

© Колесник Н.А., Фомина С.П., Непомнящий В.Н., 2015

УДК 61:167/168:001]:616.61-053.2

**Н. А. КОЛЕСНИК, С. П. ФОМИНА, В. Н. НЕПОМНЯЩИЙ**  
**ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: НЕФРОЛОГИЯ.**  
**ТИПЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ**

**N. A. KOLESNYK, S. P. FOMINA, V. N. NEPOMNYASHCHY**  
**THEORY AND PRACTICE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE: NEPHROLOGY.**  
**TYPES OF STUDY AND EVIDENCE LEVELS**

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», Киев

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

**Ключевые слова:** клинические исследования, доказательная база, хроническая болезнь почек.

**Key words:** clinical study, evidence base, chronic kidney disease.

**Резюме.** Рассмотрены базовые особенности разных типов клинических исследований и их иерархия с учетом достоверности доказательств. Приведены примеры оценки качества информации в медицине, варианты представления данных для формирования доказательной базы. Подчеркнута роль клинициста как участника доказательного процесса.

**Summary.** The basic features of different clinical studies types and their hierarchy considering strength of the evidence were considered. The quality assessment examples of information in medicine and data presentation options to form of evidence were presented. The role of a clinician as a participant in evidence process was underlined.

Критическая оценка медицинских знаний, накопившихся к концу XX века, привела к рождению концепции доказательной медицины [8, 9]. Сегодня существует много определений: доказательная медицина - это

- медицина, основанная на доказательствах (Evidence-based medicine, ЕВМ), предполагающих поиск, сравнение, обобщение информации и распространение ее в интересах пациента [16];
- совокупность методологических подходов к проведению клинических исследований, оценке и применению их результатов;
- медицинская практика применения для ведения пациента только тех методов, полезность которых доказана доброкачественными исследованиями;
- продуманное, строгое и последовательное применение достоверной информации, лучших доказательств эффективности медицинского вмешательства в процессе принятия клинических решений у конкретного больного;
- объединение клинического опыта, жизненных ценностей и предпочтений пациента с данными систематических исследований прошлого и настоящего.

Определения, как представленные, так и множество других, отличаются в частности, но сохраняют основной постулат: каждое решение клинициста должно основываться на достоверных научных данных.

Формально развитие доказательной медицины было инициировано потребностями клинической фармакологии [1, 3]. Но истинной причиной ее появления стал накопившийся объем медицинской информации, ускорение темпов накопления данных, неадекватность и запаздывание знаний из традиционных источников, разнообразие и неоднозначность клинических ситуаций. Клиницист обязан ориентироваться в информационных потоках, по возможности — управлять ими, рационально использовать часто ограниченные ресурсы здравоохранения. Доказательная медицина меняет мировоззрение, «превращая врачебную практику из искусства в науку» [3].

Критически оценить знания и принять решение, основанное на научных данных, призваны клинические исследования [4, 5, 10, 14, 15]. Любое исследование имеет свою структуру (дизайн), которая включает способы выбора участников, разделения на подгруппы, применение исследуемых вмешательств, учет дополнительных факторов влияния, сбор данных, их анализ, соблюдение этических норм. По дизайну выделяют наблюдательные наблюдения и интервенционные (экспериментальные) — клинические испытания.

Обсервационное исследование (*observational study*) — это исследование без преднамеренного вмешательства, проводящий его исследователь является наблюдателем: фиксирует информацию о пациентах, получавших или не получавших какой-

**Фомина Светлана Петровна**  
**sfomina@meta.ua**

либо вид терапии. Распределение больных в группы при этом зависит от предпочтений больного или врача.

Наиболее простой вариант обсервационного исследования – описание случая (case report/study) или серии случаев с одним типом вмешательства (case series). Этот дизайн позволяет изучить клиническую картину, он незаменим при редко встречающихся болезнях, заболеваниях с не типичными проявлениями, редкими нежелательными явлениями. Описание серии случаев помогает оценить результаты типичