

С 1994 года РПИ стала составной частью глобальной **Программы вакцин и иммунизации**, провозгласившей: «Мир, в котором все люди из групп риска защищены против инфекций, предупреждаемых вакцинами».

В мае 2012 года на очередном заседании Всемирной ассамблеи здравоохранения была принята **«Концепция десятилетия вакцин»**, определяющая основные направления в развитии вакцинологии на ближайшие 10 лет (2011–2020 гг.). Необходимость введения концепции была обусловлена рядом трудностей, регулярно возникающих на отдельных территориях в ходе реализации вакцинальных программ (недоступность вакцинации для отдельных социальных слоев населения, нерегулярность поставок вакцин, недостаточный уровень финансирования).

В основу концепции были положены шесть стратегических целей:

- Приверженность к вакцинопрофилактике как развитых, так и развивающихся стран мира.
- Осознание обществом ценности вакцинопрофилактики, являющейся не только его неотъемлемым правом, но и обязанностью.
- Доступность вакцинальных программ для населения вне зависимости от социального положения и экономического статуса.
- Внедрение программ иммунизации в систему здравоохранения.
- Обеспечение бесперебойного финансирования программ иммунизации.
- Научное сопровождение вакцинальных программ.

С 2002 года Российская Федерация в составе Европейского региона сертифицирована Всемирной организацией здравоохранения как территория, свободная от полиомиелита. В постсертификационный период работа по профилактике полиомиелита в Российской Федерации осуществлялась в рамках реализации «Национального плана действий по поддержанию свободного от полиомиелита статуса Российской Федерации» согласно нормативным и методическим документам, а также с использованием рекомендаций Европейской Комиссии по сертификации, методических документов ВОЗ. В стране создана и эффективно работает система реализации мероприятий по профилактике полиомиелита.

Основная задача профилактики полиомиелита в постсертификационный период – это поддержание свободного от полиомиелита статуса Российской Федерации.

Основываясь на рекомендациях ВОЗ в России реализуется программа «Профилактика кори и краснухи в период верификации их элиминации, которая прошла уже два этапа: (2013–2015гг.)» (Постановление Главного гос. санитарного врача от 17.04.2013 № 17). Основные принципы реализации программы:

- высокий охват населения прививками против кори и краснухи;
- своевременное выявление, учет и обязательное лабораторное подтверждение всех случаев кори и краснухи;
- молекулярно-генетическое типирование штаммов вирусов кори и краснухи, циркулирующих среди населения с целью подтверждения элиминации инфекций на территории Российской Федерации.

Программа «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации (2016–2020гг.)», основная задача – достижение достоверно высокого уровня охвата населения прививками живой коревой и краснушной вакцинами не менее 95%.

В настоящее время в России разработана и реализуется на практике национальная стратегия предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу.

Контрольные вопросы

1. Перечислите общие задачи эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней.
2. Назовите принципы построения профилактических программ.
3. Укажите основные этапы программной деятельности.
4. Перечислите компоненты профилактической целевой программы.
5. Какие этапы включает в себя разработка проекта и утверждение целевой программы?
6. Какие разделы включает в себя концепция целевой программы?
7. Чем определяется успех любой профилактической программы?
8. Дайте обоснование приоритетных проблем профилактики заболеваемости населения инфекционными болезнями.
9. Что означает ликвидация инфекционной болезни?
10. Укажите индикаторы возможности ликвидации заболевания.
11. Перечислите этапы ликвидации инфекций антропонозного характера.
12. Перечислите этапы ликвидации зоонозов.
13. Перечислите глобальные программы в области инфекционных болезней.
14. Укажите основные стратегии ликвидации полиомиелита.
15. Перечислите основные задачи, изложенные в Стратегическом плане ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013–2018 гг.
16. Перечислите основные принципы реализации программы ликвидации кори и краснухи.

17. Перечислите основные этапы и результаты Расширенной программы иммунизации.
18. Какие задачи поставлены перед «Концепцией десятилетия вакцин»?
19. Перечислите программы по инфекционным болезням, реализуемые в России.

Литература

1. Брико Н.И., Зуева Л.П., Покровский В.И., Сергиев В.Н., Шкарин В.В. Эпидемиология. Учебник в 2-х томах. М.: Медицинское информационное агентство, 2013.
2. Брико Н.И., Фельдблюм И.В. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. № 2 (93). Т. 16. 2017. С. 4–10.
3. Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Михеева И.В., Субботина К.А., Полушкина А.В. Вакцинопрофилактика. Учебное пособие с симуляционным курсом. М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 141.
4. Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Хаитов Р.М. Вакцины и вакцинация: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. с. 872.
5. Феннер Ф. У нас еще нет средств для ликвидации других болезней. Всемирный форум здравоохранения. 1981; (3): 28–9.
6. Хендерсон Д.А. Я не могу назвать болезни, которые можно было бы ликвидировать в ближайшее десятилетие. Всемирный форум здравоохранения. 1981; (3): 29–31.
7. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host // Clin Infect Dis. 2013. Vol. 58, № 3. 44–100 с.
8. Despite progress, measles kills 400 children a day: WHO- Reuters, 2016.
9. Accelerating Work to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. A Roadmap of Implementation. Executive Summary. World Health Organization; 2012. 17 с.
10. Fenner F., Henderson D.A., Arita I., Jezek Z., Ladnyi I.D. Smallpox and its Eradication. Geneva: World Health Organization; 1988: 366–88 с.
11. Health 21 – Health for All in 21-st Century. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 1999: V–VI.
12. Hinman A.R., Brandling-Bennett A.D., Bernier R.H., Kirby C.D., Eddins D.L. Current features of measles in the United States: feasibility of measles elimination. Epidemiol. Rev. 1980; 2: 153–70 с.
13. Polio. The Beginning of the End. Geneva: World Health Organization; 1998: 5–10.
14. Report on the International Conference on the Eradication of Infectious Diseases. Rev. Infect. Dis. 1982; 4: 912–84 с.
15. Stuart-Harris C. Prospects for the eradication of infectious diseases. Rev. Infect. Dis. 1984; 6 (3): 405–11 с.
16. Yekutieli P. Lessons from the big eradication campaigns. World Hlth Forum. 1981; (3): 465–81 с.

3.1.2. Основные профилактические программы в области неинфекционных болезней

На основе эпидемиологических исследований неинфекционных болезней с середины прошлого века стали формироваться преморбидная и первичная профилактика. Сегодня большинство развитых стран активно внедряют принципы здорового образа жизни исходя из результатов эпидемиологических исследований неинфекционных болезней. Это особенно позитивно сказалось на снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно концепции ВОЗ «Здоровье для всех» критериями и показателями качества жизни являются следующие:

- доля расходов ВВП на здравоохранение;
- уровень доступности медико-санитарной помощи;
- обеспечение населения безопасным водоснабжением;
- число лиц, иммунизированных против дифтерии, коклюша, столбняка, кори, полиомиелита, туберкулеза;
- уровень обслуживания и количество квалифицированного персонала в период беременности и при родах;
- состояние питания детей;
- уровень детской смертности и средней продолжительности жизни.

Эпидемиологические исследования имеют важное значение в установлении связей, которые имеют опосредованное этиологическое значение. К примеру, в результате сопоставлений данных медицинской статистики с социальными и природными условиями устанавливаются связи между социально-экономическим положением и заболеваемостью, между температурой воздуха и заболеваемостью. Подобные наблюдения имеют большое научное значение, поскольку они позволяют выдвинуть гипотезу об этиологии, которая определяет направления последующих научных исследований. Такие сопоставления имеют и непосредственное прикладное значение, поскольку способствуют разработке эффективных мероприятий по профилактике заболеваний еще до выяснения этиологии.

В 2010 году во всем мире было зафиксировано 52,8 млн смертей. В самом общем виде инфекционные заболевания, болезни беременных женщин и новорожденных детей, а также нехватка питания послужили причиной 24,9% смертельных случаев по всему миру в 2010 году, по сравнению с 34,1% (15,9 из 46,5 млн) смертельных случаев в 1990 году. В основном такое уменьшение было обусловлено снижением уровня смертности по причине диареи (с 2,5 до 1,4 млн случаев), инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей (с 3,4 до 2,8 млн случаев), заболеваний новорожденных (с 3,1 до 2,2 млн случаев), кори (с 0,63 до 0,13 млн случаев) и столбняка (с 0,27 до 0,06 млн случаев). Уровень смертности от ВИЧ/СПИДа увеличился с 0,30 млн случаев в 1990 году до 1,5 млн случаев в 2010 году, при этом максимальный показатель в 1,7 млн был достигнут в 2006 году. Было показано, что уровень смертности от малярии за период с 1990 по 2010 гг. также вырос на 19,9% и составил 1,17 млн случаев. Туберкулез в 2010 году унес жизни 1,2 млн человек. С 1990 по 2010 гг. уровень смертности от незаразных заболеваний возрос почти на 8 млн случаев, к 2010 году две трети всех смертей во всем мире (34,5 млн) произошло по этой причине. В 2010 году от рака умерли 8 млн человек, на 38% больше, чем двадцать лет назад, из них 1,5 млн (19%) умерли от рака трахеи, бронхов или легких. От ишемической болезни сердца и инсульта в 2010 году умерли в общей сложности 12,9 млн человек, то есть эти заболевания стали причиной одной из четырех смертей по всему миру, тогда как в 1990 году этот показатель составлял один из пяти смертельных случаев. Диабет в 2010 году унес жизни 1,3 млн человек, что в два раза превысило аналогичный показатель за 1990 год. Доля смертельных случаев, произошедших во всем мире по причине травм (5,1 млн), в 2010 году была чуть больше (9,6%), чем двадцать лет назад (8,8%). Это увеличение было обусловлено ростом на 46% глобального показателя смертельных случаев в результате дорожно-транспортных происшествий (1,3 млн в 2010 г.) и в результате падений.

В 2010 году основными причинами смерти во всем мире являлись ишемическая болезнь сердца, инсульт, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), инфекционные заболевания нижних дыхательных путей, рак легких и ВИЧ/СПИД. В 2010 году ишемическая болезнь сердца, инфекционные заболевания нижних дыхательных путей, инсульт, связанные с диареей заболевания, малярия и ВИЧ/СПИД являлись основными причинами

сокращения продолжительности жизни в результате преждевременной смерти. Таким образом, картина была схожа с той, что наблюдалась в 1990 году, за исключением случаев ВИЧ/СПИДа и осложнений при преждевременных родах. Число лет жизни, потерянных в результате инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей и диареи, по сравнению с 1990 годом, сократилось на 45–54%, а число лет жизни, потерянных в результате ишемической болезни сердца и инсульта, увеличилось на 17–28%. Между регионами наблюдались значительные различия по основным причинам смерти. В 2010 году инфекционные заболевания, болезни беременных женщин и новорожденных детей, а также нехватка питания по-прежнему являлись причиной 76% случаев преждевременной смерти в районах Африки к югу от Сахары. Наблюдался рост стандартизированных по возрасту показателей смертности от некоторых распространенных заболеваний (в частности, от ВИЧ/СПИДа, болезни Альцгеймера, сахарного диабета и хронической болезни почек), однако для большинства заболеваний, включая тяжелые сосудистые заболевания, ХОЗЛ, большинство форм рака, цирроз печени и заболевания беременности, уровень смертности за последние двадцать лет снизился. В отношении других причин смерти, прежде всего, малярии, рака предстательной железы и травм изменений практически не наблюдалось.

Таким образом, совокупность таких факторов, как рост численности населения, увеличение среднего возраста населения во всем мире и значительное снижение показателей смертности с учетом возраста, пола и конкретной причины приводит к тому, что основной причиной смертности в мире становятся не инфекционные заболевания, болезни беременных женщин и новорожденных детей и недостаток питания, а незаразные болезни. Тем не менее, инфекционные заболевания, болезни беременных женщин и новорожденных детей, а также нехватка питания по-прежнему остаются основными причинами сокращения продолжительности жизни в районах Африки к югу от Сахары. Несмотря на общий глобальный характер эпидемиологического перехода и изменения структуры смертности, наблюдаются выраженные различия между регионами по многим причинам смертности, таким как межличностное насилие, самоубийство, рак печени, диабет, цирроз, болезнь Шагаса, африканский трипаномоз, меланомы и другие. Неоднородность результатов для разных регионов свидетельствует о необходимости регулярного проведения серьезных эпидемиологических исследований с целью оценки причин смертности населения.

Распоряжением Правительства РФ № 2511-р от 24 декабря 2012 года утверждена «*Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации в 2013–2020 гг.*». В соответствии с данными, приведенными в Программе, с 1990 по 2011 годы в Российской Федерации число случаев заболеваний системы кровообращения возросло в 2 раза, случаев заболеваний злокачественными новообразованиями – на 60,0%. Число болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, приводящих к инвалидности, возросло в 2 раза. В структуре заболеваемости преобладают болезни органов дыхания (24,3%) и болезни системы кровообращения (14,2%).

К 2012 году ожидаемая продолжительность жизни увеличилась до 70,3 лет. Тем не менее, продолжительность жизни в России остается низкой – на 6,5 лет меньше, чем в «новых» странах ЕС (европейские страны, вошедшие в ЕС после мая 2004 года), и на 12,5 лет меньше, чем в «старых» странах ЕС (европейские страны, вошедшие в ЕС до мая 2004 года). Разница между ожидаемой продолжительностью жизни мужчин и женщин остается высокой и составляет около 12 лет (показатель ожидаемой продолжительности жизни при рождении в 2011 году составил 64,3 лет для мужчин и 76,1 для женщин). Ключевую роль в низкой ожидаемой продолжительности жизни играет высокая смертность людей трудоспособного возраста, главным образом, мужчин. По показателю смертности в этой возрастной

группе Российская Федерация опережает другие экономически развитые страны более чем в 2 раза.

В структуре смертности населения наибольшую долю составляют болезни системы кровообращения, на которые приходится более 56% всех случаев смерти, новообразования (15% и более) и внешние причины смерти – около 10%. Показатели материнской и младенческой смертности превышают аналогичные показатели в развитых странах в 1,5–2,0 раза. Снижение материнской, младенческой и детской смертности представляет большую сложность в силу наличия многочисленных факторов, в основном трудно управляемых, которые влияют на эти показатели. Показатель материнской смертности зависит от социально-экономического состояния страны, географических особенностей, развития медицинской помощи, культурного и образовательного уровня населения.

В России в 2011 году показатель **материнской смертности** составил 16,2 на 100 тыс. родившихся живыми. При таком уровне показателя ежегодно умирает 320–350 женщин трудоспособного возраста, что ложится тяжким бременем на семьи, снижает число детей, которые могли бы родиться в будущем, увеличивает недопроизведенный вклад в ВВП. По данным ВОЗ, среднеевропейский показатель материнской смертности в 2010 году составил 20 на 100 тыс. родившихся живыми и за период 2005–2010 гг. снизился всего на 9,1%. Наиболее низкая материнская смертность – в странах с развитой экономикой, высокой плотностью населения, развитой транспортной инфраструктурой. Например, в Германии в 2010 году показатель материнской смертности составил 7,0 на 100 тыс. родившихся живыми, во Франции – 8,0, в Великобритании – 12,0. В то же время в странах Восточной Европы показатель материнской смертности значительно выше. В частности, в Республике Молдова показатель материнской смертности в 2010 году составил 41,0 на 100 тыс. родившихся живыми, в Латвии – 34,0, в Украине – 32,0, в Румынии – 27,0, в Венгрии – 21,0.

В странах с большей площадью территории, при прочих равных условиях, он обычно выше, чем в небольших по протяженности странах – в США показатель материнской смертности 21,0 в 2010 году, в Канаде – 12.

Младенческая смертность имеет аналогичные закономерности – низкие показатели младенческой смертности характерны для стран с высоким уровнем жизни населения, небольшой площадью территории и высокой плотностью населения. Например, в Германии в 2010 году показатель младенческой смертности составил 3,5 на 1000 родившихся живыми, во Франции – 4,1, в Великобритании – 5,0, в Бельгии – 3,5, в Австрии – 3,9.

В странах с высоким уровнем жизни населения, но большой протяженностью территории, наличием регионов с низкой плотностью населения показатель младенческой смертности несколько выше. Например, в США показатель младенческой смертности в 2010 году составил 6,0 на 1000 родившихся живыми, в Канаде – 5,0, в Австралии – 5,0.

В то же время в некоторых странах Европы показатель младенческой смертности выше, чем в Российской Федерации. В частности, в Республике Молдова показатель младенческой смертности в 2010 году составил 11,8 на 1000 родившихся живыми, в Украине – 9,1, в Румынии – 9,8, в Черногории – 10,0, в Македонии – 7,7.

Низкие показатели материнской и младенческой смертности в определенной мере коррелируют с затратами на здравоохранение (в% от ВВП), которые составляют: в США – 15,2%, в Германии – 11,1%, во Франции – 10,1%. В России рост объема расходов на здравоохранение с 3,1 до 3,7% от ВВП сопровождался снижением показателей материнской и младенческой смертности.

На уровень младенческой смертности влияет целый ряд факторов, требующих междисциплинарного подхода. Прежде всего, это состояние материально-технической базы уч-

реждений родовспоможения и детства. До настоящего времени большинство регионов не полностью обеспечены койками реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, располагающих современным высокотехнологичным оборудованием. Не сформирована сеть перинатальных центров, в которых оказывается медицинская помощь наиболее тяжелому контингенту беременных, рожениц, родильниц и новорожденных детей. В развитых государствах перинатальные центры организуются из расчета 1 центр на 1 млн населения в странах с высокой плотностью населения, и на 500 тыс. населения в странах с низкой плотностью. При таком расчете количество перинатальных центров в России требует существенного увеличения.

Наличие высококвалифицированных специалистов в учреждениях родо-вспоможения и детства играет огромную роль в снижении показателя младенческой смертности. В России имеется огромный кадровый дефицит как неонатологов, так и медицинских сестер, что связано, в первую очередь, с низкой заработной платой. Как правило, в Российской Федерации на 1 медицинскую сестру отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных приходится от 4 до 10 критически больных новорожденных. В США и странах Европы на 1 медицинскую сестру приходится 1 крайне тяжелый больной новорожденный или 2 тяжело больных новорожденных, или 3 стабильных ребенка.

Большое влияние на качество оказания медицинской помощи новорожденным, родившимся с патологией, и результат их лечения оказывает уровень финансирования медицинских организаций. В Российской Федерации стоимость лечения одного ребенка в отделении реанимации составляет в сутки около 200–300 долларов США. В Великобритании стоимость лечения в сутки составляет 1600–2000 фунтов стерлингов. В США в зависимости от тяжести состояния новорожденного она колеблется в пределах от 2000 до 5000 долларов США, в странах Европы – от 1500 до 4000 евро в сутки. При этом значительная доля средств приходится на оплату труда медицинских работников.

Другие факторы также оказывают существенное влияние на уровень материнской и младенческой смертности – качество дорожного сообщения, достаточная доступность автомобильного и авиационного санитарного транспорта, здоровый образ жизни населения.

Снижение младенческой и детской смертности от травм, насильственных действий, пренебрежения родителями из социально неблагополучных семей здоровьем и благополучием своих детей является зоной ответственности не только и не столько медицинских работников, сколько органов социальной защиты населения, МВД России, МЧС России и др.

Таким образом, улучшая доступность, качество и организацию медицинской помощи матерям и детям, снижая число аборт, возможно снизить материнскую и младенческую смертность к 2020 году до уровня 6,5–6,0%, материнскую – до уровня 15,5–15,0% на 100 тыс. родившихся живыми. Снижение младенческой смертности до уровня 3–4%, а материнской – до 5–8% возможно только при развитии экономики, транспортной инфраструктуры, ответственного отношения населения к своему здоровью, сопоставимых с уровнем наиболее развитых стран Западной Европы.

Снижение показателя младенческой смертности с 8,5% (с учетом новых критериев регистрации) до 6,4% скажется на сохранении не менее 4 тысяч детских жизней ежегодно. Поскольку каждый случай смерти ребенка обуславливает недопроизведенный вклад в ВВП в 6 млн рублей, суммарный показатель потерь ВВП при сохранении показателя на текущем уровне составит 24 млрд рублей. Даже если учесть возможную выплату пенсий по инвалидности максимум 5% спасенных детей, то эта сумма составит 100 млн рублей, а общий прирост ВВП за счет спасенных жизней составит 23,9 млрд рублей. Но эти расчеты, конечно, не могут учесть всю пользу от реализации программы – улучшение качества помощи приведет

к снижению смертности детей до 5 лет и до 17 лет, что в еще большей степени повысит ожидаемый прирост вклада в ВВП, повышению удовлетворенности населения системой здравоохранения в стране, что опосредованно может способствовать повышению рождаемости.

Для снижения смертности детей всех возрастных групп чрезвычайно важна отлаженная система раннего выявления и коррекции нарушений развития ребенка.

Наиболее эффективным инструментом профилактики **врожденных и наследственных болезней** является комплексная пренатальная (дородовая) диагностика, включающая ультразвуковую и биохимический скрининг на сывороточные маркеры матери, программу индивидуального риска, инвазивные методы диагностики (молекулярно-генетические, цитогенетические исследования, секвенирование). Эффективность пренатальной диагностики может быть достигнута только массовым обследованием беременных женщин в установленные сроки, на реализацию чего и направлен данный раздел Программы. На обеспечение эффективной коррекции выявленных при пренатальной диагностике нарушений направлено развитие неонатальной хирургии, а ранняя коррекция выявленных при неонатальном скрининге изменений метаболизма позволит в будущем создать больному ребенку возможности и условия для нормального развития, получения образования, профессиональной подготовки, последующего трудоустройства и полноценной жизни. Дальнейшее развитие пренатальной диагностики позволит на 50% снизить число детей, рождающихся с врожденными аномалиями развития, и на 50–70% снизить смертность детей от тяжелых пороков развития.

Вместе с тем не теряет своей актуальности раннее выявление наследственных и врожденных заболеваний сразу после рождения ребенка. При этом развитие неонатального скрининга напрямую зависит от социально-экономического развития страны. Если в Российской Федерации в настоящее время в массовом порядке (охват не менее 95% новорожденных) скринируется только 5 заболеваний, то в ряде развитых стран Европы и отдельных штатах США обследование новорожденных проводится на 35–40 наследственных и врожденных заболеваний. Несомненно, что дальнейшее развитие данного направления как с позиций совершенствования материально-технической базы учреждений, участвующих в проведении неонатального скрининга, так и внедрения современных организационных технологий приведет к положительной динамике демографических показателей и показателей состояния здоровья и смертности населения.

Актуальной остается проблема **профилактики вертикальной передачи ВИЧ** от матери к ребенку. Несмотря на высокие цифры проведения химиопрофилактики ВИЧ-инфицированным беременным, передача инфекции при перинатальных контактах остается высокой, в целом по стране на уровне около 6%, что, вероятно, свидетельствует о недостаточно высокой эффективности химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ от матери ребенку и диктует необходимость совершенствования системы оказания данного вида помощи и его мониторинга.

Несмотря на устойчивую тенденцию снижения смертности от болезней системы кровообращения (в 2006 г. – 927 случаев на 100 тыс. населения, 2009 г. – 801 случай, в 2011 – 753 случая), они являются основной причиной смерти не только среди неинфекционных заболеваний, но и в общей структуре смертности (56,7%), что существенно превышает данный показатель не только в США (34%), но и в большинстве европейских стран, в том числе странах бывшего социалистического лагеря, за исключением Болгарии и Румынии. В России болезни системы кровообращения являются причиной 64,8% смертей у женщин и 49,0% у мужчин.

Среди всех **болезней системы кровообращения** основными причинами смерти населения являются ишемическая болезнь сердца, в том числе осложненная хронической сер-

дечной недостаточностью, а также цереброваскулярные болезни. Среди болезней системы кровообращения доля умерших от ишемической болезни сердца составляет 51,5%, а доля умерших от цереброваскулярных болезней – 32,8%. В общей структуре смертности доля острой формы ишемической болезни сердца (инфаркта миокарда) составляет около 3%, доля острой формы цереброваскулярных заболеваний (острые нарушения мозгового кровообращения) около 18%. В структуре смертности от ишемической болезни сердца на долю смертей от инфаркта миокарда приходится только 11,6%. В США, где показатель смертности от инфаркта миокарда практически равен российскому (соответственно 48 и 45 на 100 тыс. населения) на долю смертей от инфаркта в структуре смертей от ишемической болезни сердца приходится 33,1%. Эта разница главным образом объясняется большим уровнем смертности в России от хронической формы ишемической болезни сердца при практически равной с США распространенности (на 100 тыс. взрослого населения в США – 7652, а в России – 6249). В России смертность от ишемической болезни сердца в основном обусловлена ее осложнением – хронической сердечной недостаточностью, при которой 5-летняя выживаемость составляет не более 50%. По данным клинико-эпидемиологических исследований численность больных с хронической сердечной недостаточностью в России составляет столько же, сколько и в США (около 8 млн человек), где общая численность населения превышает российскую более чем в 2 раза.

При наличии высокого значения показателя обеспеченности населения койками в Российской Федерации, имеет место очень высокий уровень **внегоспитальной смертности**, в основном обусловленной внезапной сердечной смертью и превышающей 80% (в США, Японии этот показатель составляет около 50–60%). В России внегоспитальная смертность от ишемической болезни сердца составляет 85,8%, а от цереброваскулярных заболеваний 72,9%. Одной из ведущих причин внегоспитальной смертности является внезапная сердечная смерть, особенно высокая в нашей стране среди мужчин. Частота внезапной сердечной смерти в Российской Федерации по данным клинико-эпидемиологических исследований составляет 156 случаев среди мужчин и 72 случая среди женщин на 100 тыс. населения в год. По данным клинико-эпидемиологического исследования в общей популяции Москвы, среди всех причин смерти, наступившей вне медицинских учреждений, доля внезапной сердечной смерти достигает 39,4% и соответствует 92,5 случаям на 100 тыс. жителей в год. В США и странах Европы ежегодный показатель ВСС составляет около 20 случаев на 1000 населения. Основными причинами внезапной сердечной смерти являются жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца, особенно после перенесенного инфаркта миокарда и при наличии хронической сердечной недостаточности.

На протяжении последних 7 лет в 3 раза снизилось признание **первичной инвалидизации** вследствие болезней системы кровообращения (с 984,2 тыс. человек в 2005 году до 315,1 тыс. человек в 2011 году). Признаны инвалидами вследствие болезней системы кровообращения 2,1 миллиона человек, из них в трудоспособном возрасте около 25%. В структуре первичной инвалидности по причинам болезней системы кровообращения на долю артериальной гипертензии приходится 9,3%, ишемической болезни сердца – 40,9% и цереброваскулярных болезней – 37,6%.

В общей структуре временной нетрудоспособности работающих на долю болезней системы кровообращения приходится около 10%. Средняя продолжительность одного случая составляет около 16 суток. В структуре причин временной утраты трудоспособности от болезней системы кровообращения лидирует артериальная гипертензия, число случаев которой составляет 53,7%, на долю ишемической болезни сердца приходится 18%, цереброваскулярных болезней – 12,2%.

Злокачественные новообразования занимают второе место среди всех причин смертности населения России и смертности от неинфекционных заболеваний. Их удельный вес в общей структуре смертности составляет 14,3%. Более 40% среди впервые регистрируемых больных со злокачественными новообразованиями выявляются в III–IV стадии заболевания. Это приводит к их значительной инвалидизации из-за меньшей эффективности лечения. Ежегодно в России более 200 тыс. больных впервые признаются инвалидами от онкологического заболевания (13,5% от общего числа инвалидов). В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России основными локализациями патологического процесса являются: кожа (14,0%), молочная железа (11,1%), легкое (11,0%), желудок (7,7%), ободочная кишка (6,4%), предстательная железа (5,1%), прямая кишка (5,0%), лимфатическая и кроветворная ткань (4,7%), тело матки (3,8%), почка (3,6%), шейка матки (2,8%).

Несмотря на увеличение с 2006 года ожидаемой продолжительности жизни населения в России на 2,43 года, в 2011 году она составила 70,3 года, что существенно меньше, чем в среднем по Европе (78 лет). При этом особенную актуальность имеет проблема сверхвысокой смертности среди лиц трудоспособного возраста. На лиц, не достигших возраста в 60 лет, в Российской Федерации приходится 39,7% всех смертей. Среди мужчин трудоспособного возраста большинство смертей (32,4%) обусловлено болезнями системы кровообращения, 29,5% – внешними причинами и 21,7% – злокачественными новообразованиями. Среди женщин трудоспособного возраста наибольшее количество смертей обусловлено злокачественными новообразованиями (38,6%), на втором месте по значимости находятся болезни системы кровообращения (27,9%), на третьем – смерть от внешних причин (19,6%). За счет смертности только от болезней системы кровообращения в нашей стране в трудоспособном возрасте каждый год теряется около 2 миллионов лет потенциальной активной жизни (потерянные годы потенциальной жизни – ПГПЖ), что приравнивается к полноценной жизни средней продолжительности 31 тыс. человек. Основная доля ПГПЖ (около 85%) приходится на мужчин.

Всемирной организацией здравоохранения определены 7 ведущих факторов риска, вносящих основной вклад в преждевременную смертность населения России, среди которых: повышенное артериальное давление (35,5%), гиперхолестеринемия (23%), курение (17,1%), нездоровое питание, недостаточное употребление фруктов и овощей (12,9%), ожирение (12,5%), злоупотребление алкоголем (11,9%), низкая физическая активность (9%).

Факторы риска могут накапливаться у индивидуумов и взаимодействовать друг с другом, создавая множественный эффект: наличие нескольких факторов риска у одного человека повышает риск его смерти от болезней системы кровообращения в 5–7 раз.

На опыте многих стран (Финляндия, США, Великобритания, Новая Зеландия и др.) доказано, что модификация образа жизни и снижение уровня факторов риска могут замедлить развитие болезней системы кровообращения как до, так и после появления клинических симптомов.

За счет изменения образа жизни и характера питания можно снизить риск смерти от ишемической болезни сердца как в популяции, так и среди больных с этим заболеванием. Так, прекращение курения снижает риск на 35% и 50% соответственно, повышение физической активности – на 25% и 20–30%, умеренное потребление алкоголя – на 25% и 15%, изменение хотя бы 2 факторов в питании – на 45% и 15–40%.

Другой систематический анализ показывает, что лечение больных ишемической болезнью сердца и другими болезнями системы кровообращения лекарственными препаратами

из группы антиагрегантов снижает риск развития осложнений у таких больных на 20–30%, бета-блокаторами – на 20–35%, ингибиторами АПФ – на 22–25%, статинами – на 25–42%.

Анализ причин существенного уменьшения смертности от болезней системы кровообращения во многих странах показал, что вклад оздоровления (изменения образа жизни) и снижения уровней факторов риска в уменьшение такой смертности составляет от 44% до 60%.

Факторный анализ причин, приводящих к высоким показателям заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности, показал, что влияние факторов группы А (табакокурение, чрезмерное употребление алкоголя, избыточный вес тела, несбалансированность питания, другие факторы (производство, природная среда, жилище, влияние инфекционных канцерогенных факторов и др.) составляет 65%, а факторы группы Б (несвоевременное выявление и лечение предраковых заболеваний, поздняя диагностика рака, отсутствие скрининга, отсутствие формирования и наблюдения за группами риска, нерегулярные профилактические осмотры населения, отсутствие диспансеризации групп риска, отсутствие онкологической настороженности врачей первичной сети, низкий уровень просветительской работы среди населения, недостаточная работа по мотивации населения для активного и сознательного участия в скрининговых мероприятиях, отсутствие единых программ скрининга на федеральном уровне) составляет 35%.

Вклад алкоголя в уровень смертности в России в последние десятилетия традиционно был аномально высок. Статистически значимые корреляции с динамикой индикаторов потребления алкоголя (смертность от алкогольных отравлений, заболеваемость алкогольными психозами) демонстрируют показатели смертности от внешних причин (убийства, самоубийства, несчастные случаи), от ишемической болезни сердца, алкогольной кардиомиопатии, геморрагического инсульта, алкогольной болезни печени, цирроза и фиброза печени, пневмонии и др.

Причина высокого вклада алкогольной смертности в общую в России заключается в «северной» модели потребления алкоголя, включающей потребление больших доз этанола в течение короткого периода времени преимущественно в виде крепких напитков. В то же время рост потребления алкоголя среди подростков и молодежи в постсоветский период происходил за счет потребления этой группой населения пива и слабоалкогольных коктейлей.

За последние годы показатели алкогольной смертности заметно снизились. Количество умерших от алкогольных отравлений сократилось с 37,9 тыс. человек в 2004 году до 14,4 тыс. человек в 2011 году. Однако проблема по-прежнему остается острой. По оценкам Минздрава, среднечеловеческое потребление алкоголя в 2011 году составило около 14,5 л этанола среди лиц старше 15 лет, что значительно выше, чем среднемировой уровень. При этом особенно высоки показатели потребления крепких алкогольных напитков (зарегистрированных и незарегистрированных) – около 8,9 л на человека.

По данным Федеральной службы Российской Федерации по контролю за оборотом наркотиков в Российской Федерации насчитывается около 5 млн человек, употребляющих наркотики с различной частотой и регулярностью. Употребление наркотических веществ является непосредственной причиной смерти порядка 100 тыс. человек ежегодно, при этом в абсолютном большинстве это молодые люди не старше 35 лет. В структуре зарегистрированных больных наркоманией подавляющее большинство составляют больные с опийной зависимостью (86,7%), второе ранговое место занимают больные с зависимостью от каннабиса (6,6%), третье – больные, употребляющие другие наркотики и сочетания различных наркотиков (5,4%). Удельный вес больных с синдромом зависимости от психостимуляторов составляет только 1,2%.

В течение последних пяти лет **экономический ущерб от болезней системы кровообращения** превышает 1 трлн рублей ежегодно. При этом большая часть экономического ущерба

ба от болезней системы кровообращения в России обусловлена не затратами в системе здравоохранения и системе социальной защиты (21%), а потерями в экономике вследствие увеличения ПГПЖ (потерянные годы потенциальной жизни) населения в трудоспособном возрасте (79%). Так, общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета 500 тыс. случаев в год) составляет 63,4 млрд рублей в год, а не прямые потери по причине инсульта, оцениваемые по потере ВВП из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения составляют 304 млрд рублей в год. По оценкам экспертов ВОЗ, при сохранении существующего уровня смертности от болезней системы кровообращения, потери государственной казны России составили в 2015 году более 5% от ВВП. В то же время снижение смертности взрослого населения страны от основных неинфекционных заболеваний, в первую очередь от болезней системы кровообращения, травм и несчастных случаев до уровня смертности среди населения стран ЕС-15 к 2025 году приведет к росту ВВП на 3,6–4,0%.

Затраты на медицинскую помощь человеку в течение жизни прямо ассоциированы не только с наличием неинфекционных заболеваний, но и с имеющимися у него факторами риска неинфекционных заболеваний. Только наличие основных поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний (курение, нерациональное питание, низкая физическая активность, ожирение) повышают в течение ближайших трех лет затраты на медицинскую помощь для лиц, имеющих комбинацию перечисленных поведенческих факторов риска, в сравнении с лицами без факторов риска до 8 раз. Затраты здравоохранения на курильщиков, несмотря на сокращенную продолжительность их жизни, превышают затраты на некурящих лиц примерно на 30%. Наличие биологических факторов риска неинфекционных заболеваний (артериальная гипертензия и повышенный уровень холестерина в крови) тоже увеличивают расходы системы здравоохранения, в сравнении с лицами без этих факторов риска в 2 раза.

Согласно рекомендациям ВОЗ существуют три основные стратегии снижения смертности неинфекционных заболеваний: популяционная стратегия профилактики, профилактическая стратегия выявления лиц высокого риска и коррекции у них факторов риска, а также вторичная профилактика (включает как лечебные мероприятия в период обострения заболевания, так лечебные меры по их предупреждению). Популяционная стратегия профилактики предполагает формирование здорового образа жизни населения посредством информирования о факторах риска неинфекционных заболеваний, мотивирования к ведению здорового образа жизни, а также обеспечения для этого условий. Реализация популяционной стратегии возможна только на основе межсекторального взаимодействия, предполагающего объединение усилий органов законодательной и исполнительной власти, различных ведомств, общественных структур, религиозных организаций. Стратегия выявления лиц с высоким риском и коррекции факторов риска неинфекционных заболеваний осуществляется главным образом на индивидуальном и групповом уровнях в рамках первичной медико-санитарной помощи, а также в рамках специализированной помощи и санаторно-курортного лечения. Для реализации этой стратегии требуется наличие инфраструктуры системы медицинской профилактики. Важнейшими инструментами стратегии высокого риска являются диспансеризация и профилактические осмотры населения. Стратегия вторичной профилактики реализуется в лечебно-профилактических учреждениях на индивидуальном уровне и предполагает медикаментозное, интервенционное и хирургическое лечение у лиц, имеющих доказанные неинфекционные заболевания в целях предупреждения развития у них осложнений.

Реализация профилактических мер требует немалых финансовых затрат. При этом необходимо учитывать, что инвестиции в здоровье населения не обязательно должны приводить

к прямой экономии денежных средств – инвестиционные программы должны быть экономически целесообразны с позиции оценки затрат на единицу получаемого эффекта, оцениваемому, как правило, с помощью показателя «сохраненный год жизни» (life years saved, LYS) или «сохраненный год качественной жизни» (quality adjusted life years, QALY). Большинство профилактических мероприятий отвечают этому критерию и демонстрируют существенно больший экономический эффект, по сравнению с такими затратными методами лечения болезни системы кровообращения, как высокотехнологические. При этом являющаяся важным компонентом мер профилактики эффективная система ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом и артериальной гипертензией, может увеличивать затраты системы здравоохранения. Причиной этого является то, что выявление лиц с высоким сердечно-сосудистым риском требует назначения медикаментозной терапии для лечения артериальной гипертензии и нормализации уровня холестерина в крови в целях профилактики ишемической болезни сердца, инсульта и других серьезных осложнений у существенно большего числа лиц. Для достижения экономической целесообразности первичной профилактики неинфекционных заболеваний необходимо тщательно планирование вмешательств с выбором целевых групп, определение затрат и интенсивности вмешательств. Таким образом, экономически целесообразная первичная профилактика – это не массовая недифференцированная стратегия, а тщательно планируемое вмешательство.

Среди существующих трех стратегий профилактики неинфекционных заболеваний (популяционной стратегии, стратегии выявления лиц с высоким риском неинфекционных заболеваний и стратегии вторичной профилактики) в экономическом отношении наиболее эффективна популяционная стратегия. В США в рамках популяционной стратегии экономические затраты на сохранение одной жизни в течение одного года посредством пропаганды здорового образа жизни через средства массовой информации составляют 60 долларов США, посредством применения ограничительных мер для потребления табака – от 230 до 2000 долларов США, а на снижение уровня холестерина в крови – 3200 долларов США. Затраты на сохранение одной жизни в течение одного года в рамках стратегии высокого риска посредством комплексной профилактики неинфекционных заболеваний составляют 5000 долларов США, а посредством применения статинов (лекарственные средства, снижающие уровень холестерина в крови) – 32600 долларов США. В рамках вторичной профилактики расходы на сохранение одной жизни в течение одного года посредством установки стентов в коронарные артерии составляют 27 тыс. долларов США, коронарного шунтирования – 29 тыс. долларов США, и имплантации кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной смерти – 41530 долларов США.

Наличие существенной разницы в затратах на реализацию различных профилактических мер в рамках трех стратегий профилактики не являются основанием для отказа какой-либо из них как по этическим, так и по экономическим причинам. Так, в Российской Федерации оценка экономической эффективности долгосрочной, тщательно организованной программой медицинской многофакторной профилактики болезни системы кровообращения в первичном звене здравоохранения (реализация стратегий высокого риска и вторичной профилактики) показала, что за 5 лет реализации программы первичной и вторичной профилактики LYS составили 52,5 года на 1000 человек, QALY – 50,9 лет на 1000 человек. Оценка этих показателей в отдаленный период продемонстрировала существенный кумулятивный эффект – за 10 лет LYS составили 147,4 лет на 1000 человек, QALY – 143,0 лет на 1000 человек, причем как за счет вторичной, так и первичной профилактики. Экономия за счет сохранения трудового потенциала составила на 1000 участников профилактической программы в течение 5 лет 10,3 млн рублей, в течение 10 лет – 35,4 млн рублей.

В соответствии с Рекомендациями ВОЗ и Московской декларацией Первой глобальной министерской конференции по здоровому образу жизни и неинфекционным заболеваниям (апрель 2011 года) профилактика и контроль неинфекционных заболеваний требуют регулирования и реализации широкого ряда многоуровневых и межсекторальных (межведомственных) мер, направленных на весь спектр детерминант неинфекционных заболеваний с целью создания необходимых условий для ведения здорового образа жизни. Это включает в себя не только продвижение здорового образа жизни, но и обеспечение условий для его реализации посредством соответствующего законодательного, политического и экономического обеспечения, а также создания системы медицинских мер профилактики и раннего выявления заболеваний на самой ранней стадии. В Московской декларации подчеркивается, что эффективная профилактика и контроль неинфекционных заболеваний требуют согласованных действий правительства на всех уровнях (национальном, субнациональном и местном) в целом ряде секторов, таких как система здравоохранения, образование, энергетика, сельское хозяйство, спорт, транспорт и градостроительство, экология, труд, промышленность и торговля, финансы и экономическое развитие.

К настоящему времени в Российской Федерации накоплен определенный опыт профилактики неинфекционных заболеваний и формирования здорового образа жизни населения. С 2003 по 2007 год в Российской Федерации осуществлялась реализация мероприятий Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», с 2008 по 2012 год – Федеральной целевой программы «Борьба с социально значимыми заболеваниями» (подпрограмма «Артериальная гипертензия»). В результате реализации подпрограммы «Артериальная гипертензия» в настоящее время доля больных, получающих антигипертензивную терапию в нашей стране приблизилась к 70%, а частота достижения целевых уровней артериального давления – 27%. Эффективность реализации подпрограммы требует постоянной материальной и организационной поддержки в первую очередь на уровне субъектов Российской Федерации, что далеко не всегда имело место. Более того, региональные программы «Артериальная гипертензия» были приняты не во всех субъектах Российской Федерации.

В рамках Национального приоритетного проекта «Здоровье», стартовавшего в Российской Федерации в 2006 году, начиная с 2009 года Минздрав России резко расширил сферу своей деятельности в области профилактики неинфекционных заболеваний. Помимо организации лечебно-диагностического процесса, то есть вторичной профилактики, Минздрав России активно приступил к реализации функции формирования здорового образа жизни у населения как важнейшей меры профилактики развития болезни у здоровых людей, уделяя особое внимание детям и молодым людям. Вполне очевидно, что эти меры не могут дать быстрого результата в плане снижения смертности, но как показывает опыт многих стран, это есть неперемное условие получения хотя и отсроченных, но значимых и стабильных результатов. Также очевидно, что реализация этой задачи Минздравом России выполнима только при активной поддержке политических, других государственных структур, а также бизнеса и общественных организаций. Основная работа по формированию здорового образа жизни населения в течение последних лет осуществлялась посредством реализации мероприятий по ограничению потребления населением табака, информационно-коммуникационной кампании и создания центров здоровья.

Правовые основы ограничения курения табака в целях снижения заболеваемости населения в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 10 июля 2001 г. № 87-ФЗ «Об ограничении курения табака». Также в 2008 году Россия ратифицировала Рамочную конвенцию Всемирной организации здравоохранения по борьбе против табака, приняв Федеральный закон от 24 апреля 2008 г. № 51-ФЗ «О присоединении Российской Федерации к

Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака» и стала 157-й страной мира, принявшей на себя обязательства по ее выполнению. Для исполнения обязательств, предусмотренных этим документом, правительство Российской Федерации приняло Концепцию осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 гг., утвержденную распоряжением правительства от 23 сентября 2010 г. № 1563-р и План по ее реализации. Согласно последнему Минздраву России совместно с заинтересованными ведомствами поручено подготовить и внести в правительство Российской Федерации проект федерального закона, который обеспечит внесение изменений в действующее законодательство в соответствии с требованиями Рамочной конвенции Всемирной организации здравоохранения по борьбе против табака.

Со второй половины 2009 года в стране началось *формирование центров здоровья*, которые стали принципиально новой структурой в системе профилактики НИЗ. В настоящее время на территории Российской Федерации функционирует около 502 центров здоровья для взрослых и 204 для детей, большинство из которых создано на базе больничных и поликлинических учреждений здравоохранения.

Основными функциями центров здоровья являются:

- оценка состояния ряда функциональных систем организма и их адаптивных резервов;
- прогноз состояния здоровья;
- консультирование по сохранению и укреплению здоровья, включающих информирование о вредных и опасных для здоровья человека факторах риска, помощь по отказу от потребления алкоголя и табака, рекомендации по коррекции питания, двигательной активности, режиму сна, условиям быта, труда (учебы) и отдыха, а также формирование у граждан ответственного отношения к своему здоровью и здоровью своих близких;
- пропаганда здорового образа жизни на индивидуальном, групповом и популяционном уровнях (в пределах своей зоны обслуживания населения).

Помимо проведения профилактических осмотров и диспансеризации, отдельным категориям граждан Российской Федерации, начиная с 2006 года, были начаты мероприятия по дополнительной диспансеризации работающих граждан. Процесс диспансеризации населения нуждается в своевременном совершенствовании в плане повышения его медико-социальной и экономической эффективности с учетом накопленного отечественного и зарубежного опыта.

22 ноября 2011 года был принят Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», который так же, как и предыдущий закон (1993 год), профилактику заболеваний определил в качестве одного из приоритетов, но при этом в новом законе конкретно указано, каким образом обеспечивается приоритет профилактики в сфере охраны здоровья.

Помимо организованных мер по профилактике неинфекционных заболеваний в масштабах всего государства, в целом ряде субъектов Российской Федерации в течение последних нескольких лет разрабатываются и реализуются региональные программы формирования здорового образа жизни и профилактики неинфекционных заболеваний. В настоящее время в 60 субъектах Российской Федерации из 83-х имеются и финансируются программы по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию основ ЗОЖ.

Активные меры по борьбе с болезнями системы кровообращения в нашей стране проводились и в рамках крупных международных проектов. Так была сформулирована и реализована международная интегрированная программа профилактики неинфекционных заболеваний CINDI (CINDI – Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention). В программе приняли участие 28 европейских стран (включая Россию), а также Канада, являющиеся членами ВОЗ, сотруднича-

ющими в области профилактики неинфекционных заболеваний. Основной концепцией этой программы была разработка мер профилактики, предполагающих одновременное интегрированное воздействие на несколько основных поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний (курение, нерациональное питание, низкая физическая активность и злоупотребление алкоголем), способствующих снижению распространения четырех биологических факторов риска (артериальной гипертензии, избыточной массы тела, содержания липидов и глюкозы крови) и влияющих таким образом на предотвращение четырех основных неинфекционных заболеваний – сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета и хронических обструктивных заболеваний легких. Структурно программа CINDI в России состояла из 20 региональных программ. Все эти региональные программы работали с различной степенью интенсивности. Эффективность работы программ зависела от того, насколько их лидеры и участники способны были вовлекать в процесс структуры власти, находить партнеров, мобилизовать население, то есть творчески действовать в использовании достижений науки по профилактике неинфекционных заболеваний.

Программа CINDI не повлияла на заболеваемость и смертность от неинфекционных заболеваний в России по нескольким причинам. Во-первых, ее задачей были привлечение внимания органов власти и общественности к проблеме, разработка стратегии, организационных форм и методов профилактики, и в меньшей мере внедрение их в практику как систему действий. Во-вторых, она не имела комплексного характера. В третьих, эта программа в большинстве регионов не имела должной государственной поддержки, в том числе со стороны органов управления здравоохранением. Вторым международным проектом в области профилактики неинфекционных заболеваний, осуществляемым на территории Российской Федерации, была программа Европейского союза ТАСИС под названием «Система профилактических мер и здоровье населения России». Проект был весьма непродолжителен – с января 1998 года по август 2000 года и включал несколько пилотных регионов. Проекты CINDI и ТАСИС проводились в сложный период перестройки нашей страны, когда ранее существовавшая система здравоохранения не только не имела средств для развития, но и была в значительной степени разрушена. Отсутствие их влияния на уровень смертности населения в основном объясняется материальной и моральной неготовностью к полноценной масштабной реализации этих профилактических программ.

С середины 90-х годов наша страна принимает участие в международном проекте «Здоровые города», проходящего под эгидой Европейского регионального бюро ВОЗ. В этот процесс в Европе вовлечено более 1000 городов и различных поселений 30 стран. В России на сегодняшний день проект реализуется в городах: Череповец и Великий Устюг (Вологодская область), Чебоксары и Новочебоксарск (Чувашская Республика), Ижевск (Удмуртская Республика), Ставрополь, Самара, в Ступинском муниципальном районе (Московская область). Начинается работа в Якутске и Ульяновске. Требования к участникам проекта предполагают устойчивую поддержку со стороны местных властей (исполнительной и законодательной), формирование межведомственного органа управления, а также создание организационного, кадрового и финансового потенциала. Реализация проекта проходит пятилетними фазами. В последние годы работа велась по следующим направлениям: «здоровое» городское планирование, здоровье в пожилом возрасте, активный образ жизни.

Однако до последнего времени широкомасштабные программы профилактики неинфекционных заболеваний не проводились по целому ряду причин:

- профилактика неинфекционных заболеваний не была приоритетным направлением в политике и стратегии охраны здоровья населения России как на уровне правительства, так и на уровне Минздрава России;

- отсутствовало постоянное целевое финансирование разработок и внедрения программ профилактики неинфекционных заболеваний на национальном и региональном уровнях;
- отсутствовали финансовые стимулы у врачей и медсестер практического здравоохранения совершенствовать знания в области профилактики неинфекционных заболеваний и проводить соответствующие профилактические мероприятия;
- несовершенство инфраструктуры, осуществляющей организационно-методическую помощь практическому здравоохранению в профилактике неинфекционных заболеваний (кабинетов, отделений медицинской профилактики, центров медицинской профилактики);
- акцент в профилактических программах на просвещение населения, неиспользование законодательных и нормативно-правовых мер и оказания медицинской помощи желающим изменить образ жизни.

В конце XX века произошла трансформация в медицинской науке, которая предопределила тенденцию перехода *от «диагностики и лечения» к «охране здоровья»*.

Поскольку развитие человека зависит от среды его обитания, актуально изучение и управление факторами, которые не только влияют на качество жизни, но и определяют устойчивость, восприимчивость, адаптивность человека к все более изменяющимся внешним условиям. Большое внимание уделяется изучению закономерностей существования человека в среде – экологических, климатических, урбанистических и иных факторов, а также от поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, связанных с нездоровым образом жизни. Комбинация поведенческих и экологических факторов риска провоцирует и ускоряет развитие биологических факторов риска неинфекционных заболеваний, которые обуславливают 80% всех смертей населения Российской Федерации.

Выявление заболеваний на поздних стадиях (особенно это касается онкологических заболеваний) приводит к снижению эффективности последующего лечения и, следовательно, дает существенный вклад в показатели инвалидизации и смертности населения. Таким образом, организация выявления заболеваний на ранних стадиях, в том числе методом скрининга, является одной из приоритетных задач подпрограммы.

В условиях глобализации, при наличии возможности свободного пересечения границ, приводящего к неконтролируемому переносу инфекций; кризисных, пост- и предкризисных ситуаций в экономике государства, влияющих на уровень качества жизни населения; тенденции к старению и, как следствие, повышению уровня заболеваемости населения, возрастают риски возникновения ситуации, когда государству затруднительно будет продолжать оказывать медицинскую помощь на заявленном уровне.

Поэтому все более актуальным становится вопрос о взаимных обязательствах граждан и государства. Государство не сможет предоставить неограниченный объем государственных гарантий оказываемой бесплатно медицинской помощи при отсутствии зафиксированных корреспондирующих обязательств (ответственное отношение к собственному здоровью, периодическое прохождение профилактических осмотров, вакцинация и ревакцинация, соблюдение предписаний врача) со стороны гражданина (пациента).

В случае принятия гражданином на себя обязательств по ответственному отношению к собственному здоровью Российская Федерация получит возможность гарантировать ему оказание за счет государства необходимого объема качественной медицинской помощи.

Осознавая это, государство должно рассматривать выстраивание системы охраны здоровья в стране как культурный проект. Проект социального партнерства гражданина и государства. Забота о здоровье гражданина – это не только ответственность государства, а также медицинского работника как представителя государства, но и ответственность самого гражданина. Все вышесказанное предполагает значительный по времени переходный период,

на протяжении которого каждый гражданин сделает свой осознанный выбор: качественная и бесплатная медицинская помощь при соблюдении элементарных правил ответственного отношения к собственному здоровью, профилактике заболеваний, своевременному предупреждению и лечению или, в противном случае, качественная медицинская помощь на условиях софинансирования, за исключением случаев, угрожающих жизни (скорая помощь).

В соответствии с *Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения»* правительству Российской Федерации поручено обеспечить к 2018 году снижение смертности от основных причин, а также обеспечить дальнейшую работу, направленную на реализацию мероприятий по формированию здорового образа жизни граждан Российской Федерации, включая популяризацию культуры здорового питания, спортивно-оздоровительных программ, профилактику алкоголизма и наркомании, противодействие потреблению табака.

Профилактика как комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья, включает в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и/или распространения заболеваний, их раннее выявление, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания.

Приоритет профилактики в сфере охраны здоровья будет обеспечен путем:

1. разработки и реализации программ формирования здорового образа жизни, в том числе по снижению потребления алкоголя и табака, предупреждению и борьбе с немедицинским потреблением наркотических средств и психотропных веществ;
2. осуществления санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий;
3. осуществления мероприятий по предупреждению и раннему выявлению заболеваний, в том числе предупреждению социально значимых заболеваний и борьбе с ними;
4. проведения профилактических и иных медицинских осмотров, диспансеризации, диспансерного наблюдения в соответствии с законодательством Российской Федерации;
5. осуществления мероприятий по сохранению жизни и здоровья граждан в процессе их обучения и трудовой деятельности в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Здоровый образ жизни является предпосылкой для развития разных сторон жизнедеятельности человека, продления его активного и творческого долголетия с полноценным выполнением социальных функций, активным участием в трудовой, общественной, семейной формах жизнедеятельности. Здоровый образ жизни включает:

- отказ от вредных привычек: курения, употребления наркотиков, злоупотребления алкоголем;
- здоровое питание, обеспечивающее физиологические потребности человека и профилактику развития ожирения, артериальной гипертонии, атеросклероза, сахарного диабета, остеопороза и др.;
- достаточный уровень физической активности, включая физическую культуру и спорт, с учетом возрастных и физиологических особенностей;
- рациональный режим труда и отдыха, соблюдение санитарно-эпидемиологических требований;
- сохранение репродуктивного здоровья и семейного благополучия;
- владение навыками психологической стрессоустойчивости, конструктивного общения и саморазвития.

Формирование здорового жизни населения осуществляется на популяционном уровне на основе межведомственного (межсекторального) взаимодействия и складывается из трех основных составляющих: информирования человека о принципах здорового образа жизни,

создания к нему мотивации и создания условий для реализации принципов здорового образа жизни.

По данным федерального статистического наблюдения, в 2010 году в Российской Федерации впервые признано инвалидами 886 тыс. человек, из них около 350 тыс. человек являются инвалидами по заболеваниям системы кровообращения, 187 тыс. человек имеют диагноз заболевания злокачественными новообразованиями.

Приведенная статистика свидетельствует о существенном финансовом обременении государственной экономики вследствие упущенной выгоды в производстве внутреннего валового продукта из-за временного выбытия (временная нетрудоспособность) и из-за выбытия в связи с инвалидностью трудоспособного населения из сферы производства.

Распоряжением правительства РФ № 2511-р от 24 декабря 2012 г. утверждена «Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации». Государственная программа определяет цели, задачи, основные направления развития здравоохранения и мероприятия, механизмы их реализации и финансовое обеспечение. По прогнозной оценке, расходы на реализацию мероприятий Государственной программы из бюджетов всех уровней будут направлены средства в размере более 33 трлн рублей.

Основой для формирования мероприятий, направленных на борьбу с такими серьезными социально значимыми заболеваниями, как болезни системы кровообращения, туберкулез, злокачественные новообразования, послужили результаты проведенного анализа реализации мероприятий приоритетного национального проекта «Здоровье» и программ модернизации, обобщение положительного опыта, накопленного за время реализации этих крупномасштабных проектов.

Реализация мероприятий Госпрограммы предусмотрена в два этапа: первый этап – с 2013 по 2015 год, второй этап – с 2016 по 2020 год.

Государственная программа включает подпрограммы: «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни. Развитие первичной медико-санитарной помощи»; «Совершенствование оказания специализированной, включая высокотехнологичной медицинской помощи, скорой, в том числе скорой специализированной медицинской помощи, медицинской эвакуации»; «Развитие и внедрение инновационных методов диагностики и лечения»; «Охрана здоровья матери и ребенка»; «Развитие медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения, в том числе детям»; «Оказание паллиативной помощи, в том числе детям»; «Кадровое обеспечение системы здравоохранения»; «Развитие международных отношений в сфере охраны здоровья»; «Экспертиза и контрольно-надзорные функции в сфере охраны здоровья»; «Медико-санитарное обеспечение отдельных категорий граждан»; «Управление реализацией Программы» – всего 11 подпрограмм.

Непосредственными результатами реализации Государственной программы будут являться: снижение смертности от всех причин (на 1000 населения) до 11,4 в 2020 году, снижение материнской смертности (на 100 тыс. родившихся живыми) до 15,5 в 2020 году, снижение младенческой смертности (на 1000 родившихся живыми) снизится с 7,8 в 2016 году до 6,4 в 2020 году, снижение смертности от болезней системы кровообращения (на 100 тыс. населения) до 622,4 в 2020 году, снижение смертности от дорожно-транспортных происшествий (на 100 тыс. населения) до 10 в 2020 году, снижение смертности от новообразований (в том числе от злокачественных) (на 100 тыс. населения) до 190 в 2020 году, снижение смертности от туберкулеза (на 100 тыс. населения) до 11,2 в 2020 году, снижение потребления алкогольной продукции (в перерасчете на абсолютный алкоголь) (литров на душу населения в год) до 10 в 2020 году, снижение распространенности потребления табака среди взрослого населения (процент) до 25 в 2020 году, снижение распространенности по-

ребления табака среди детей и подростков (процент) до 15 в 2020 году, снижение заболеваемости туберкулезом (на 100 тыс. населения) снизится с 51,9 в 2016 году до 35 в 2020 году, увеличение обеспеченности врачами (на 10 тыс. населения) до 44,8 в 2020 году, достижение соотношения врачей и среднего медицинского персонала до 1:3 в 2020 году, увеличение средней заработной платы врачей и работников медицинских организаций, имеющих высшее медицинское (фармацевтическое) или иное высшее образование, предоставляющих медицинские услуги, от средней заработной платы в соответствующем регионе вырастет до 200% к 2018 году, увеличение средней заработной платы среднего медицинского персонала от средней заработной платы в соответствующем регионе до 100% к 2018 году, увеличение средней заработной платы младшего медицинского персонала от средней заработной платы в соответствующем регионе вырастет до 100% к 2018 году, увеличение ожидаемой продолжительности жизни при рождении до 74,3 лет в 2020 году.

Основной целевой установкой Программы является создание необходимых условий для сохранения здоровья населения страны. Достижение указанной цели требует обеспечения доступности профилактики, диагностики и лечения заболеваний с использованием современных медицинских изделий, а также качественной и эффективной лекарственной терапии.

Таким образом, создание условий для повышения качества и доступности медицинской помощи гражданам Российской Федерации с учетом демографической ситуации является приоритетным направлением государственной политики в сфере здравоохранения.

Контрольные вопросы

- 1.** Перечислите критерии и показатели качества жизни (согласно концепции ВОЗ «Здоровье для всех»).
- 2.** Дайте эпидемиологическое обоснование приоритетных проблем профилактики неинфекционных болезней.
- 3.** Перечислите 7 ведущих факторов риска, вносящих основной вклад в преждевременную смертность населения России, определенные Всемирной организацией здравоохранения.
- 4.** Перечислите основные стратегии снижения смертности неинфекционных заболеваний согласно рекомендациям ВОЗ.
- 5.** Назовите основные профилактические программы по неинфекционным болезням, реализуемые в России.
- 6.** Перечислите основные функции центров здоровья.
- 7.** Приведите примеры международных профилактических программ, участником которых является Россия.
- 8.** Какие компоненты включает в себя профилактика как комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья?
- 9.** Какие действия обеспечат приоритет профилактики в сфере охраны здоровья?
- 10.** Что включает в себя здоровый образ жизни?
- 11.** Перечислите задачи и целевые индикаторы выполнения Государственной программы развития здравоохранения Российской Федерации.

Литература

1. Распоряжением правительства РФ № 2511-р от 24 декабря 2012 г. утверждена «Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации в 2013–2020 гг.».
2. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения».
3. Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации».
4. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2012; 380: 2095–128.

3.2. ВАКЦИНАЦИЯ – НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ МЕРОПРИЯТИЕ

3.2.1. Общие положения и характеристика Национального календаря прививок

История современной вакцинопрофилактики началась 14 мая 1796 года, когда английский врач Э. Дженнер (1749–1823) публично привил против натуральной оспы первого из жителей планеты, 8-летнего мальчика Джеймса Фиппса. С того времени прошло более 220 лет, и сегодня иммунопрофилактика признана во всем мире стратегической инвестицией в охрану здоровья, благополучия индивидуума, семьи и нации с выраженным экономическим и социальным эффектом.

Эффективность вакцинопрофилактики в борьбе с инфекциями доказана многолетним мировым опытом. Нет ни одной другой программы в здравоохранении, которая дала бы столь впечатляющие результаты. Практически в течение жизни одного поколения были ликвидированы или сведены до единичных случаев более 10 тяжелых инфекций. В глобальном масштабе ликвидирована натуральная оспа и в большинстве регионов мира полиомиелит. Россия с 2002 года поддерживает статус страны, свободной от полиомиелита. Вместе с мировым сообществом наша страна прилагает усилия для достижения в ближайшие годы глобальной ликвидации полиомиелита. Кроме того, ВОЗ поставлены задачи ликвидации в мировом масштабе кори, краснухи и снижения до спорадических случаев заболеваемости другими управляемыми инфекциями. На примере Американского региона ВОЗ доказана возможность достижения поставленных целей. В 2015 году в регионе зафиксирована элиминация полиомиелита, краснухи и синдрома врожденной краснухи, и 27 сентября 2016 года – эндемичной кори. Данный факт очень важен в условиях сложившейся эпидситуации по кори и краснухе в странах Европейского региона. В России путем проведения дополнительных мероприятий по иммунизации населения, в том числе детей, в 2015–2016 гг. удалось стабилизировать эпидемическую ситуацию по кори и достигнуть самых низких показателей заболеваемости краснухой за все годы наблюдения.

Благодаря массовой иммунизации против гепатита В (ГВ), сегодня число детей, болеющих ГВ в острой форме, исчисляется единицами (в 2016 году – 20 детей до 17 лет). На низких уровнях регистрируется заболеваемость дифтерией, столбняком, коклюшем и другими управляемыми инфекциями.

Массовая иммунизация населения против гриппа, в том числе детей (в 2016 году привито более 56,4 млн человек, из них свыше 15 млн детей), позволяет ежегодно существенно снижать интенсивность эпидемического процесса гриппа и бремя его социально-экономических последствий.

Вакцинация является главным экономически оправданным средством борьбы с инфекционными заболеваниями, которая обеспечивает непосредственную защиту от возбудителей инфекционных заболеваний, а также вызывает феномен популяционного иммунитета за счет лиц, обладающих иммунологической памятью против определенной инфекции.

Число инфекций, управляемых средствами специфической профилактики, и спектр используемых вакцин достаточно велики и постоянно расширяются. Каждая вакцина вводится по определенной схеме, которая обуславливает формирование напряженного и длительного иммунитета. В целях упорядочивания процесса массовой иммунизации населения и обеспечения должного контроля за своевременностью иммунизации и охватом населения профилактическими прививками разрабатываются календари профилактических прививок. Национальный календарь профилактических прививок является нормативным правовым актом, устанавливающим сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок (Федеральный закон от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»).

Понятие «Календарь профилактических прививок» сформировалось в 50-е гг. XX века, когда значительно возрос перечень применяемых вакцин. Календарь прививок определяет стратегию и тактику вакцинопрофилактики. При этом, если стратегию определяют проявления эпидемического процесса, то тактику – результаты эпидемиологических экспериментальных исследований, как клинических рандомизированных, так и полевых.

Национальный календарь профилактических прививок постоянно совершенствуется и претерпевает существенные изменения. Так, в последние годы увеличен спектр инфекций, включенных в Календарь прививок (введены прививки против гемофильной и пневмококковой инфекции), расширены показания к использованию БЦЖ-М вакцины, отменена II ревакцинация против туберкулеза детям в 14 лет, для профилактики вакцинассоциированного полиомиелита первые 2 прививки проводят инактивированными вакцинами, осуществлен переход с 3-х валентной живой полиомиелитной вакцины на бивалентную, расширен список контингентов, подлежащих вакцинации против гриппа за счет включения беременных и лиц, подлежащих призыву на военную службу. Даны рекомендации по преимущественному использованию вакцин, содержащих актуальные для России антигены и не содержащих консервантов (при иммунизации детей до года и беременных).

В настоящее время число «календарных» прививок в развитых странах достигло 17, национальный календарь профилактических прививок (редакция 2017 года) включает вакцинацию против 12 инфекций. В российском Национальном календаре отсутствуют плановые прививки против ротавирусной и папилломавирусной инфекции, ветряной оспы, менингококковой инфекции и гепатита А.

В последнее десятилетие в связи с появлением новых проблем и вызовов интерес к вакцинопрофилактике значительно возрос. ВОЗ отмечает, что настоящий век должен стать веком вакцин, а иммунизация – основной стратегией профилактики.

В Российской Федерации в соответствии с Федеральным законом от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (далее – Закон) вакцинопрофилактика рассматривается неотъемлемой частью государственной политики в области здравоохранения.

В соответствии с парадигмой современной медицины – смещение приоритетов от лечения заболеваний к их предотвращению и поддержанию здоровья, в государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденной постановлением правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 294, вакцинопрофилактика представлена как одно из основных направлений профилактики заболеваний и формирования здорового образа жизни.

Государственная политика Российской Федерации в области иммунопрофилактики предусматривает: доступность профилактических прививок для всего населения страны; осуществлении вакцинации при наличии информированного согласия пациента; бесплатное проведение профилактических прививок, включенных в Национальный календарь профилактических прививок и в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, в организациях государственной и муниципальной систем здравоохранения; использование для осуществления иммунопрофилактики эффективных медицинских иммунобиологических препаратов; государственный контроль качества, эффективности и безопасности медицинских иммунобиологических препаратов; государственную поддержку отечественных производителей медицинских иммунобиологических препаратов; право на получение государственных пособий при возникновении поствакцинальных осложнений.

Заметно расширились задачи вакцинопрофилактики: сегодня это не только снижение заболеваемости и сокращение смертности, но и обеспечение активного долголетия. Научно обоснована значимость активной иммунизации против гриппа в снижении смертности населения от болезней системы кровообращения, а также частоты рецидивов хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Установлена роль вакцинопрофилактики в предупреждении развития рака шейки матки, цирроза печени и гепатокарциномы.

В свете вышеизложенного вакцинопрофилактику следует рассматривать в современных условиях и как инструмент реализации «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года», утвержденной Указом президента страны.

Бурное развитие иммунопрофилактики в течение двух последних десятилетий, связанное с созданием новых комбинированных вакцин и успехами иммунологии, позволило понять многие стороны вакцинального процесса и изменить традиционные подходы к вакцинопрофилактике: сузить перечень отводов от прививок, выделив в качестве приоритета иммунизацию лиц больных, ослабленных, имеющих ту или иную хроническую патологию.

В последнее десятилетие отмечается выраженная тенденция к росту уровня заболеваемости ротавирусной инфекцией. От 44–47% всех острых кишечных инфекций, потребовавших госпитализации у детей до 5 лет, составляет ротавирусная инфекция. Ветряная оспа является острым высококонтагиозным заболеванием, поражающим все возрастные группы. В 2017 году отмечен рост заболеваемостью ветряной оспой на 7,7%, по сравнению с 2016 годом.

Существенно осложнилась в последние годы эпидемическая ситуация по коклюшу. Заболеваемость коклюшем на протяжении последних 10 лет неуклонно растет. При этом истинная заболеваемость коклюшем в десятки раз превышает регистрируемый уровень. Так, исследование, проведенное во Франции, показало, что истинный уровень заболеваемости коклюшем среди взрослого населения достигает показателя более 500 на 100 тыс. населения. Отмечается рост заболеваемости и высокая летальность среди детей до года. Наиболее выраженные темпы прироста заболеваемости отмечены в возрастной группе 6–10 лет. Восприимчивость к коклюшу взрослого населения, включая беременных, составляет более 70%. Все вышеизложенное требует изменения тактики иммунизации против коклюша: введения второй ревакцинации в 6–7 лет, иммунизации подростков, взрослых, лиц в окружении новорожденных детей (технология «коккона») с использованием вакцин, содержащих ацеллюлярный коклюшный компонент.

В связи с осложнением эпидемической ситуации и регистрацией поливалентных конъюгированных вакцин требует пересмотра и тактики иммунизации против менингококковой инфекции. Эта тяжелая инфекция, на наш взгляд, тоже должна быть включена в Календарь профилактических прививок. Обоснованием для включения являются высокий уровень но-

сительства в возрастных группах 24–25 лет (до 20%), высокая заболеваемость, инвалидность и летальность среди детей до года (>10 на 100 тыс., 10–15 и 30% соответственно) и прогнозируемый вследствие цикличности, свойственной этой инфекции, очередной подъем заболеваемости. Предвестники осложнения эпидемической ситуации по менингококковой инфекции мы наблюдаем уже сегодня. Все чаще регистрируются множественные очаги инфекции (с 3-мя и более случаями), растет в структуре заболеваемости доля подростков и взрослых, увеличивается гетерогенность популяции *N. meningitidis* (увеличение доли серотипа W и появление гиперверулентного клонального комплекса ST-11 complex/ET-37 complex).

В 2017 году отмечен рост менингококковой инфекции на 15,5%, которая является заболеванием с крайне тяжелым течением, быстрым развитием инфекционного процесса, характеризуется высокой летальностью при развитии генерализованных форм. Последствиями развития генерализованных форм заболеваний менингококковой инфекции являются тяжелые поражения ЦНС, приводящие к нарушениям ментальных функций и инвалидизации. Также необходимо отметить, что, по данным мониторинга, за циркулирующей возбудителя менингококковой инфекции в Российской Федерации в последние годы наряду с серотипом A чаще регистрируются серотипы W и Y, которые не содержатся в составе отечественной вакцины, выпускаемой компанией АО «Микроген» (вакцина менингококковая группы A полисахаридная), но при этом входят в состав ряда зарубежных вакцин (Менцевак® ACWY, Менактра, Менвео). Это требует особого внимания при развитии производства отечественных иммунобиологических лекарственных препаратов, в том числе в рамках мероприятий Минпромторга России. В Национальных календарях ряда стран (Австрия, Германия, Канада, США, Франция) рекомендуется иммунизация против менингококковой инфекции не только детей раннего возраста, но и входящих в группы риска лиц с иммунодефицитом, аспленияй, при трансплантации органов и стволовых клеток, ВИЧ-инфицированных и др.

Включение прививок против менингококковой инфекции в Национальный календарь прививок (первая часть календаря) позволит перевести эту тяжелую инфекцию в разряд управляемых.

Кроме того, несмотря на то, что гемофильная инфекция входит в число профилактических прививок, определенных 157-ФЗ, Национальным календарем профилактических прививок предусмотрена иммунизация только детей из групп риска, что является недостаточным и не соответствует рекомендациям ВОЗ о необходимости вакцинации всех детей первого года жизни. В настоящее время 191 страна мира, то есть 98% включили ее в свои национальные календари. Вакцинация против гемофильной инфекции не включена еще для всей когорты детей только в России, Китае и Тайланде. Кроме того, согласно рекомендациям ВОЗ вакцинация является единственным эффективным средством борьбы с гемофильной инфекцией, а ее значимость только возрастает с ростом антибиотикорезистентности в отношении данной инфекции и должна стать частью комплексного подхода по борьбе с пневмониями, отитами и сепсисом.

Однако принятие решения о введении новых видов инфекции, против которых необходима вакцинация населения, необходимо с учетом анализа данных мониторинга циркуляции возбудителей указанных инфекций на территории Российской Федерации, финансового обеспечения закупки вакцин за счет бюджетных ассигнований из федерального бюджета, а также наличия условий по их производству на территории Российской Федерации и/или их поставок в необходимом объеме.

Предлагаемая схема вакцинации всех детей в плановом порядке включает в себя:

- для профилактики ротавирусной инфекции необходима иммунизация детей раннего возраста по схеме 2, 3 и в 4,5 месяца;
- против ветряной оспы – 1 год и в 6 лет;
- против менингококковой инфекции детей раннего возраста по схеме иммунизации – 9 и 15 месяцев с ревакцинацией в 15–17 лет, для лиц, подлежащих призыву на военную службу, а также детям и взрослым из групп риска с иммунодефицитными состояниями и пребывающих в закрытых коллективах;
- против вируса папилломы человека – подросткам в 12–13 лет;
- против гепатита А – детям с 3-летнего возраста.

Кроме того, необходимо расширить контингент детей, подлежащих прививкам против гемофильной инфекции.

Необходимо отметить, что в Российской Федерации не производятся вакцины против инфекций, которыми предлагается дополнить Национальный календарь профилактических прививок (ветряная оспа, ротавирусная инфекция, менингококковая инфекция и папилломавирусная инфекция). Кроме того, требует расширения производства вакцины против гемофильной инфекции либо ее замена на 5-компонентную вакцину, производство которой уже налажено на отечественном предприятии Нанолек (Пентаксим® – вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b конъюгированная).

В настоящее время в Российской Федерации имеется производство отечественной вакцины против гепатита А (Альгавак М производства ЗАО «Векор-БиАльгам», Новосибирск).

Учитывая рост в 1,5 раза заболеваемости коклюшем во всех возрастных группах за последние 10 лет, предлагается с учетом рекомендаций ВОЗ ввести ревакцинацию в возрасте 6–7 лет и ревакцинацию подростков в возрасте 14 лет ацеллюлярной противокклюшной вакциной. Для взрослых с 18 лет необходимо проводить ревакцинацию против коклюша каждые 10 лет с момента последней ревакцинации.

Необходима замена третьей вакцинации против полиомиелита инактивированной полиовакциной. Согласно Глобальной инициативе ВОЗ по ликвидации полиомиелита реализуется «Стратегический план завершающей фазы борьбы с полиомиелитом на 2013–2018 гг.», одним из ключевых мероприятий которого является поэтапное расширение применения инактивированной полиовакцины и постепенным исключением использования пероральных полиовирусных вакцин из национальных программ иммунизации.

В развитых странах для рутинной иммунизации применяются только ИПВ вакцины, содержащие все три штамма вируса полиомиелита (1, 2 и 3). В нашей стране первичный вакцинальный курс прививок включает в себя первую и вторую аппликации инактивированной вакциной и третью – бивалентной оральной полиовакциной, содержащей два типа штаммов вируса (1 и 3). Поэтому формирование иммунитета ко 2-му типу вируса при данной схеме 2 ИПВ и 1 ОПВ является незавершенным.

Для обеспечения полного курса вакцинации и формирования устойчивого иммунитета против всех штаммов вируса полиомиелита, а также предупреждения рисков возникновения случаев вакциноассоциированного полиомиелита, необходима замена ОПВ на ИПВ в 6 месяцев, а также проведение ревакцинаций ИПВ вакциной в 18 месяцев, 6–7 лет и 14 лет.

Требуется исключение ревакцинации от туберкулеза в 6–7 лет в связи с противоречивыми данными о дополнительном защитном эффекте и повышенном риске возникновения

нежелательных явлений. В настоящее время в мире практически все страны не проводят ревакцинации против туберкулеза.

Не менее важным моментом по совершенствованию Национального календаря на сегодняшний день является его обеспечение многокомпонентными (комбинированными) вакцинами против 5 и более инфекций, которые позволят уменьшить число инъекций и затраты на расходные материалы, снизить число посещений детских поликлиник и затраты на административные расходы, а также позволит оптимизировать и гармонизировать Национальный календарь профилактических прививок в части введения в него новых видов прививок в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения.

Кроме того, использование потенциала комбинированных вакцин, содержащих компонент ИПВ, позволит разрешить проблему глобального дефицита инактивированной полиомиелитной моновакцины, сложившуюся в связи с поэтапным полным переходом на использование ИПВ к 2019 году согласно Глобальному плану ВОЗ по эрадикации полиомиелита.

Вторым направлением совершенствования вакцинопрофилактики является дальнейшее создание новых вакцин и совершенствование имеющихся. Более широкое использование пока ограниченного числа отечественных комбинированных вакцин и разработка новых существенно снизит инъекционную нагрузку, особенно на детей раннего возраста, облегчит работу медицинского персонала, сократит материальные затраты, а главное – уменьшит эмоциональную нагрузку, которую могут испытывать ребенок и его близкие.

Вакцины сегодня входят в номенклатуру лекарственных средств, обеспечивающих национальную безопасность, оборот которых регулируется законодательством Российской Федерации. Национальный календарь профилактических прививок России обеспечен отечественными вакцинами на 90%. Мероприятия по созданию комбинированных вакцин нового поколения предусмотрены в ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». В соответствии с индикаторами программы к 2020 году должно быть обеспечено 100% импортозамещения по вакцинам, диагностическим наборам и лечебным препаратам.

Прогнозируемые изменения Национального календаря профилактических прививок и новые вызовы XXI века, связанные с появлением ранее неизвестных инфекций, формирование глобальной антибиотикорезистентности микроорганизмов, изменения в социально-экономической сфере и факторов окружающей среды ставят комплекс задач перед наукой. Необходима активизация научно-практических исследований по таким ключевым направлениям, как: разработка новых отечественных вакцин, в том числе против соматических и онкологических заболеваний с инфекционным генезом, лечебных вакцин, стимулирующих клеточное звено иммунитета; современных технологий получения вакцинных антигенов (рекомбинантных, растительных, синтетических и др.) и адьювантных систем (ASO4, MF56, микросферы, цитокины и др.); создание новых диагностических методов (особенно экспресс) и др.

Важным является для повышения безопасности и эффективности существующих вакцин совершенствование технологии производства по правилам надлежащей производственной практики (GMP), модернизация предприятий, локализация производства на территории РФ, трансфер-технологий.

Содействие успешному решению всех этих задач может оказать Консультативный комитет по иммунизации, в состав которого должны войти эксперты, специалисты по ведущим направлениям вакцинологии и иммунопрофилактики. Такие комитеты существуют практически во всех крупных странах.

Требуют совершенствования и организационные основы прививочного дела. Ликвидация ряда инфекций и снижение заболеваемости до спорадических случаев, как показал многолетний опыт борьбы с инфекционными заболеваниями, определяется уровнем охвата населения профилактическими прививками. Известно, что упреждающее воздействие на заболеваемость достигается при охвате 95–98%. Привитость населения России от большинства инфекций характеризуется высокими показателями. Однако в последние годы наблюдается неблагоприятная тенденция снижения охвата прививками отдельных возрастных, профессиональных и труднодоступных групп населения (беженцы, мигранты, переселенцы, члены религиозных общин, лица, проживающие в труднодоступной местности, перемещающиеся группы населения).

Снижается охват новорожденных прививками против гепатита В и туберкулеза в роддоме. При этом последствия данного процесса весьма драматичны. Так, у каждого второго ребенка, инфицированного в возрасте до года вирусом ГВ, формируется хронический ГВ с высоким риском развития цирроза и рака печени. Уровень серопозитивности к HbsAg у детей, привитых позже 7 дня с момента рождения, более чем в 3 раза превышает таковой у детей, привитых в роддоме. В условиях широкой циркуляции микобактерий среди населения России увеличивается риск инфицирования детей раннего возраста (заболеваемость туберкулезом непривитых детей в 2,5 раза выше, чем привитых).

До 25% детей до 2-х лет не получают законченный курс иммунизации против коклюша. Неуспех элиминации кори напрямую связан с недостаточным охватом населения прививками.

В структуре причин непривитости населения наибольший удельный вес занимает отказ от вакцинации. Среди прочих причин обозначены увеличение доли взрослого населения, занятого в частном секторе, мигрантов, беженцев, лиц, получающих медицинские услуги в негосударственных (частных) медицинских клиниках.

В целях увеличения охвата прививками труднодоступных групп взрослого населения необходимо организовать вакцинацию при любом посещении медицинской организации (диспансерный осмотр, обращение за медицинской помощью, плановые посещения поликлиники с детьми, посещение женской консультации или при выписке из родильного дома), при заключении брака, при получении временного или постоянного гражданства РФ мигрантами, беженцами, при оформлении пенсионных пособий.

В целях обеспечения равной доступности для каждого жителя нашей страны вакцин, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке, необходимо расширять частный рынок вакцинопрофилактики, то есть создавать коммерческие центры вакцинопрофилактики. Продолжить практику осуществления вакцинопрофилактики в рамках региональных программ за счет местных бюджетов, расширять Национальный календарь прививок, дополняя его зарегистрированными в России и актуальными для регионов вакцинами. Шире привлекать внебюджетные, негосударственные средства (страховые, благотворительные фонды, средства предприятий и учреждений, личные средства граждан), а также средства ФОМС, ФДС, Пенсионного фонда к финансированию региональных программ вакцинопрофилактики.

Внести изменения в действующие законодательные акты, регламентирующие ответственность за отказ от профилактических прививок, что найдет отражение в процедуре информированного согласия или отказа от необходимых профилактических прививок, а сама форма (согласия или отказа) не должна быть формальной.

Необходима организация риск-ориентированного эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой, предусматривающего слежение за: документированием привитости;

иммунологической структурой населения; неблагоприятными событиями поствакцинального периода; фактической профилактической эффективности специфической профилактики (проведение эпидемиологической диагностики по выявлению нозологических форм, территорий (медицинских организаций, врачебных участков), групп и факторов риска вакцинальных неудач и недостаточной эффективности).

Все применяемые в Российской Федерации вакцины проходят в установленном порядке обязательный контроль качества. Вместе с тем, при иммунизации, как и при применении большинства других лекарственных средств, нельзя исключить вероятность возникновения поствакцинальных осложнений и реакций, поэтому Закон предусматривает социальную защиту граждан в случае поствакцинальных осложнений.

В соответствии со статьей 5 Закона граждане, при проведении вакцинации, имеют право:

- на получение полной и объективной информации о необходимости профилактических прививок, последствиях отказа от них и возможных поствакцинальных осложнениях;
- бесплатные профилактические прививки, включенные в национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям;
- медицинский осмотр и при необходимости медицинское обследование перед профилактическими прививками, получение медицинской помощи в медицинских организациях при возникновении поствакцинальных осложнений в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

За последние 10 лет число поствакцинальных осложнений (ПВО) снизилось существенно: если в 2006–2012 гг. число их составляло около 500–600 ежегодно, то 2015 году зарегистрировано 205 случаев, а в 2016 году – 220. Причем в пересчете на количество сделанных прививок (более 110,6 млн ежегодно) частота возникновения ПВО в 2015 году составила всего 1 на 550 тыс. прививок.

Следует заметить, что система мониторинга нежелательных событий поствакцинального периода, существующих в современных условиях в нашей стране, требует совершенствования.

Важнейшим направлением совершенствования вакцинопрофилактики является обеспечение приверженности вакцинопрофилактике медицинских работников, населения, противостояние антипрививочному движению.

Еще в недалеком прошлом население не задумывалось о нужности вакцинации, необходимость прививок была аксиомой. Эффективность ее была наглядной. Сегодня о положительной роли вакцинации население слышит только в «сухих» цифрах статистики, а любой случай поствакцинального осложнения, порой при отсутствии подтвержденной связи с прививкой, «раздувается» СМИ, вызывая отрицательные реакции в отношении прививок.

На форумах в Интернете проблемы вакцинации ежемесячно обсуждают более 1,5 млн пользователей, 75% которых негативно отзываюся о вакцинопрофилактике. Бурными темпами развивается антипрививочное движение: создано 56 антипрививочных сайтов (из них 50% – отечественные), к которым имеют доступ российские пользователи интернета.

Ситуация усугубляется и отсутствием приверженности вакцинопрофилактике медицинских работников, более 20% из них негативно относятся к специфической профилактике, что недопустимо с точки зрения профессиональной этики. При этом позиция населения в отношении вакцинопрофилактики, как показали социологические исследования, формируется именно врачами первичного звена здравоохранения. Россия, по итогам международного опроса (65 819 респондентов), проведенного в 67 странах мира Лондонской

школой гигиены и тропической медицины, заняла третье место по антипрививочным настроениям.

К сожалению, меры противостояния антипрививочному движению пока малоэффективны. Следует отметить значительную роль в провакцинальном движении в РФ сайта НАСКИ (Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи) «Я привит» (www.yaprivit.ru) и марафона «Вакцинация – здоровая нация!», реализуемых при государственной поддержке.

На данном портале в разделе «Специалисты о прививках» состоялись он-лайн семинары по актуальным вопросам иммунопрофилактики с участием ведущих специалистов страны. В ноябре 2016 года информационный портал был включен в перечень сайтов ВОЗ в разделе «Сеть безопасности вакцин» (Vaccine Safety Net World Health Organization <http://www.who.int/en/>).

В целях противодействия антипрививочному движению очень важно, чтобы СМИ распространяли объективную информацию, отражающую соотношение пользы и вероятного вреда от профилактических прививок.

Необходимо на законодательном уровне закрепить ответственность медицинских работников за проведение антивакцинальной пропаганды.

Вакцинация по праву должна стать неотъемлемым элементом общей культуры.

3.2.2. Вакцинация среди взрослого населения

В отличие от вакцинации детей, где отработаны организационные и методические принципы иммунизации, вакцинации взрослого населения уделяется значительно меньше внимания, даже в развитых странах с сильной инфраструктурой здравоохранения. Как показали результаты выборочных социологических исследований, в которых приняли участие 33 страны с развитой экономикой, примерно две трети из них не имеет Национальных календарей для иммунизации взрослого населения, большинство не проводят динамической оценки охвата взрослого населения профилактическими прививками и не имеют четкого механизма финансирования. Общее количество вакцин, рекомендуемых для иммунизации взрослых в различных странах, колеблется от 2 до 15, со средним значением 10. Отсутствует общая концепция иммунизации взрослых. Стратегия непрерывной вакцинации находится в зачаточном состоянии.

Между тем, инфекции, контролируемые средствами специфической профилактики, представляют существенную угрозу для взрослого населения, часто приводят к вспышкам с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Каждый год более 50 000 взрослых в Соединенных Штатах Америки умирают от предотвратимых с помощью вакцин заболеваний. Заболевания, предупреждаемые с помощью вакцин, значительно чаще встречаются у взрослых, чем у детей. В последние годы неоднократно среди взрослых в различных странах мира наблюдались вспышки паротита (Германия, Нидерланды, Молдова, Ирландия, Чехия), кори (Греция, Испания, Швейцария, Великобритания, Германия, Хорватия, Болгария), коклюша (Ирландия, Эстония, Чехия). Кроме того, незащищенные взрослые, подвергаясь высокому риску заболевания, могут являться источниками инфекции для непривитых или неполностью иммунизированных детей.

Важность иммунизации взрослого населения, на наш взгляд, обусловлена целым рядом причин. Во-первых, реализация концепции демографической политики, направленной на снижение смертности и активное долголетие, обусловила в глобальном масштабе постарение населения. За последние 45 лет средний возраст смерти во всем мире вырос на 20 лет. Возрастная группа лиц старше 60 лет будет расти в 3,5 раза быстрее, чем население в целом и, по прогнозам, к 2025–2040 гг. доля населения старше 65 лет увеличится до 30–50%. Это обусловит увеличение случаев госпитализации, расходов на здравоохранение,

повышение уровня смертности и снижение качества жизни. К 2050 году численность пожилых людей в мире увеличится более чем в 2 раза и достигнет почти 2 100 000 000.

Увеличение продолжительности жизни обусловит рост различных проблем со здоровьем среди взрослого населения, формирование когорты лиц с множеством хронических патологий и высокой смертностью. В свою очередь доказано, что хронические заболевания обуславливают повышенный риск развития инфекционных заболеваний. Более 80,0% лиц старше 65 лет в мире страдают тем или иным хроническим заболеванием, что само по себе является основанием для их приоритетной иммунизации как лиц ослабленных, подверженных высокому риску инфекционных заболеваний.

Во-вторых, с увеличением возраста наблюдается снижение как врожденного, так и адаптивного иммунитета, как следствие изменяется способность реализовать иммунный ответ как на возбудителя заболевания, так и на антигены, входящие в состав той или иной вакцины. Титры антител, формируемые у лиц пожилого возраста на введение вакцин, достоверно ниже, чем у молодых людей, а продолжительность иммунитета значительно короче («убывающий иммунитет»), что требует разработки для пожилых людей специальных вакцин, содержащих адьюванты, и особых схем иммунизации.

И наконец, в пользу необходимости иммунизации взрослого населения свидетельствуют такие факторы, как рост глобализации и утрата иммунитета, приобретенного в детском возрасте. Большое количество населения выезжает за рубеж (туризм, деловые поездки) и являются восприимчивыми к инфекционным болезням, которые не являются эндемичными в их родной стране.

В России Национальный календарь профилактических прививок (приказ Минздрава России от 21.03.2014 г. № 125н (ред. от 13.04.2017 г.)) предусматривает профилактические прививки взрослому населению против таких инфекций, как дифтерия, столбняк, гепатит В, краснуха, корь, грипп; по эпидемическим показаниям – против туляремии, чумы, бруцеллеза, сибирской язвы, бешенства, лептоспироза, клещевого вирусного энцефалита, лихорадки Ку, желтой лихорадки, холеры, брюшного тифа, гепатита А, шигеллезов, менингококковой инфекции, пневмококковой инфекции, ветряной оспы.

Между тем, эпидемическая ситуация по инфекционным болезням постоянно меняется, состояние популяционного иммунитета непрерывно изменяется, появляются новые группы риска, расширяется спектр вакцин, зарегистрированных в Российской Федерации, что диктует необходимость разработки нового Календаря профилактических прививок взрослого населения.

Основными прививками, которые рекомендованы взрослому населению большинства стран, являются прививки против дифтерии и столбняка, которые проводятся каждые 10 лет и обеспечивают поддержание иммунитета, приобретенного в детстве (бустер-доза).

Рост заболеваемости коклюшем в последние годы среди новорожденных детей, вспышки коклюша в родильных домах с числом случаев от 2 до 26, вовлечение в эпидемический процесс взрослых, тяжелое течение заболевания у детей до года, подростков и взрослых диктуют необходимость иммунизации взрослого населения против коклюша. Уровень серопротекции от коклюша взрослых, включая беременных, не превышает 20,0–30,0%, что обусловило введение в ряде стран для защиты новорожденных детей иммунизации беременных и взрослых в окружении новорожденных детей («технология кокона»). Группами риска среди взрослого населения, подлежащими вакцинации против коклюша в разных странах, являются студенты вузов, медицинские работники, работники транспорта, сферы образования. Иммунизация медицинских работников против коклюша уже внедрена в Канаде, США, Австралии, Гонконге, Сингапуре, Коста-Рике, Аргентине, Уругвае и ряде стран Европы (9 стран) и снижает риск внутрибольничного распространения коклюша с 49% до

2%. В России, к сожалению, последнюю прививку против коклюша ребенок получает в 3–4 года. С учетом продолжительности поствакцинального противококлюшного иммунитета уже к 9–10 годам ребенок утрачивает иммунитет, и формируется значительная когорта лиц, восприимчивых к этой инфекции среди подростков и взрослых, что приводит к активизации эпидемического процесса. Именно этот процесс мы и наблюдаем сегодня на территории нашей страны. Вышеизложенное диктует необходимость иммунизации групп риска среди взрослого населения.

Взрослые из группы риска развития инвазивных форм пневмококковых инфекций, профессиональных и поведенческих групп риска, а также лица, пребывающие в условиях организованных коллективов, должны быть привиты против пневмококковой инфекции. По данным ВОЗ, пневмококковая инфекция признается одной из самых опасных из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой и является важной причиной заболеваемости и смертности лиц всех возрастов. *S. pneumoniae* является наиболее распространенной причиной бактериальной пневмонии у взрослых. Исследованиями доказано, что риск развития пневмококковой инфекции повышается в несколько раз у пациентов с хроническими заболеваниями, также с увеличением количества фоновых заболеваний и возраста.

Прививки против пневмококковых инфекций взрослому населению включены сегодня в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, однако эти показания не включают такие уязвимые группы риска, как лица с иммунокомпрометирующими состояниями, медицинские работники, лица, находящиеся в организованных коллективах и работающие в сфере образования, торговли, общественного транспорта.

В условиях прогнозируемой активизации эпидемического процесса менингококковой инфекции, тяжести клинического течения и изменения этиологической структуры возбудителя взрослые, относящиеся к профессиональным группам риска, должны быть привиты поливалентными вакцинами (А, С, Y и W135). К группам риска заболеваемости менингококковой инфекцией следует отнести лиц, подлежащих призыву на военную службу (заболеваемость в 3–4 раза превышает заболеваемость в популяции в целом), все категории иммунокомпрометированных лиц, медицинских работников. Вакцинация уже сегодня проводится в ряде стран мира (США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии и в большинстве европейских стран).

В 86-ти странах мира рекомендована иммунизация против папилломавирусной инфекции, направленная на предупреждение в первую очередь рака шейки матки. Из 65-ти государств Европы 30 внедрили прививку против вируса папилломы человека (ВПЧ) в Национальный календарь прививок. ВОЗ рекомендует в качестве целевой группы для плановой ВПЧ-вакцинации детей и подростков в пред- или начальной стадии сексуальной активности, в возрасте 9–13 лет. Во многих странах проводятся программы намеренной вакцинации молодых женщин до 26 лет, в некоторых странах возрастная граница смещена на более старший возраст.

Необходимость иммунизации взрослых против ВПЧ-инфекции продиктована интенсивной диссеминацией ВПЧ среди населения (инфицированность составляет 13,0–40,0%), многообразием клинических форм инфекции и невозможностью нейтрализации источников инфекции, высокой контагиозностью и неконтролируемостью путей передачи. Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в России растет, особенно в когорте женщин младше 45 лет. Между тем, результаты многих клинических исследований (Финляндия, Австрия) подтверждают эффективность вакцинации женщин в возрасте до 45 лет в профилактике различных патологий шейки матки. Таким образом, согласно многим международным рекомендациям любой визит женщины в возрасте до 45 лет к гинекологу может быть поводом

для обсуждения вакцинации против ВПЧ. В шестнадцати странах мира проводится иммунизация как девушек, так и юношей, что предупреждает развитие таких злокачественных новообразований, как рак пениса, орофарингеальный и анальный рак. Кроме того, вакцинация мужчин существенно сокращает число источников возбудителя инфекции в популяции и увеличивает профилактический эффект иммунизации в целом.

В свете вышеизложенного нами разработан проект Национального календаря профилактических прививок для взрослых, состоящий из 2-х разделов. Первый раздел включает информацию о наименовании профилактической прививки, рекомендуемом возрасте иммунизации и схему вакцинации (табл. 61).

Таблица 61. Национальный календарь профилактических прививок РФ для взрослых различных возрастных групп

Наименование профилактической прививки	Возраст граждан, подлежащих вакцинации						
	18–25 л	26–35 л	36–45 л	46–55 л	56–59 л	60–64 л	≥65 л
Грипп	1 доза ежегодно						
Гепатит В	3 дозы (0–1–6 мес.);						
	3 дозы (0–7–21 день) – экстренная схема перед хирургическими вмешательствами						
	3 дозы (0–1–2 мес.) – постконтактная профилактика						
Дифтерия, столбняк, коклюш (ацеллюлярная вакцина)	1 доза каждые 10 лет;						
	по эпид. показаниям, 1–3 дозы в соответствии с официальными рекомендациями						
Краснуха	1–2 дозы						
Корь	1–2 дозы с интервалом от 3 мес.		1–2 дозы по эпид. показаниям с интервалом от 3 мес.				
			1–2 дозы с интервалом от 3 мес. для лиц из групп риска				
Эпидемический паротит	1–2 дозы по эпид. показаниям						
Пневмококковая инфекция	ПКВ13* (1 доза)						
	ППВ23* (1–2 дозы с интервалом от 5 лет)						
	ПКВ13 (1 доза) + ППВ23 (1 доза) с интервалом 8 недель для иммунокомпрометированных лиц						
Менингококковая АСWУ (конъюгированная)	1 доза						

Ветряная оспа	2 дозы с интервалом от 6–10 недель;	
	экстренная профилактика 1 доза в течение первых 72–96 часов	
Гепатит А	2 дозы с интервалом 6–12 мес.	
Клещевой энцефалит	3 дозы (0–6–12 мес.), периодическая ревакцинация 1 раз в 3 года	
Бешенство	3 дозы – предэкспозиционная профилактика (0–7–30 день), периодическая ревакцинация 1 доза;	
	6 доз – постэкспозиционная профилактика (0,3,7,14,30,90 день)	
Бруцеллез	1 доза, ревакцинация по показаниям	
Брюшной тиф	вакцинация 1-2 дозы, периодическая ревакцинация 1 доза	
Желтая лихорадка	1 доза, ревакцинация 1 доза	
Лептоспироз	1 доза, ревакцинация 1 доза	
Лихорадка Ку	1 доза, ревакцинация 1 доза	
Полиомиелит	1 доза по эпидемическим показаниям	
Сибирская язва	1–2 дозы, периодическая ревакцинация 1 доза	
Туляремия	1 доза, ревакцинация 1 доза	
Холера	3 таблетки, ревакцинация 2 таблетки	
Чума	1 доза, ревакцинация 1 доза	
Шигеллез	1 доза, периодическая ревакцинация 1 доза	
ВПЧ2 женщины	3 дозы (0–1–6 мес.)	
ВПЧ4 мужчины	3 дозы (0–2–6 мес.)	
ВПЧ4 женщины	3 дозы (0–2–6 мес.)	

Примечание:

– Вакцинация лиц из групп риска;

ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина;

ППВ23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина;

*выбор вакцины зависит от циркулирующих серотипов пневмококка;

ВПЧ2 – 2-валентная вакцина против вируса папилломы человека;

ВПЧ4 – 4-валентная вакцина против вируса папилломы человека.

Основываясь на опыте большинства стран, вакцинопрофилактика взрослому населению рекомендована приоритетно для групп риска, которые характеризуются высокой вероятностью инфицирования и распространения инфекционных заболеваний и/или тяжелым клиническим течением и высокой летальностью, что предусмотрено во второй части проекта Национального календаря профилактических прививок (табл. 62).

К группам риска среди взрослого населения относятся лица, страдающие хроническими заболеваниями легких, сердца, почек, поджелудочной железы, сахарным диабетом или другими хроническими соматическими заболеваниями; иммунокомпрометированные лица с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (в т. ч. ВИЧ-инфицированные); беременные; группы профессионального риска, которые подвержены риску заболевания и значительному распространению инфекции в условиях своей профессиональной деятельности (работники образования, торговли, общественного транспорта, медицинские работники); и пребывающие в особых условиях организованных коллективов (военнослужащие, дома престарелых, учреждения ФСИН и др.).

Для достижения значительного прогресса в процессе иммунизации взрослых и реализации конечных целей по снижению заболеваемости, смертности и инвалидности необходимо решение следующих задач: координация действий по иммунизации среди всех заинтересованных сторон (органы власти, медицинские организации, средства массовой коммуникации, население) за счет эффективных риск-коммуникаций; интеграция иммунизации в систему оказания медицинской помощи взрослым; внедрение электронных реестров и системы документирования привитости взрослого населения; обеспечение приверженности медицинских работников и взрослого населения к иммунизации; разработка инновационных иммунобиологических лекарственных препаратов и совершенствование технологии производства существующих вакцин.

Таким образом, внедрение Национального календаря профилактических прививок взрослых и улучшение организационных основ вакцинопрофилактики взрослого населения обусловит дальнейшее снижение заболеваемости и смертности при многих заболеваниях, как инфекционных, так и неинфекционных (сердечно-сосудистых, онкологических), предотвратит госпитализацию и уменьшит экономические затраты. Одним из важных результатов вакцинопрофилактики инфекционных болезней у взрослого населения является улучшение качества и увеличение продолжительности жизни.

3.2.3. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой

В условиях осуществления массовой иммунизации популяционные аспекты вакцинопрофилактики приобретают особую актуальность. Использование эпидемиологического метода исследования для оценки фактической эффективности вакцинопрофилактики инфекционных болезней в различных возрастных группах и территориях, дифференцированная оценка пользы и вреда от проводимой массовой иммунизации населения являются тем инструментом врача-эпидемиолога, который позволит ему своевременно принимать управленческие решения. Концепция управления вакцинопрофилактикой как мероприятием была разработана коллективом кафедры эпидемиологии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера в 1994 году, закреплена законодательно (Закон Пермской области о вакцинопрофилактике инфекционных заболеваний, 1997) и внедрена в работу лечебно-профилактических учреждений (учрежденческий уровень) и государственной санитарно-эпидемиологической службы (территориальный уровень).

Эпидемиологический (популяционный) надзор за вакцинопрофилактикой – это слежение за показателями, характеризующими состояние вакцинопрофилактики как мероприятия, в целях своевременного обнаружения дефектов в организации прививочного дела и принятия управленческих решений по устранению выявленных недостатков, изменению стратегии и тактики иммунизации и обеспечению гибкости прививочного календаря.

Цель эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой – управление вакцинопрофилактикой как мероприятием на популяционном уровне для обеспечения упреждающего воздействия на заболеваемость.

Система эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой представлена тремя подсистемами: информационной, диагностической и управленческой (рис. 31).

Рисунок 31. Структура системы эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой



Информационная подсистема эпидемиологического надзора

Информационная подсистема предусматривает сбор сведений, характеризующих вакцинопрофилактику как мероприятие и включает:

- мониторинг документированной привитости;
- серологический мониторинг;
- мониторинг побочного действия вакцин;
- мониторинг эпидемиологической и социально-экономической эффективности.

Мониторинг документированной привитости – оценка привитости по учетно-отчетным документам в различных возрастных группах в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок по следующим показателям: охват прививками, привитость и своевременность иммунизации.

Охват прививками отражает долю привитых против инфекции, получивших хотя бы одну дозу вакцины, среди лиц, кто подлежал вакцинации согласно плану профилактических прививок. Охват прививками определяется среди лиц определенной возрастной группы, проживающих на определенной территории в изучаемый период времени.

Привитость – доля лиц, получивших законченный курс вакцинации среди тех, кто должен быть привит по возрасту. При расчете привитости (в отличие от охвата прививками) учитывают только тех детей, которые получили законченную вакцинацию против инфекции.

Сбор сведений о привитости осуществляется на уровне педиатрического участка по данным журналов профилактических прививок (ф.064-У), карт профилактических прививок (ф.063-У), истории развития ребенка (ф.112-У), сертификата о профилактических прививках (ф.156-У).

Первичные данные сводятся в единую форму по поликлинике, и далее информация передается в территориальные органы и учреждения Роспотребнадзора, последние анализируют ее по территориям и передают в соответствующие ведомства.

Оценка привитости проводится на основании изучения величины охвата прививками лиц декретированного возраста в соответствии с действующим Календарем профилактических прививок. Нормативными показателями охвата прививками в возрастных группах детей до 3-х лет следует считать 95,0%, в старших возрастных группах – 97–98%. Однако опыт борьбы с натуральной оспой показал, что охват прививками на уровне 80–90% недостаточен для ликвидации инфекционного заболевания. Оспу удалось ликвидировать лишь при охвате прививками 99% населения.

Своевременность иммунизации – доля лиц, получивших необходимое число доз вакцины до достижения декретированного возраста среди всех лиц декретированного возраста. Этот показатель отражает своевременность проведения вакцинации в соответствии со сроками, установленными календарем прививок. Декретированный возраст детей – это определенный возраст детей, в который требуется проведение иммунизации против инфекций, которые регламентируются Национальным календарем профилактических прививок.

Между тем, несмотря на значимость и простоту организации мониторинга документированной привитости, условность оценки вакцинопрофилактики по показателям документированной привитости как у отдельных индивидуумов, так и в различных группах населения очевидна. Она косвенна, формальна и не отражает главного результата – фактической привитости и защищенности. Как показали проведенные исследования на модели дифтерийной и коревой инфекции, понятия «привит» и «защищен» неоднозначны. Существуют лица, которые в силу индивидуальных особенностей организма не способны к выработке полноценного иммунного ответа на качественно проведенную вакцинацию, их удельный вес среди населения может достигать 5–15%. У части людей отмечается повышенный уровень антител. После вакцинации количество людей с высоким и очень высоким уровнем антител может достигать 10–15% от числа привитых. Отсутствие полноценного иммунного ответа при проведенной вакцинации может наблюдаться и вследствие введения некачественного препарата, выбора неправильной тактики вакцинации и др. К сожалению, имеет место и оформление документов без проведения вакцинации (фальсификация записи). Поэтому особую значимость в условиях гетерогенности прививаемых популяций и проведения вакцинопрофилактики по единой для всех регионов России схеме приобретает серологический контроль (мониторинговые и скрининговые исследования), с помощью которого можно проследить истинное состояние иммунитета населения при той или иной инфекции.

Серологический мониторинг – это слежение за состоянием популяционного, коллективно-го и индивидуального специфического иммунитета. Он включает в себя оценку удельного веса защищенных в общей популяции населения, удельный вес лиц с низкими защитными титрами, удельный вес серонегативных, а также оценку avidности антител и средней геометрической титра антител. Существуют два вида серологического мониторинга: плановый и экстренный.

Плановый серологический мониторинг предполагает обследование:

- различных возрастных групп населения (иммуноструктура) с целью изменения схемы иммунизации и обеспечения гибкости прививочного календаря;
- индикаторных групп для изменения тактики иммунизации и коррекции индивидуального иммунитета;
- групп риска с целью коррекции индивидуального и коллективного иммунитета.

Экстренный серологический мониторинг включает в себя обследование:

- по клиническим показаниям детей из групп риска развития поствакцинальных осложнений с последующей разработкой индивидуальных схем иммунизации;

- по эпидемиологическим показателям лиц из эпидемических очагов для коррекции индивидуального иммунитета, а также лиц с неизвестным прививочным анамнезом с последующим определением дальнейшей схемы иммунизации.

В условиях низкой заболеваемости или ее отсутствия только с помощью серологических исследований можно оценить истинную иммуноструктуру населения к возбудителям вакциноуправляемых инфекций, выявить группы риска заболевания, оценить эффективность вакцинопрофилактики и обеспечить гибкость прививочного календаря. В Российской Федерации серологический мониторинг является обязательным элементом эпидемиологического надзора за дифтерией, столбняком, коклюшем, корью, краснухой, эпидемическим паротитом, полиомиелитом и гепатитом В.

Мониторинг осуществляется путем серологических исследований сывороток крови привитых людей и включает:

- формирование индикаторных групп населения, характеризующих состояние специфического иммунитета, что позволяет экстраполировать полученные результаты на население обследуемой территории в целом;
- организацию и проведение серологических исследований сывороток крови привитых людей (в «индикаторных» группах населения);
- оценку эффективности проведенной иммунизации.

Организация серологического мониторинга регламентирована МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В).

Отбор лиц для обследования в рамках серологического мониторинга проводится строго в соответствии с основными принципами формирования основных возрастных «индикаторных» групп. «Индикаторные» группы населения включают лиц, имеющих документально подтвержденный прививочный анамнез. При этом срок, прошедший от последней прививки до обследования на наличие дифтерийных и столбнячных антител, коклюшных агглютининов, антител к вирусам кори, краснухи, эпидемического паротита, полиомиелита, гепатита В, должен составлять не менее 3 месяцев. При формировании «индикаторных» групп населения, подлежащих серологическому обследованию, следует придерживаться следующих принципов:

- единство места получения прививки (медицинская организация, центр вакцинопрофилактики, детское дошкольное учреждение, школа и другие организации, где возможно проведение иммунизации), что позволяет выявить организации с низким качеством прививочной работы, а при последующем тщательном расследовании определить факторы риска (нарушение правил хранения, транспортирования вакцин, фальсификацию прививок, их несоответствие срокам и схемам существующего календаря профилактических прививок, технические ошибки и др.) формирования низкого иммунного ответа на введение антигена;
- единство прививочного анамнеза (обследуемая группа населения должна быть однородной, для чего необходим отбор лиц с одинаковым числом прививок и сроком от момента проведения последней прививки);
- сходство эпидемической ситуации, в условиях которой формируются обследуемые группы (формирование групп проводится из коллективов, в которых в течение одного года и более не регистрировались случаи заболеваний дифтерией, коклюшем, корью, краснухой, эпидемическим паротитом, гепатитом В).

Отбор контингентов для обследования начинается с определения территорий. Границы территории определяются сферой обслуживания той или иной медицинской организацией. Это

может быть отдельный организованный коллектив детей и взрослых, врачебный участок, населенный пункт, приписанный к фельдшерско-акушерскому пункту (ФАП), территория обслуживания одной поликлиники. Серологический мониторинг целесообразно проводить в первую очередь на крупных административных территориях субъектов Российской Федерации (в городах, районных центрах) – ежегодно. Каждый год в обследование должны включаться разные районы и поликлиники города (районного центра). Периодичность их обследования должна составлять 6–7 лет (по графику). Для формирования «индикаторной» группы следует выбрать 4 коллектива обследуемых одного возраста (по 2 коллектива от 2 медицинских организаций), не менее 25 человек в каждом коллективе, то есть в каждой «индикаторной» группе должно быть не менее 100 человек (табл. 63).

Таблица 63. «Индикаторные» группы для серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к дифтерии, столбняку, коклюшу, кори, краснухе, эпидемическому паротиту, полиомиелиту и гепатиту В

«Индикаторные» группы	Дифтерия	Столбняк	Корь	Краснуха	Эпидемический паротит	Полиомиелит	Гепатит В	Коклюш
1–2 года	-	-	-	-	-	+	-	-
3–4 года	+	+	+	+	+	+	+	+
9–10 лет	-	-	+	+	+	-	-	-
16–17 лет	+	+	+	+	+	+	+	-
20–29 лет	+	+	+	+	+	+	+	-
в т. ч. 25–29 лет	-	-	+	+	+	-	-	-
30–39 лет	+	+	+	+	+	+	+	-
в т. ч. 30–35 лет	-	-	+	+	+	-	-	-
40–49 лет	+	+	+	+	+	+	+	-
50–59 лет	+	+						

Сыворотки исследуются одновременно в одной лаборатории. Исследования носят многоцелевой характер: одновременно определяются в сыворотке крови антитела к целому ряду инфекций (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, гепатит В). Для проведения серологических исследований сывороток крови в Российской Федерации применяются: реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), реакция агглютинации (РА), иммуноферментный анализ (ИФА), реакция нейтрализации цитопатического действия вируса в культуре клеток ткани (макро- и микрометод). Критерии оценки вакцинопрофилактики как мероприятия представлены на рис. .

Уровень защитного титра антител и серологический метод при каждой нозологической форме представлены в таблице 64.

Таблица 64. Серологический метод исследования сывороток крови при различных инфекционных заболеваниях и защитный уровень антител к данным инфекциям

№ п/п	Инфекция	Защитный уровень антител в сыворотке крови при использовании различных методов исследования			
		РПГА	РА	ИФА	РН
1	Дифтерия	1:40 (20)		0,03	
2	Столбняк	1:20 (10)		0,01	
3	Коклюш		1:160	0,03	
4	Корь	1:10			
5	Краснуха	1:400		25 МЕ/л	
6	Эпидемический паротит	1:10			
7	Гепатит В			0,01 МЕ/л	
8	Полиомиелит				1:8
9	Нів-инфекция	1:40			
10	Грипп	1:40			
11	Гепатит А			22 МЕ/л	

Именно результаты многоцелевого серологического мониторинга явились основанием для изменения схем иммунизации населения против дифтерии (введение иммунизации подростков и взрослых, 1994 г.), кори и краснухи (иммунизация подростков и женщин детородного возраста, 1995 и 2006 гг.), которые сегодня реализуются в рамках Национального календаря прививок.

На основе результатов серологического мониторинга по оценке поствакцинального иммунитета в «индикаторных» группах установлено, что даже при наличии коллективного иммунитета имеются группы лиц, которые не имеют защитного уровня антител. Иммунный ответ на прививку у каждого человека индивидуален и зависит от генетических особенностей, состояния здоровья прививаемого, его образа жизни и других факторов.

Эти «уязвимые» группы, остающиеся незащищенными, создают резервуар для сохранения возбудителя как вида в природе. При накоплении «горючего материала» до определенного уровня наблюдается активизация эпидемического процесса. В связи с этим чрезвычайно важным при проведении серологического мониторинга является своевременное обнаружение групп риска низкого иммунного ответа и разработка для них специальных схем иммунизации (управленческое решение, принимаемое на уровне диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой).

Однако в создании устойчивого иммунитета к инфекционным заболеваниям важное значение имеет не только количество антител, вырабатываемых в результате вакцинации, но и их качество. Этот показатель характеризует прочность и устойчивость образованного комплекса «антиген – антитело» – авидность. Если в сыворотке крови уровень антител находится в защитной концентрации, а индекс авидности антител ниже 30,0%, то риск заболеть данным инфекционным заболеванием составляет 95,0% ($p < 0,001$). Индекс авидности антител равный 10,0% является показателем критического уровня, ниже которого вероятность заболевания возрастает до 99% ($p < 0,001$).

Для ряда инфекций (ЦМВ, ВИЧ, краснуха, эпидемический паротит, токсоплазмоз, шистоматоз) зарубежными производителями выпускаются коммерческие тест-системы, в которых

предусмотрено определение avidности, рассчитаны критерии невосприимчивости к инфекциям, управляемым вакцинопрофилактикой. Так, при дифтерии низкоавидными считаются антитела, при которых ИА менее 30,0%, при краснухе – менее 35,0%, а при цитомегаловирусной и герпетической инфекциях – менее 50,0%.

3.2.4. Мониторинг побочного действия вакцин

Мониторинг побочного действия вакцин представляет собой систему постоянного слежения за безопасностью медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП) в условиях их практического применения. Целью мониторинга является получение материалов, свидетельствующих о безопасности МИБП и совершенствование системы мероприятий по предупреждению возникновения нежелательных и серьезных нежелательных явлений после их применения. Мониторинг побочного действия вакцин проводится на всех уровнях медицинского обслуживания. Первичная регистрация реакции на введение МИБП заключается в установлении диагноза в процессе активного наблюдения за привитым или в случае обращения привитого за медицинской помощью.

В настоящее время любое побочное действие, возникшее на введение МИБП, расценивают как нежелательное явление.

Нежелательное явление (НЯ) – это любое неблагоприятное клиническое явление, проявившееся в ходе исследований и связанное по времени с применением медицинского продукта, независимо от причинно-следственной связи с этим продуктом. В качестве НЯ может рассматриваться любой неблагоприятный и неожиданный признак (включая отклонение от нормы лабораторных показателей), симптом или заболевание (впервые выявленное или обострившееся), по времени связанные с использованием медицинского препарата.

Большинство вакцин применяются десятилетиями, поэтому следует также принимать во внимание типичность реакций. К примеру, вакцина против краснухи не может вызвать гострит, но в то же время может вызвать кратковременную припухлость суставов.

Обычно реакции на прививки инактивированными вакцинами (АКДС, АДС, гепатит В) возникают на 1–2 день после прививки и самостоятельно, без лечения проходят в течение 1–2 дня. После прививки живыми вакцинами реакции могут появиться позже, на 2–10 день, и так же, без лечения пройти в течение 1–2 дней. К НЯ относятся поствакцинальные реакции, которые в свою очередь делятся на местные и общие.

К местным побочным реакциям относятся покраснение, уплотнение, болезненность, отек, имеющие значительный и существенный характер. Также к местным реакциям относятся крапивницу (аллергическая сыпь, напоминающая таковую при ожоге крапивы), увеличение близлежащих от места укола лимфоузлов.

Иногда вакцины устроены так, чтобы намеренно вызывать местные реакции. Речь идет о включении в состав вакцин специальных веществ (обычно это гидроксид алюминия и его соли) или адъювантов, которые призваны вызывать воспаление с тем, чтобы больше клеток иммунной системы «знакомилось» с вакцинным антигеном, с тем, чтобы сила иммунного ответа была выше. Примером таких вакцин являются вакцины АКДС, АДС, против гепатита А и В. Обычно адъюванты используют в инактивированных вакцинах, поскольку иммунный ответ на живые вакцины и так достаточно силен.

Способ введения вакцин также влияет на число местных реакций. Все инъекционные вакцины лучше вводить внутримышечно, причем не в ягодичную (можно попасть в седалищный нерв или в подкожную жировую клетчатку). Мышцы гораздо лучше снабжаются кровью, вакцина лучше всасывается, сила иммунного ответа больше. У детей до 2-х лет наилучшим местом для прививки является передне-боковая поверхность бедра в средней ее трети.

Детей старше двух лет и взрослых лучше всего прививать в дельтовидную мышцу плеча, то самое мышечное утолщение на плече, укол делается сбоку, под углом 90 градусов к поверхности кожи. При подкожном введении вакцин частота местных реакций (покраснение, уплотнение) будет заведомо выше, а всасывание вакцин и как следствие иммунный ответ могут быть ниже, чем при внутримышечном введении.

К общим поствакцинальным реакциям относят охватывающую значительные участки тела сыпь, повышение температуры тела, беспокойство, нарушения сна и аппетита, головную боль, головокружение, кратковременную потерю сознания, цианоз, похолодание конечностей. У детей встречается такая реакция, как длительный необычный плач.

При введении живых вакцин иногда возможно практически полное воспроизведение натуральной инфекции в ослабленной форме. Показателен пример прививки против кори, когда на 5–10 сутки после вакцинации возможна специфическая поствакцинальная реакция, характеризующаяся повышением температуры тела, симптомами ОРЗ, своеобразной сыпью – все это классифицируется как «привитая корь».

Оценка выраженности поствакцинальных реакций осуществляется по нижеприведенной шкале:

Местные реакции

0 – отсутствует	Отсутствие симптомов
1 – слабая	Гиперемия диаметром до 50 мм или инфильтрат диаметром до 25 мм
2 – средняя	Гиперемия диаметром более 50 мм или инфильтрат диаметром 26–50 мм
3 – сильная	Инфильтрат более 50 мм в диаметре

Общие реакции

0 – отсутствует	Отсутствие симптомов
1 – слабая	Наличие слабовыраженных симптомов
2 – средняя	Симптомы, заметно нарушающие нормальную ежедневную деятельность
3 – сильная	Симптомы, препятствующие нормальной ежедневной деятельности

Лихорадка

0 – отсутствует	£ 37°C
1 – слабая	> 37°C – £ 37,5°C
2 – средняя	> 37,6°C – £ 38,5°C
3 – сильная	> 38,6°C

Для регистрации нежелательного явления врач должен определить взаимосвязь симптомов с проводимой вакцинацией, оценивая их по следующим категориям: «определенная», «вероятная», «возможная», «сомнительная», «несвязанная».

«**Определенная**» – в тех случаях, когда реакция возникает в определенных допустимых временных пределах после проведения вакцинации и не может быть обоснована наличием какого-либо другого фактора (например, клиническим состоянием, факторами окружающей среды/токсическими факторами).

«Вероятная» – в тех случаях, когда реакция возникает в определенных допустимых временных пределах после проведения вакцинации и вряд ли имеет отношение к наличию какого-либо другого фактора (например, клинического состояния, фактора окружающей среды/токсическими факторами). К тому же, реакция должна соответствовать известному стандарту ответа, предположительно связанного с проводимой вакцинацией.

«Возможная» – в тех случаях, когда реакция возникает в определенных допустимых временных пределах после проведения вакцинации, но также может быть убедительно обоснована наличием других факторов (например, клиническим состоянием, факторами окружающей среды, токсическими факторами).

«Сомнительная» – в тех случаях, когда реакция не возникает в определенных допустимых временных пределах после проведения вакцинации, а также может быть убедительно обоснована наличием других факторов (например, клиническим состоянием, факторами окружающей среды/токсическими факторами). Кроме того, реакция не соответствует известному стандарту ответа, предположительно связанного с проведением вакцинации, и не возникает вновь при повторном проведении вакцинации.

«Несвязанная» – в тех случаях, когда существует достаточное количество информации, указывающей на то, что нежелательное явление не является следствием проведения вакцинации.

«Серьезное нежелательное явление (СНЯ)» – любое неблагоприятное клиническое проявление, возникшее в период после вакцинации, которое требует госпитализации для проведения лечения, приводит к возникновению стойкой или значительной потери дееспособности/инвалидности, а также представляет угрозу для жизни.

К СНЯ относят осложнения, которые могут быть связаны с вакцинацией (поствакцинальные осложнения), или не имеющие связи с вакцинацией (интеркуррентные заболевания).

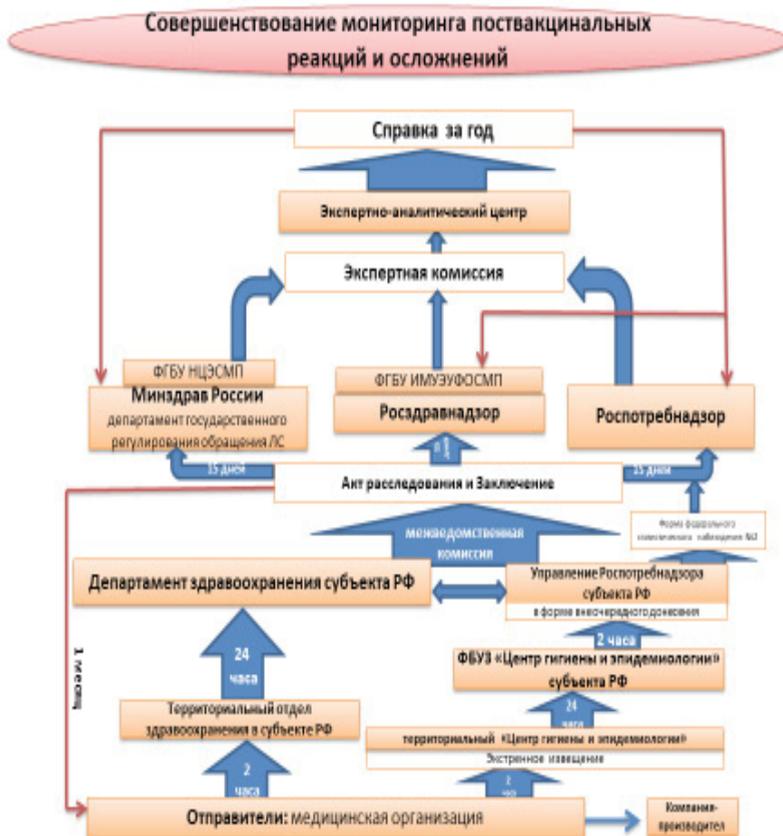
Поствакцинальное осложнение – это нежелательные и достаточно тяжелые состояния, возникающие после прививки. К примеру, резкое падение артериального давления (анафилактический шок) как проявление немедленной аллергической реакции на какой-либо компонент вакцины нельзя назвать ни нормальной побочной реакцией, ни даже тяжелой побочной реакцией, так как анафилактический шок и коллапс требуют реанимационных мер. Другими примерами осложнений являются судороги, неврологические нарушения, аллергические реакции разной степени тяжести и пр.

В отличие от поствакцинальных реакций, осложнения редко зависят от состава вакцин и основными их причинами считаются:

- нарушения условий хранения вакцины (перегревание в течение длительного времени, переохлаждение и замораживание вакцин, которые нельзя замораживать);
- нарушения техники введения вакцины (особенно актуально для БЦЖ, которая должна вводиться строго внутрикожно);
- нарушение инструкции по введению вакцины (от несоблюдения противопоказаний вплоть до введения пероральной вакцины внутримышечно);
- индивидуальные особенности организма (неожиданно сильная аллергическая реакция на повторное введение вакцины);
- присоединение инфекции (гнойные воспаления в месте инъекции) и инфекции, в инкубационном периоде которых проводилась прививка.

Возникшее поствакцинальное осложнение подлежит обязательному расследованию для выяснения причин возникновения данного явления и связано ли данное осложнение с вакцинацией. Алгоритм совершенствования мониторинга причин возникновения поствакцинального осложнения представлен ниже, на рисунке 32.

Рисунок 32. Алгоритм совершенствования мониторинга причин возникновения поствакцинального осложнения



На уровне медицинских организаций необходима регистрация не только поствакцинальных осложнений, но и сильных поствакцинальных реакций, а также интеркуррентных заболеваний с последующим определением факторов риска их возникновения и принятием управленческих решений. Существующая в России система регистрации и анализа поствакцинальных реакций требует совершенствования. Она не позволяет выявить все случаи побочного действия вакцин. Между тем, анализ причин возникновения сильных и необычных поствакцинальных реакций является основой профилактики поствакцинальных осложнений и залогом доверия населения к профилактическим прививкам. В связи с этим анализ всех актов расследования поствакцинальных осложнений необходимо производить не только на региональном, но и федеральном уровне с последующей рассылкой результатов анализа по всем заинтересованным учреждениям.

3.2.5. Мониторинг эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики

Оценка эпидемиологической эффективности предусматривает сбор информации об уровне заболеваемости, проявлениях эпидемического процесса во времени, в пространстве и среди различных групп населения. Кроме того, проводится сопоставление заболеваемости на территории, где иммунизацию проводили, и на территории, где иммунизацию не проводили, при условии одинакового уровня заболеваемости на этих территориях в течение нескольких предыдущих лет. Основными критериями оценки эффективности массовой иммунизации служат не только показатели заболеваемости, но и смертности, изменения в характере очаговости, сезонности и цикличности, возрастной структуре больных, а также клиническом течении инфекционной болезни, которые учтены за достаточно длительный период времени до и после проведения прививок. Предусматривается определение следующих показателей: индекса эффективности, коэффициента (показателя) защищенности, коэффициента тяжести клинического течения болезни.

Принято разграничивать потенциальную эпидемиологическую эффективность и фактическую эффективность вакцинопрофилактики. Потенциальная эпидемиологическая эффективность – это максимально достижимая возможность предупреждения и снижения заболеваемости при осуществлении вакцинопрофилактики по данной схеме данным препаратом. Потенциальная эффективность иммунопрофилактики тождественна понятию «профилактическая эффективность вакцины».

Фактическая эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики определяется как реально достигнутое снижение и предупреждение заболеваемости в результате проведения вакцинопрофилактики по данной схеме данным препаратом.

Оценка потенциальной эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики определенной вакциной проводится в рамках работ по регистрации новой вакцины по специальной утвержденной программе. Такой опыт проводится только в условиях специально организованного контролируемого полевого эпидемиологического испытания.

Для изучения эпидемиологической эффективности вакцины необходимо формирование двух равноценных групп (опытной и контрольной).

Эпидемиологическая эффективность вакцины оценивается путем сравнения показателей заболеваемости в группе привитых испытуемым препаратом и не привитых. Сроки наблюдения обычно выбираются с учетом времени сезонного подъема данного заболевания, и в основном они должны быть не менее 10–12 месяцев. Индекс эффективности позволяет определять, во сколько раз была снижена заболеваемость среди привитых, по сравнению с непривитыми за период наблюдения. Его определяют делением показателя заболеваемости среди непривитых (контроль) на заболеваемость среди получивших прививку (опытная группа). Расчет проводят в относительных показателях на 100, 1000 данного контингента в зависимости от численности групп.

Потенциальная эффективность вакцинопрофилактики оценивается по двум основным показателям: индексу эффективности и коэффициенту эффективности (показателю защищенности).

Индекс эффективности вакцинопрофилактики против той или иной инфекции отражает отношение заболеваемости в группе непривитых и привитых данным препаратом, то есть показывает, во сколько раз заболеваемость среди привитых ниже, чем заболеваемость среди непривитых.

$ИЭ = B/A$, где ИЭ – индекс эффективности, А – заболеваемость привитых лиц, В – заболеваемость непривитых лиц. Выражается в разгах. Этот показатель аналогичен показателю «относительный риск» (Relative Risk, RR).

Коэффициент эффективности (показатель защищенности) характеризует удельный вес лиц из числа привитых, защиту которых от инфекции обеспечила именно вакцинация данным препаратом.

$KЭ = ((B - A)/B) \times 100$, где КЭ – коэффициент эффективности (%), А – заболеваемость привитых лиц, В – заболеваемость непривитых лиц.

Индекс эффективности менее нагляден, чем коэффициент, и менее удобен для сопоставления эффективности нескольких препаратов. Поэтому при сравнении эффективности однонаправленных вакцин лучше пользоваться коэффициентом эффективности.

3.2.6. Мониторинг экономической эффективности вакцинации

Следует также отметить, что вакцинация представляет собой весьма результативное в экономическом плане мероприятие. Согласно данным специалистов Центра по контролю за инфекционными болезнями (США, Атланта), 1 доллар, вложенный в вакцинации против кори, дает прибыль, равную 11,9 доллара. Прибыль при иммунизации против полиомиелита равна 10,3 доллара, паротита – 6,7 доллара. Известно, что на 1 доллар, вложенный сегодня в вакцинацию против краснухи, приходится 7,7 доллара, которые сейчас тратятся на борьбу с этим заболеванием. Экономический эффект удваивается, если используется тривакцина (корь-краснуха-паротит). Иммунопрофилактика коклюша и инфекций, вызываемых гемофильной палочкой, приносит прибыль, соответственно равную 2,1–3,1 и 3,8 доллара. На ликвидацию оспы было затрачено 313 млн долларов, величина предотвращенного ущерба ежегодно составляет 1–2 млрд долларов. Ни одна отрасль народного хозяйства не дает такой впечатляющей отдачи. Все затраты на мероприятия, проведенные под эгидой ВОЗ по ликвидации оспы, окупались в течение одного месяца после провозглашения ее ликвидации.

Расчетно-аналитическую процедуру расчета экономической эффективности вакцинации можно представить в виде следующих последовательных шагов:

1. Определение количества прививаемых контингентов. При ретроспективных расчетах используются фактические данные, при перспективных (прогнозных) – процедура усложняется составлением таблиц дожития в каждой возрастной группе (с учетом общей смертности), что особенно актуально в случае вакцинации детей первых лет жизни.
2. Расчет экономических затрат на лечение и уход за заболевшими (острый случай, заболевание хроническое, и осложнения легкие и тяжелые) выполняется перемножением соответствующих величин на 1 случай и число случаев. Естественно, что чем выше распространенность болезни и тяжелее ее клиническое течение, тем больше экономические затраты, связанные с лечением больных.
3. Расчет числа прививок (вакцинация и ревакцинация), доз и экономических затрат на проведение прививочной работы среди когорты населения, подлежащего вакцинации (пункт 1). Здесь необходимо учитывать кратность вакцинации (согласно Календарю прививок), стоимость одной дозы вакцины, стоимость осмотра врачом и манипуляции прививки. Экономические затраты определяются с учетом фактического (или предполагаемого) охвата прививками.
4. Определение вероятного числа заболеваний в случае проведения вакцинации с учетом охвата, эффективности вакцинации (как мероприятия) и предполагаемого уровня заболеваемости. Результаты расчетов оценивают медицинскую эффективность вакцинации.
5. Определение экономических затрат на лечение и обслуживание заболевших на фоне вакцинации (возможно для различных сочетаний охвата и эффективности вакцинации) при различных уровнях заболеваемости и учете доли рассматриваемых клинических форм (острый случай, легкие и тяжелые, длительные осложнения) в общей совокупности заболевших.

6. Расчет стоимости лечения поствакцинальных осложнений на основе вероятности их возникновения (по данным исследований или литературы) с учетом клинического характера течения.
7. Обобщение затрат на стратегию или вакцинации: расходы на собственно вакцинацию, на лечение заболевших на фоне вакцинации и на лечение пост-вакцинальных осложнений.

Таким образом, для оценки экономической эффективности вакцинопрофилактики привлекаются многочисленные демографические (численность населения, смертность), эпидемиологические (заболеваемость, охват вакцинацией, эффективность мероприятия), иммунологические (активность препарата), клинические (частота осложнений, тяжесть течения, длительность госпитализации, летальность) и стоимостные показатели (стоимость вакцинации, затраты на лечение острого случая и осложнений), от достоверности которых зависит окончательный результат расчетов.

Диагностическая подсистема эпидемиологического надзора. Диагностическая подсистема в системе эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой предусматривает эпидемиологическую диагностику состояния вакцинопрофилактики с определением нозологической формы, территорий (медицинских организаций, врачебных участков), групп и времени риска по тому или иному показателю, характеризующему вакцинопрофилактику с последующим выходом на факторы риска.

Исследования, проведенные нами, показали, что при отсутствии достоверных различий в показателях документированной привитости детей с анемией и здоровых, уровень защищенности их от дифтерии и кори был различен.

Средний геометрический титр дифтерийного антитоксина в сыворотке крови здоровых детей 3-х лет (индикаторная группа), получивших законченный курс вакцинации и первую ревакцинацию против дифтерии, составила $8,2 \pm 0,9 \log_2 X$ против $6,5 \pm 0,7 \log_2 X$ у детей с анемией ($p < 0,05$). Удельный вес серонегативных среди детей 3-х лет, привитых на фоне анемии, составил $23,8 \pm 2,5\%$ при отсутствии таковых в группе здоровых. Статистически значимо отличались показатели противодифтерийного иммунитета и у детей, привитых на фоне анемии, в индикаторных группах 7 и 11 лет. Удельный вес детей, в сыворотке крови которых дифтерийный антитоксин определен в защитных титрах (1:40 и выше), составил, соответственно, $44,3 \pm 2,8$ и $68,7 \pm 5,1\%$ против $99,1 \pm 2,4$ и $88,1 \pm 5,2\%$ в группе здоровых ($p < 0,001$). Аналогичные закономерности выявлены и при оценке поствакцинального противокорьевого иммунитета. Удельный вес серонегативных среди привитых на фоне анемии в индикаторных группах 3 и 7 лет составил, соответственно, $33,3 \pm 3,7$ и $26,9 \pm 2,9\%$ при отсутствии таковых в группе здоровых.

Выявленные различия в показателях специфического поствакцинального иммунитета в группах здоровых детей и детей с анемией позволили отнести последних к группе риска низкого иммунного ответа и обусловили необходимость дальнейших исследований по оценке их здоровья и поиска оптимальной тактики их иммунизации.

Среди факторов риска, оказавших негативное влияние на формирование коллективного и популяционного иммунитета, как было установлено нами в рамках диагностической подсистемы эпидемиологического надзора на основе результатов социально-экологического мониторинга, явились организация и сбалансированность питания и уровень антропогенной нагрузки. Согласно глобальной статистике почти 850 миллионы людей истощены, миллиарды проживают в условиях высокого экологического риска, а значит, понимание того, как статус питания и уровень антропогенного загрязнения внешней среды влияют на индуцированный вакцинацией иммунитет людей, имеет решающее значение.

Выявлены статистически значимые различия в показателях поствакцинального противодифтерийного иммунитета у детей и подростков с неорганизованным и организованным питанием. Уровень серопротекции от дифтерии детей и подростков, питающихся органи-

зовано, составил 100% против 84,34% среди школьников с неорганизованным питанием. Средняя арифметическая титра дифтерийного антитоксина составила 1 : 89,54 ± 1,24 против 1 : 550,81 ± 1,24 соответственно ($p < 0,05$).

Сбалансированное организованное питание воспитанников детского дома по макро- и микронутриентам обеспечивает более высокий уровень серологической защиты от дифтерии ($\chi^2=5,8$, $p < 0,05$), по сравнению с таковым среди детей и подростков детских домов, рационы которых характеризуются белково-минерально-витаминной недостаточностью.

Наибольшее влияние на формирование поствакцинального противодифтерийного иммунитета отказывают такие нутриенты, как витамин С, В2, В6, фолацин, йод, общий и животный белок, коэффициенты линейной корреляции колебались от 0,36 до 0,52 ($p < 0,05$).

В рамках социально-гигиенического мониторинга установлено негативное влияние на формирование поствакцинального противодифтерийного иммунитета загрязнений атмосферного воздуха вследствие интоксикации организма ребенка экзоксенобиотиками и развития вторичного иммунодефицитного состояния.

Сравнительная оценка состояния поствакцинального противодифтерийного иммунитета у детей, проживающих в разных, по интенсивности загрязнения, районах, выявила неоднозначность показателей, характеризующих структуру и уровень специфического иммунитета. Наиболее низкие показатели противодифтерийного иммунитета у детей всех возрастных групп имели дети из наиболее загрязненного микрорайона. Среди них отмечался наибольший процент серонегативных (8,3%). Установлена прямая сильная корреляционная связь между уровнем загрязнения атмосферного воздуха и долей серонегативных детей.

Количество детей, имеющих протективный уровень дифтерийного антитоксина, в данном микрорайоне также было достоверно ниже, чем в более чистых. Коэффициент корреляции между суммарным уровнем загрязнения атмосферного воздуха и долей лиц с протективным уровнем дифтерийного антитоксина составил (-) 0,8.

Исследование биосред детей на содержание в них солей тяжелых металлов и органических соединений показало достоверные различия в содержании исследуемых веществ по сравнению с детьми из относительного «чистого» микрорайона. В волосах детей основной группы в количестве, достоверно большем, чем в группе сравнения, содержались медь, марганец, свинец, хром, цинк и никель. В моче аналогичная ситуация отмечалась по меди, марганцу, свинцу, хрому, никелю, толуолу, этилбензолу, сероуглероду, формальдегиду, ацетону, бутиловому спирту ($p < 0,05$). На основании проведенных исследований предложен комплекс неспецифической медико-экологической реабилитации детей, проживающих на территориях экологического риска.

Таким образом, использование методологии комплексной оценки вакцинопрофилактики, осуществляемой на основе принципов доказательной медицины с использованием показателей документированной привитости, иммуноструктуры и эпидемиологической эффективности, выявило неоднозначность факторов риска, действующих на отдельных административных территориях, и подтвердило необходимость эпидемиологической диагностики вакцинопрофилактики для обеспечения упреждающего воздействия на заболеваемость, перехода от централизованного управления эпидемическим процессом к региональному и гибкости прививочного календаря.

Управленческая подсистема эпидемиологического надзора

Управленческая подсистема предусматривает принятие обоснованных решений, направленных на коррекцию индивидуального, коллективного и популяционного иммунитета, совершенствование национального и региональных календарей профилактических прививок и организационных основ прививочного дела.

Говоря о перспективах развития системы эпидемиологического надзора в современных условиях, следует заметить, что расширение числа и увеличение объемов профилактических прививок, широкое использование комбинированных вакцин, изменение регламентирующих схем иммунизации требуют использования информационных технологий с разработкой и внедрением в практику органов и учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора соответствующих программных продуктов. Для определения объемов профилактических прививок, не регламентируемых нормативными документами, целесообразно на уровне региона на основе корреляционного и регрессионного анализа в рамках документированной привитости определять те объемы профилактических прививок, которые обеспечат достижение целевых показателей заболеваемости по той или иной инфекции.

Контрольные вопросы

1. Определите место иммунопрофилактики в системе профилактических и противоэпидемических мероприятий.
2. Укажите роль иммунопрофилактики в решении демографических проблем.
3. Дайте оценку достижений и перспектив иммунопрофилактики.
4. Укажите направления совершенствования национального календаря прививок.
5. Укажите направления совершенствования вакцинации взрослых.
6. Укажите направления оценки качества и эффективности иммунопрофилактики.
7. Укажите критерии оценки эффективности иммунопрофилактики.
8. Определите структуру и содержание эпидемиологического надзора за иммунопрофилактикой.
9. Сформулируйте алгоритм учета и расследования поствакцинальных осложнений.
10. Укажите направления деятельности по формированию приверженности к вакцинации населения и медработников.

Тестовые задания

1. **Расследование причин поствакцинальных осложнений (ПВО) является функциональной обязанностью:**
 - а) Роспотребнадзора;
 - б) лечебно-профилактического учреждения;
 - в) Росздравнадзора;
 - г) прокурорского надзора;
 - д) Министерства здравоохранения.
2. **В какие сроки наиболее часто могут развиваться местные поствакцинальные реакции после введения вакцины:**
 - а) через 5 дней;
 - б) через 1–2 дня;
 - в) через неделю;
 - г) через несколько часов;
 - д) через месяц.
3. **Максимальный срок хранения МИБП на третьем уровне холодовой цепи составляет:**
 - а) 1 месяц;
 - б) 2 месяца;
 - в) 3 месяца;
 - г) 6 месяцев;
 - д) 12 месяцев.

4. При первичном иммунном ответе на вакцину вырабатываются:
 - а) только IgG;
 - б) IgM, а затем IgG;
 - в) IgG, а затем IgM;
 - г) только IgM;
 - д) только IgA.
5. Что из перечисленного относится к поствакцинальным реакциям:
 - а) вакцинассоциированный полиомиелит;
 - б) регионарный лимфаденит;
 - в) энцефалит;
 - г) синдром Стивенса – Джонса;
 - д) отек Квинке.
6. Поствакцинальным осложнением на введение АКДС является:
 - а) повышение температуры тела до 37°C;
 - б) гиперемия в месте введения вакцины;
 - в) судороги;
 - г) уплотнение в месте введения вакцины;
 - д) ОРВИ.
7. Все из перечисленных утверждений верны, кроме:
 - а) профилактические прививки проводятся в соответствии с Календарем прививок;
 - б) в день прививки ребенок должен быть осмотрен врачом;
 - в) перед прививкой необходимо провести бракераж препарата;
 - г) открытая ампула с вакциной может храниться в холодильнике в течение 6 часов;
 - д) прививку следует производить в положении вакцинируемого сидя или лежа.
8. Препараты для активной иммунизации должны отвечать следующим требованиям, кроме:
 - а) иммуногенность;
 - б) стерильность;
 - в) низкая реактогенность;
 - г) пирогенность;
 - д) безопасность.
9. Вакцинация против какой инфекции не предусмотрена Национальным календарем профилактических прививок:
 - а) клещевой энцефалит;
 - б) брюшной тиф;
 - в) ветряная оспа;
 - г) папилломавирусная инфекция;
 - д) ротавирусная инфекция.
10. С какого возраста рекомендована вакцинация против гриппа:
 - а) 12 месяцев;
 - б) 6 месяцев;
 - в) 7 месяцев;
 - г) 18 месяцев;
 - д) 2 месяца.
11. Кто из перечисленных групп не относится к группам профессионального риска заражения гепатитом А:
 - а) работники, контактирующие с детьми (ясли, детский сад, школы);
 - б) работники транспорта;

- в) рабочие системы канализации;
- г) воинские контингенты, командированные, направляющиеся в высоко и умеренно эндемичные зоны;
- д) все выше перечисленные.
- 12. Какое из перечисленных противопоказаний является ложным:**
- а) аллергия к аминогликозидам;
- б) аллергия к пекарским дрожжам;
- в) атопический дерматит;
- г) афебрильные судороги в анамнезе;
- д) ПВО на предыдущее введение вакцины.
- 13. ИЛП хранились при температуре -20°C . Можно использовать после размораживания:**
- а) живую коревую вакцину;
- б) дифтерийно-столбнячный анатоксин;
- в) вакцину рекомбинантную дрожжевую против гепатита В;
- г) туляремийную вакцину;
- д) вакцину против клещевого энцефалита.
- 14. Как часто осуществляется влажная уборка прививочного кабинета:**
- а) 1 раз в сутки;
- б) 2 раза в день;
- в) 1 раз в 2 дня;
- г) 1 раз в неделю;
- д) 3 раза в день.
- 15. Укажите место инъекции у детей от 0 до 3 лет при внутримышечном способе введения вакцины:**
- а) дельтовидная мышца (участок ниже акромиального отростка и выше подмышечной впадины);
- б) латеральная часть четырехглавой мышцы (передне-наружная область бедра);
- в) верхний латеральный квадрант ягодичной мышцы;
- г) трапециевидная мышца;
- д) нижний латеральный квадрант ягодичной мышцы.
- 16. Какие из перечисленных нормативных документов регламентируют проведение иммунопрофилактики инфекционных болезней:**
- а) «Закон об иммунопрофилактике» от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ;
- б) «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ;
- в) «Организация иммунопрофилактики инфекционных болезней. СП 3.3.2367-08»;
- г) «Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов. СП-3.3.2-333.2-16»;
- д) все перечисленное верно.
- 17. Развитие энцефалита после введения АКДС-вакцины, как правило:**
- а) является поствакцинальной реакцией;
- б) является поствакцинальным осложнением;
- в) не имеет причинно-следственных связей с вакциной;
- г) нежелательное явление, связанное с введением вакцины;
- д) серьезное нежелательное явление, связанное с введением вакцины.
- 18. Паротитная вакцина содержит:**
- а) живой вирус эпидемического паротита;
- б) инактивированный вирус эпидемического паротита;

- в) живой вакцинный штамм вируса эпидемического паротита;
 г) инактивированный вакцинный штамм вируса эпидемического паротита;
 д) поверхностный антиген вируса эпидемического паротита.
- 19. Продолжительность поствакцинального противогриппозного иммунитета при введении инактивированной вакцины:**
- а) 5–6 месяцев;
 б) 6–12 месяцев;
 в) 1–2 года;
 г) 5 лет;
 д) пожизненно.
- 20. Наиболее реактогенными противогриппозными вакцинами являются:**
- а) живые вакцины;
 б) сплит-вакцины;
 в) субъединичные вакцины;
 г) вирусомальные вакцины;
 д) инактивированные.
- 21. Регистрационное удостоверение на разрешение к применению вакцины на территории РФ выдается:**
- а) органами Роспотребнадзора;
 б) отделом биологического контроля изготовителя;
 в) Минздравом РФ;
 г) Росздравнадзором РФ;
 д) Федеральным центром гигиены и эпидемиологии.
- 22. При вскрытии коробки с коревой вакциной в ней не оказалось инструкции по применению препарата, следует:**
- а) воспользоваться инструкцией из другой коробки той же серии;
 б) применять без инструкции, зная технику проведения прививок;
 в) взять инструкцию у другого врача;
 г) запретить использование вакцины;
 д) наличие инструкции не является обязательным условием использования препарата.
- 23. К поствакцинальной реакции относят:**
- а) стойкое нарушение состояния здоровья, обусловленное введением некачественного прививочного препарата;
 б) тяжелое нарушение состояния здоровья, связанное с нарушением правил отбора на прививку;
 в) физиологическую реакцию на введение прививочного препарата;
 г) патологическую реакцию, обусловленную нарушением техники иммунизации;
 д) все вышеперечисленное.
- 24. Для сбора острых отходов класса Б должны использоваться:**
- а) многоразовые непрокальваемые влагостойкие емкости (контейнеры);
 б) одноразовые непрокальваемые влагостойкие емкости (контейнеры);
 в) одноразовые пакеты, помещенные в маркированные емкости (контейнеры);
 г) одноразовые или многоразовые непрокальваемые влагостойкие емкости (контейнеры);
 д) одноразовые непрокальваемые влагостойкие емкости (контейнеры), маркированные знаком «Биологическая опасность».
- 25. На рабочих местах сбор в общие емкости использованных шприцев в неразобранном виде с предварительным отделением игл, перчаток, перевязочного материала и т. д., относящихся к отходам класса Б:**

- а) не допускается;
- б) допускается во всех случаях;
- в) допускается в случае применения в организации аппаратных методов обеззараживания;
- г) не допускается в инфекционных и фтизиатрических отделениях/стационарах;
- д) допускается только в операционных блоках и перевязочных.

26. Установите соответствие между достижениями вакцинопрофилактики и инфекционными болезнями:

Достижения вакцинопрофилактики	Инфекционные болезни
А. Ликвидирована в глобальном масштабе	1. Натуральная оспа
Б. Ликвидирована в отдельном регионе	2. Дифтерия
В. Находится на стадии элиминации	3. Корь
Г. Достигнут спорадический уровень заболеваемости	4. Полиомиелит

27. Установите соответствие между видом профилактических прививок и инфекцией:

Вид профилактических прививок	Инфекции
А. Декретированные	1. Туляремия
Б. Прививки по эпидемическим показаниям	2. Туберкулез
	3. Гепатит В
	4. Сибирская язва
	5. Грипп
	6. Дифтерия

28. Установите соответствие между возрастом ребенка, состоянием его здоровья, прививочным анамнезом и рекомендациями по иммунизации против пневмококковой инфекции:

Возраст ребенка, состояние здоровья и прививочный анамнез в отношении пневмококковой инфекции	Рекомендации по иммунизации
А. Ребенок 4-х лет из группы длительно и часто болеющих, 2 года привит ПКВ	1. 2 дозы ПКВ с интервалом 1 месяц, затем 1 дозу Пневмо 23 через 2 месяца
Б. Ребенок 2 года 2 месяца из группы длительно и часто болеющих, против пневмококковой инфекции ранее не привит	2. Ввести вакцину Пневмо 23
В. Ребенок из группы высокого риска инфицирования 3-х лет, привит в 2,5 года вакциной Пневмо 23	3. 2 доза ПКВ с интервалом 2 месяца
Г. Ребенок 6 лет из группы длительно и часто болеющих, ранее не привит	4. 1 доза вакцины Пневмо 23

29. Установите соответствие между защитным уровнем антител и инфекцией:

Инфекция	Уровень антител
А. Дифтерия	1. 25 МЕ/л
Б. Краснуха	2. 1:20
В. Грипп	3. 1:40
Г. Гепатит В	4. 1:8 – 1:16
Д. Полиомиелит	5. 10 МЕ/л

30. Установите соответствие между номером учетной документации по прививкам и ее названием:

Номер формы	Название формы
А. ф. 112/у	1. Карта профилактических прививок
Б. ф. 063/у	2. История развития ребенка
В. ф. 156/у-93	3. Медицинская карта амбулаторного больного
Г. ф. 125/у	4. История развития новорожденного
Д. ф. 97/у	5. Сертификат профилактических прививок

31. Установите соответствие между вакциной и способом введения:

Вакцины	Техника введения
А. АКДС	1. Внутривенно
Б. Корева	2. Внутримышечно
В. БЦЖ	3. Накожно
Г. Противочумная	4. Подкожно
Д. Полиомиелитная	5. Перорально

32. Установите соответствие между клинической формой заболевания в поствакцинальном периоде (ПВО) и сроком его появления:

Клинические формы заболевания	Сроки их появления
А. Анафилактический шок, анафилактоидная реакция, коллапс	1. До 15 суток
Б. Синдром сывороточной болезни	2. До 3 суток
В. Тяжелые генерализованные аллергические реакции(с-м Стивенса – Джонсона, Лайела, рецидивирующие отеки Квинке, сыпи и др.)	3. Первые 12 часов

33. Установите соответствие между видом гриппозной вакцины и ее компонентами:

Виды вакцин	Компоненты вакцин
А. Цельновирионная вакцина	1. Содержит разрушенные инактивированные вирионы вируса гриппа
Б. Сплит-вакцина	2. Содержит суспензию инактивированных высокоочищенных цельных вирионов вируса гриппа
В. Субъединичная вакцина	3. Содержит два вирусных белка (гемагглютинин и нейроминидаза)

34. Установите соответствие между способом приобретения иммунитета и его видом:

Способ приобретения иммунитета	Вид иммунитета
А. Передача материнских антител с грудным молоком	1. Естественный активный
Б. Введение вакцин	2. Естественный пассивный
В. Перенесенная инфекция	3. Искусственный активный
Г. Введение иммуноглобулинов	4. Искусственный пассивный

35. Установите соответствие между названием вакцины и входящими в ее состав компонентами:

Название вакцины	Компоненты вакцины
А. Инфанрикс	1. АаКДС
Б. Пентаксим	2. АаКДС + ИПВ + Hib
В. Инфанрикс Гекса	3. АаКДС + ИПВ + Hib + ГВ
Г. Тетраксим	4. АаКДС + Hib

36. Установите соответствие между видом вакцинассоциированного полиомиелита (ВАП) и условиями его развития:

Вид ВАП	Условия развития ВАП
А. ВАП реципиента	1. При инфицировании диким вирусом полиомиелита
	2. При введении здоровому ребенку инактивированной полиомиелитной вакцины
	3. При введении ребенку с иммунодефицитом инактивированной полиомиелитной вакцины
Б. ВАП контактных	4. При инфицировании вакцинными штаммами полиомиелит непривитых лиц, находящихся в окружении привитых
	5. При введении ребенку с иммунодефицитом оральной полиомиелитной вакцины

37. Установите соответствие между местными проявлениями вакцинации БЦЖ-вакциной и сроками их возникновения в поствакцинальном периоде:

Местные проявления вакцинации БЦЖ	Сроки
А. Нагноение и изъязвление инфильтрата	1. 4–6 недель
Б. Появление инфильтрата	2. 15–20 мин.
В. Образование лимонной корочки	3. 4–6 мес.
Г. Образование рубца	4. 12–18 мес.
	5. 6–8 мес.

38. Установите соответствие между категорией осложнений на введение БЦЖ-вакцины и его клиническим проявлением:

Категория поствакцинального осложнения	Клиническое проявление
А. Локальные поражения	1. Холодный абсцесс
Б. Диссеминированные БЦЖ-инфекции	2. Узловая эритема
В. Генерализованные БЦЖ-инфекции	3. Генерализованные поражения с летальным исходом
Г. Поствакцинальный БЦЖ- синдром	4. Остеит

39. Установите соответствие между вакциной и противопоказанием к ее постановке:

Вакцина	Противопоказания
А. Вакцина гепатита В	1. Прогрессирующие заболевания нервной системы, афебрильные судороги в анамнезе
Б. БЦЖ	2. Вес ребенка при рождении менее 2000 г келoidalный рубец, в т. ч. от предыдущей дозы
В. АКДС	3. Аллергическая реакция на пекарские дрожжи

40. Установите соответствие между заболеванием и защитным титром антител при иммунизации:

Заболевание	Титр антител
А. Дифтерия	1. 1:160
Б. Коклюш	2. 1:16–1:8
В. Полиомиелит	3. 1:40
Г. Грипп	4. 1:20

41. Установите соответствие между видом иммунитета и его характеристикой:

Вид иммунитета	Характеристика
А. Естественный активный приобретенный	1. А η передаются от матери к плоду через плаценту и через материнское молоко
Б. Естественный пассивный приобретенный	2. Иммунитет после перенесенного заболевания

В. Искусственный пассивный приобретенный	3. Алт вводимые в виде сывороток, плазмы, Ig
Г. Искусственный активный приобретенный	4. Иммуниетет после введения вакцины или анатоксина

42. Установите соответствие между максимальным сроком хранения МИБП и организацией:

Срок хранения	Организация
А. 1 месяц	1. ЛПО
Б. 3 месяца	2. Склады учреждений Роспотребнадзора (Минздрава)
В. 6 месяцев	3. Городские аптечные склады

43. Приведите в соответствие этапы Расширенной программы иммунизации (РПИ) ВОЗ и инфекции, контролируемые на данном этапе:

Этап РПИ	Контролируемые инфекции
А. I этап Б. II этап В. III этап	1. Дифтерия
	2. Коклюш
	3. Столбняк
	4. Гепатит В
	5. Корь
	6. Краснуха
	7. Паротит
	8. Полиомиелит
	9. Туберкулез
	10. Клещевой энцефалит
	11. Пневмококковая инфекция
	12. Все вышеперечисленное

44. Установите соответствие между свойством МИБП и его содержанием:

Свойства МИБП	Содержание свойства
А. иммунологическая эффективность	1. Выраженный и стойкий иммунный ответ на уровне выше протективного с формированием иммунологической памяти
Б. Профилактическая эффективность	2. Влияние на эпидемический процесс инфекции, снижение заболеваемости и профилактика возникновения новых случаев инфекции
В. Безопасность	3. Отсутствие осложнений, связанных с вакцинацией
Г. Реактогенность	4. Частота и выраженность поствакцинальных реакций на вакцину
Д. Стерильность	5. Отсутствие контаминации препарата посторонними бактериями, вирусами и другими инфекционными агентами, а также другими веществами, не входящими в его состав

45. Установите соответствие между индикаторной группой детей, обследуемых в рамках серологического мониторинга, и инфекцией, защищенность при которой характеризует эта группа:

Индикаторная группа	Инфекция
А. 3 месяца Б. 12 месяцев В. 24 месяца	1. Дифтерия
	2. Коклюш
	3. Столбняк
	4. Гепатит В
	5. Корь
	6. Краснуха
	7. Паротит
	8. Ничего из вышеперечисленного

46. Установите соответствие между событиями поствакцинального периода и их клиническими проявлениями:

События поствакцинального периода	Клинические проявления
А. Поствакцинальные реакции	1. Покраснение и инфильтрат в месте введения вакцины
	2. Тошнота, головная боль
Б. Поствакцинальные осложнения	3. Энцефалит
	4. Легкая болезненность в месте введения препарата
	5. Холодный абсцесс в месте введения вакцины с глубокой инфильтрацией в ткани

47. Установите соответствие между ученым и его вкладом в развитие иммунопрофилактики:

А.Э. Дженнер	1. Первая вакцинация против натуральной оспы препаратом, содержащим вирус коровьей оспы
Б.Л. Пастер	2. Живая ослабленная вакцина против сибирской язвы
В.Г. Рамон	3. Живая ослабленная вакцина против бешенства
Г.А.М. Безредко	4. Разработка анатоксинов
Д.А.А. Смородинцев	5. Способ профилактики анафилактического шока при введении гетерологичных сывороток
Е.Н.Ф. Гамалея	6. Создал живую оральную полиомиелитную вакцину
	7. Открыл феномен бактериофагия

48. Установите соответствие между типом препарата и его определением:

А. Атенуированные вакцины	1. Иммунобиологические препараты для активной иммунизации, содержащие живые микроорганизмы (бактерии, вирусы) с ослабленной вирулентностью при сохранившейся иммуногенности (вакцинные штаммы)
Б. Дивергентные вакцины	2. Иммунобиологические препараты для активной иммунизации, включающие живые микроорганизмы (бактерии, вирусы), близкородственные возбудителю инфекции, но обладающие более низкой вирулентностью и способные вызывать перекрестный иммунитет к вирулентному возбудителю инфекции
В. Инактивированные вакцины	3. Иммунобиологические препараты для активной иммунизации, содержащие убитые целые микроорганизмы (бактерии или вирусы) или их части (антигены, антигенные комплексы, надмолекулярные структуры) и потому полностью лишённые вирулентности при сохранившейся иммуногенности
Г. Цельноклеточные (или цельновирионные) вакцины	4. Иммунобиологические препараты для активной иммунизации, содержащие убитые цельные бактериальные клетки или вирусные частицы возбудителя инфекции
Д. Субклеточные (расщепленные, сплит-) вакцины	5. Иммунобиологические препараты для активной иммунизации, включающие надмолекулярные структуры (комплекс антигенов) бактериальной клетки или вирусной частицы
Е. Субъединичные (молекулярные) вакцины	6. Иммунобиологические препараты для активной иммунизации, содержащие в качестве иммунизирующего фактора очищенный протективный антиген возбудителя инфекции, обладающий иммуногенностью

49. Установите соответствие между названием вакцины и входящими в ее состав компонентами:

Название вакцины	Компоненты вакцины
А. Инфанрикс	1. AaКДС
Б. Пентаксим	2. AaКДС + ИПВ + Hib
В. Инфанрикс Гекса	3. AaКДС + ИПВ + Hib + ГВ
Г. Тетраксим	4. AaКДС + Hib

50. Установите соответствие между уровнями «холодовой цепи» и движением (маршрутом) МИБП:

Уровень	Движение МИБП
А. Первый уровень	1. От организаций-изготовителей МИБП до аптечных складов и складов учреждений Роспотребнадзора в субъектах РФ
Б. Второй уровень	2. От аптечных складов и складов учреждений Роспотребнадзора до городских и районных аптечных складов, складов учреждений Роспотребнадзора и складов организаций здравоохранения
В. Третий уровень	3. От городских и районных аптечных складов и складов учреждений Роспотребнадзора до ЛПУ (участковых больниц, амбулаторий, поликлиник, родильных домов, фельдшерско-акушерских пунктов и др.)
Г. Четвертый уровень	4. Организуется ЛПО

51. Установите соответствие между видом медицинского иммунобиологического препарата и заболеванием, для профилактики которого он может быть использован:

Вид МИБП	Заболевание
А. Анатоксины	1. Гепатит В
Б. Вакцины	2. Дифтерия
В. Иммуноглобулины	3. Грипп
	4. Гепатит А

52. Установите соответствие между возрастом ребенка и профилактической прививкой:

Возраст ребенка	Наименование вакцины
А. Первые 24 часа	1. АКДС, НІВ, ИПВ
Б. 3–7 дней	2. Вакцина гепатита В
В. 3 месяца	3. Коровая, краснуха, эпидемический паротит
Г. 12 месяцев	4. БЦЖ

53. Установите соответствие между инфекциями и видом календаря профилактических прививок:

Календарь прививок	Инфекция
А. Национальный Календарь профилактических прививок	1. Ку-лихорадка
Б. Календарь профилактических прививок по эпид. показаниям	2. Против вирусного гепатита А
	3. Против вирусного гепатита В
	4. Против клещевого энцефалита
	5. Против гемофильной инфекции
	6. Против полиомиелита

54. Установите соответствие между представленными видами пост-вакцинальных реакций и их клиническими проявлениями:

Виды поствакцинальных реакций	Характер поствакцинальных реакций
А. Местная реакция	1. Сухость слизистых носа (при введении вакцины интраназально)
	2. Головная боль, слабость
	3. Гиперемия и отек в месте введения вакцины
Б. Общая реакция	4. Повышение температуры тела
	5. Кашель, насморк, сухость в горле

55. Установите соответствие между схемой иммунизации и инфекцией:

Схема иммунизации	Инфекционная патология
А. 2; 4,5; 15 месяцев	1. Полиомиелит
Б. 2; 4,5; 6; 18; 20 месяцев; 14 лет	2. Пневмококковая инфекция
В. 3; 4,5; 6; 18 месяцев	3. Гемофильная инфекция
Г. 3; 4,5; 6; 18 месяцев; 6–7 лет; 14 лет; каждые 10 лет	4. Дифтерия

56. Установите соответствие между категорией медицинского работника и функциональными обязанностями при проведении прививочной работы:

Категория медицинского персонала	Функциональные обязанности
А. Врач	1. Приглашение на прививку
	2. Перепись населения
	3. Выделение групп риска по развитию ПВР, ПВО
Б. Медицинская сестра	4. Введение вакцины
	5. Наблюдение в поствакцинальном периоде
	6. Лечение поствакцинальных реакций и осложнений

57. Установите соответствие между категорией медицинского работника и функциональными обязанностями при проведении прививочной работы:

Категория медицинского персонала	Функциональные обязанности в области организации вакцинопрофилактики
А. Врач-эпидемиолог	1. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой
	2. Оформление заявки на бактериальные препараты
Б. Врач КИП	3. Планирование профилактических прививок
	4. Расследование поствакцинальных осложнений
В. Участковый терапевт	5. Осмотр ребенка перед прививкой
	6. Составление индивидуального графика прививок детей из групп риска развития ПВО

58. Установите соответствие между видом гриппозной вакцины и ее компонентами:

Виды вакцин	Компоненты вакцин
А. Цельновирионная вакцина	4. Содержит разрушенные инактивированные вирионы вируса гриппа
Б. Сплит-вакцина	5. Содержит суспензию инактивированных высокоочищенных цельных вирионов вируса гриппа
В. Субъединичная вакцина	6. Содержит два вирусных белка (гемагглютинин и нейроминидаза)

59. Установите соответствие между названием вакцины и способом ее введения:

Название вакцины	Преимущественный способ введения
А. Туляремиальная живая вакцина	1. Внутримышечный
Б. АКДС	2. Пероральный
В. Живая коревая вакцина	3. Накожный
Г. Живая полиомиелитная вакцина	4. Подкожный

60. Установите соответствие между категорией осложнений на введение БЦЖ-вакцины и их клиническим проявлением:

Категория поствакцинального осложнения	Клиническое проявление
А. Локальные поражения	1. Холодный абсцесс
Б. Диссеминированные БЦЖ-инфекции	2. Узловая эритема
В. Генерализованные БЦЖ-инфекции	3. Генерализованные поражения с летальным исходом
Г. Поствакцинальный БЦЖ-синдром	4. Остеит

61. Установите соответствие между названием вакцины и входящими в состав компонентами:

Название вакцины	Компонент
А. Пентаксим	1. АКДС + Гепатит В
Б. Инфанрикс	2. АаКДС + ИВВ + ИПВ
В. Тетраксим	3. АаКДС
Г. Бубо-Кок	4. АаКДС + ИПВ

62. Установите соответствие между максимальным сроком хранения МИБП и организацией:

Срок хранения	Организация
А. 1 месяц	1. ЛПО
Б. 3 месяца	2. Склады учреждений Роспотребнадзора (Минздрава)
В. 6 месяцев	3. Городские аптечные склады

63. Установите соответствие между фамилией ученого и его вкладом в развитие иммунопрофилактики :

Фамилия ученого	Вклад в развитие иммунопрофилактики
А. Э. Дженнер	1. Создал вакцину против бешенства
Б. Л. Пастер	2. Открыл анатоксины
В. Г. Рамон	3. Создал гриппозную вакцину
Г. А.А. Смородинцев	4. Создал вакцину против натуральной оспы

64. Установите соответствие между видом иммунитета и механизмом его формирования:

Вид иммунитета	Механизм формирования
А. Активный	1. Латентная иммунизация
	2. Инфекция
	3. Передача материнских антител через плаценту
	4. Передача материнских антител через грудное молоко
Б. Пассивный	5. Введение вакцин
	6. Введение анатоксинов
	7. Введение иммуноглобулинов
	8. Введение сывороток

65. Установите соответствие между уровнями «холодовой цепи» и движением (маршрутом) ИЛП:

Уровень	Движение МИБП
А. Первый уровень	1. От организаций-изготовителей МИБП до аптечных складов и складов учреждений Роспотребнадзора в субъектах РФ
Б. Второй уровень	2. От аптечных складов и складов учреждений Роспотребнадзора до городских и районных аптечных складов, складов учреждений Роспотребнадзора и складов организаций здравоохранения
В. Третий уровень	3. От городских и районных аптечных складов и складов учреждений Роспотребнадзора до ЛПУ (участковых больниц, амбулаторий, поликлиник, родильных домов, фельдшерско-акушерских пунктов и др.)
Г. Четвертый уровень	4. Организуется ЛПО

66. Установите соответствие между инфекциями и видом национального календаря прививок:

Вид календаря	Инфекция
А. Национальный календарь профилактических прививок	1. Туберкулез
	2. Гепатит В
	3. Дифтерия
	4. Коклюш
	5. Столбняк
	6. Полиомиелит
Б. Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям	7. Корь
	8. Хиб-инфекция
	9. Пневмококк
	10. Бруцеллез
	11. Брюшной тиф
	12. Гепатит А

67. Установите соответствие между вакциной и ее характеристикой:

Вакцины	Характеристика
А. Коревая	1. Вакцина, содержащая целые убитые микроорганизмы
Б. Пневмококковая	2. Вакцина из живых аттенуированных вирусов
В. Коклюшная	3. Химические вакцины из фракций убитых микроорганизмов
Г. Вакцина гепатита В	4. Генно-инженерные рекомбинантные
Д. АКДС	5. Ассоциированная

68. Приведите в соответствие вид вакцинассоциированного полиомиелита (ВАП) и условия его развития:

Вид ВАП	Условия развития ВАП
А. ВАП реципиента	1. При инфицировании диким вирусом полиомиелита
	2. При введении здоровому ребенку инактивированной полиомиелитной вакцины
	3. При введении ребенку с иммунодефицитом инактивированной полиомиелитной вакцины
Б. ВАП контактных	4. При инфицировании вакцинными штаммами полиомиелит непривитых лиц, находящихся в окружении привитых
	5. При введении ребенку с иммунодефицитом оральной полиомиелитной вакцины

69. Установите соответствие между номером учетной документации по прививкам и ее названием:

Номер формы	Название формы
А. ф. 112/у	1. Карта профилактических прививок
Б. ф. 063/у	2. История развития ребенка
В. ф. 156/у-93	3. Медицинская карта амбулаторного больного
Г. ф. 025/у	4. История развития новорожденного
Д. ф. 97/у	5. Сертификат профилактических прививок

Литература

1. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В. Правовые и этические основы информированного согласия на вакцинацию в России: необходимость изменения подхода. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (2): 116 – 130.
2. Биличенко Т.Н., Аргунова А.Н., Антонова О.А. и др. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трех территориях Российской Федерации // *Пульмонология*. 2013. № 4. С. 29-36.
3. Брико Н.И., Зуева Л.П., Покровский В.И., Сергиев В.Н., Шкарин В.В. Эпидемиология (учебник в 2 томах). Учебник в 2-х томах, Медицинское информационное агентство, М., 2013.
4. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Полибин Р.В., Галина Н.П., Горохова А.С. Ушанова А.В. Оценка отношения к иммунопрофилактике различных групп населения Российской Федерации // *Ж. микробиол.* 2017, № 2. С. 98-104.
5. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Начарова Е.П., Харит С.М., Фельдблюм И.В. Совершенствование мониторинга неблагоприятных событий поствакцинального периода. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2016; 6 (91). Т. 15 ноябрь-декабрь. С. 95-101.
6. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Начарова Е.П., Фельдблюм И.В. Совершенствование мониторинга неблагоприятных событий поствакцинального периода. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016; 15 (6): 95 – 101.
7. Брико Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики Лечащий врач, ноябрь 2012, № 10. С. 57-67.
8. Брико Н.И. Фельдблюм И.В. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2017, № 2 (93). Т. 16. С. 4-10.
9. Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Михеева И.В., Субботина К.А., Полушкина А.В. Вакцинопрофилактика. Учебное пособие с симуляционным курсом. Москва. «Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2017, С. 141.
10. Брико Н.И., Цапкова Н.Н., Батыршина Л.Р., Коршунов В.А., Фельдблюм И.В., Бикмиева А.В., Субботина К.А., Филиппов О.В. Проблемы вакцинопрофилактики взрослого населения // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2018, № 2 (99). Т. 17. С. 4-15.
11. Гуцин В.А., Мануйлов В.А., Мазунина Е.П. и др. Иммунологическая память как основа рациональной вакцинопрофилактики населения. Обоснование создания системы серозидемиологического мониторинга в России // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017, № 5. С. 5-28.
12. Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Хайтов Р.М.- Вакцины и вакцинация: Национальное руководство / М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011, С. 872.
13. Исаева Н.В., Павроз К.А., Гальбрайт Р.Б., Тряслобова М.А. Риск возникновения циррозов печени и наступления летальных исходов при вирусных гепатитах смешанной этиологии. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013; 4: 50 – 53.
14. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2015. С. 236.
15. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Закроева И.М., Королева М.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации. Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. 2015; 6: 27 – 28.
16. Костинов М.П., Лукачев И.В. Возможности совершенствования вакцинопрофилактики в современной России. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016; 4: 60 – 65.

17. Костюкова Н.Н., Бехало В.А., Чернышева Т.Ф. Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы. Эпидемиология инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014; 2: 73 – 79.
18. Кригер Е.А., Самодова О.В., Рогушина Н.Л., Борисова Т.А. Отношение родителей к вакцинации детей и факторы, связанные с отказом от прививок. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016; 95 (2): 91 – 95.
19. Львова И.И., Фельдблюм И.В., Корюкина И.П., Ушакова Т.А. Мониторинг событий поствакцинального периода. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004; 5: 19 – 22.
20. Матосова С.В., Миронов К.О., Платонов А.Е., Шипулина О.Ю., Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я. и др. Молекулярно-биологический мониторинг *Neisseria Meningitidis* на территории Москвы в период с 2011 по 2015 г. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 2: 4 – 9.
21. Начарова Е.П., Харит С.М., Лобзин Ю.В., Брико Н.И. Принципы мониторинга неблагоприятных событий после вакцинации в России и мире. // Ж. микробиол. 2017, № 1. С. 86-96.
22. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник 3-е издание, исправленное и дополненное. Издательская группа «Геотар-Медиа». М., 2012, 1007 с.
23. Программа Российской Федерации от 15.04.2014 № 294 «Развитие здравоохранения».
24. Фельдблюм И.В. Современные проблемы вакцинопрофилактики (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. 2017, № 2. С. 20-27.
25. Фельдблюм И.В., Субботина К.А., Николаева А.М. и др. Состояние противодифтерийного, противостолбнячного и противоклошного иммунитета у взрослых в современных условиях // Российский иммунологический журнал. 2017, Т. 20. № 1. С. 64-69.
26. Фельдблюм И.В. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой: актовая речь. Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России; 2014. 56 с.
27. Barchuk A., Bernalov A., Huhtala H., et al. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013 // Cancer epidemiology. 2018. Vol. 55. P. 73-80.
28. Barret A.S., Ryan A., Breslin A., et al. Pertussis outbreak in northwest Ireland, January–June 2010 // Euro Surveill. 2010, № 15. P. 3–7.
29. Esposito S., Principi N. Immunization against pertussis in adolescents and adults. Clinical Microbiology and Infection. 2016; 22: 89 – 95.
30. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. CancerBase № 5, version 2.0. Lyon, France: IARC Press; 2004.
31. Guiso N. Pertussis vaccination and whooping cough: and now what? Expert Rev Vaccines. 2014; 13 (10): 1163 – 1165.
32. Heidi J., Alexandre de Figueiredo, Zhao X., William S., Pierre V., Iain G., et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. EbioMedicine. 2016; 12: 295 – 301.
33. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults // The New England Journal of Medicine. 2015. Vol. 373, № 5. P. 415-427.
34. Johnson D.R., Nichol K.L., Lipczynski K. Barriers to adult immunization // The American journal of medicine. 2008. Vol. 121, № 7. P. S28-S35.
35. Kristensen M., van Lier A., Eilers R., et al. Burden of four vaccine preventable diseases in older adults. Vaccine. 2016. Vol. 34, № 7. P. 942–949.
36. MacNeil J.R., Rubin L.G., Patton M., et al. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons – Advisory Committee on Immunization Practices // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016. Vol. 65. P. 1189–1194.

37. Monsel G, Rapp C, Duong TA, et al. Measles in adults: an emerging disease not sparing medical staff // *Ann Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 138, № 2. P. 107–110.
38. Poland G.A., Jacobson R.M., Ovsyannikova I.G. Trends affecting the future of vaccine development and delivery: the role of demographics, regulatory science, the anti-vaccine movement, and vaccinomics. *Vaccine.* 2009. Vol. 27, № 25-26. P. 3240–3244.
39. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host // *Clin Infect Dis.* 2013. Vol. 58, № 3. P. e44-e100.
40. The Australian Immunisation Handbook 10th Edition.
41. United Nations Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World population ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390). 2015.
42. Wiedermann U., Sitte H.H., Burgmann H. et al. Expertenstatement und Empfehlungen Guidelines for vaccination of immunocompromised individuals // *Wiener klinische Wochenschrift.* 2016. Vol. 128, № 4. P. 337-376.
43. Worldwide report about aging and health. World Health Organization. 2016.

Эталоны ответов

1	Б
2	Б
3	Б
4	Б
5	Б
6	В
7	Г
8	Г
9	Г
10	Б
11	Б
12	В
13	А
14	Б
15	Б
16	Д
17	В
18	В
19	А
20	А
21	В
22	Г
23	В
24	Б
25	В
26	А-1, Б-4, В-3, Г-2
27	А-2,3,5,6, Б-1,4
28	А-2, Б-1, В-3, Г-4
29	А-2, Б-1, В-3, Г-5, Д-4
30	А-2, Б-1, В-5, Г-3, Д-4
31	А-2, Б-4, В-1, Г-3, Д-5
32	А-3, Б-1, В-2
33	А-2, Б-1, В-3
34	А-4, Б-3, В-1, Г-2
35	А-1, Б-2, В-3, Г-4
36	А-5, Б-4
37	А-3, Б-1, В-2, Г-4

38	А-1, Б-4, В-3, Г-2
39	А-3, Б-1, В-2
40	А-4, Б-1, В-2, Г-3
41	А-2, Б-1, В-3, Г-4
42	А-1, Б-3, В-2
43	А-1,2,3,5,8,9, Б-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11 В-12
44	А-1, Б-2, В-3, Г-4, Д-5
45	А-8, Б-4, В-1,2,3,4,5,6,7
46	А-1,2,4, Б-3,5
47	А-1, Б-2,3, В-4, Г-5, Д-6, Е-7
48	А-1, Б-2, В-3, Г-4, Д-5, Е-6
49	А-1, Б-2, В-3, Г-4
50	А-1, Б-2, В-3, Г-4
51	А-2, Б-1,3,4, В-1,3
52	А-2, Б-4, В-1, Г-3
53	А-3,5,6, Б-1,2,4
54	А-1,3, Б-2,4,5
55	А-2, Б-1, В-3, Г-4
56	А-3,6, Б-1,2,4,5
57	А-1,2, Б-4,6, В-3,4,5
58	А-2, Б-3, В-1
59	А-3, Б-1, В-4, Г-2
60	А-1, Б-4, В-3, Г-2
61	А-2, Б-3, В-4, Г-1
62	А-1, Б-3, В-2
63	А-4, Б-1, В-2, Г-3
64	А-1,2,5,6, Б-3,4,7,8
65	А-1, Б-2, В-3, Г-4
66	А-1,2,3,4,5,6,7,8,9, Б-10,11,12
67	А-2, Б-1, В-3, Г-4, Д-5
68	А-5, Б-4
69	А-3, Б-1, В-5, Г-2, Д-4

Список сокращений

АМП – антимикробный препарат
АР – абсолютный риск
ВАЗ – Всемирная ассамблея здравоохранения
ВНП – валовый национальный продукт
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
ДМ – доказательная медицина
ИПВ – инактивированная полиомиелитная вакцина
КАИК – катетер-ассоциированные инфекции кровотока
КИ – Клиническое исследование
КЭ – клиническая эпидемиология
ЛП – лекарственный препарат
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОП – отношение правдоподобия
ООН – Организация Объединённых Наций
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПВО – поствакцинальные осложнения
ПЦ – прогностическая ценность положительного результата
ПЦ+ – прогностическая ценность положительного результата
РКИ – рандомизированное контролируемое испытание
Роспотребнадзор – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
РПИ – расширенная программа иммунизации
РС – разность средних
СКО – среднеквадратичное отклонение
СПИ – стратифицированные показатели инцидентности
СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита
ЭИ – эпидемиологические исследования
ФЗ – федеральный закон
ФСИН – федеральная служба исполнения наказаний
ФЦП – федеральная целевая программа
ФБУЗ – Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения
AGREE – Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (Опросник по Экспертизе и Аттестации Руководств)
АНСРР – Agency for Health Care Policy and Research (Агентство по политике и исследованиям в области здравоохранения)
CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences (Международный Совет Медицинских Научных Обществ)
GCP – Good Clinical Practice (Надлежащая клиническая практика)
ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека)

Научное издание

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСНОВЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Учебное пособие для врачей
Под редакцией академика РАН, профессора Н.И. Брико

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ:

Брико Николай Иванович, академик РАН, профессор, д. м. н., зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва)

Бражников Алексей Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва)

Кирьянова Евгения Васильевна, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва)

Миндлина Алла Яковлевна, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва)

Полибин Роман Владимирович, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва)

Торчинский Николай Викторович, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва)

Подписано к печати 10.01.2019 г.

Тираж 2700 экз.

Корректор Наталия Кулагина
Верстка и дизайн Андрей Антонов

Издательство «РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ»
603022 Нижний Новгород, ул. Пушкина, д. 20, оф. 4.

Тел.: (831) 411-19-83 (85)

E-mail: nn_remedium@medalmanac.ru

www.remedium-nn.ru

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт»
603022 Нижний Новгород, Окский съезд, д. 2.
Тел.: (831) 439-44-99

Учебное пособие предназначено для врачей
медицинских организаций, органов и учреждений
Роспотребнадзора, педиатров, семейных врачей,
инфекционистов, эпидемиологов, гастроэнтерологов

ISBN 978-5-906125-62-0



9 785906 125620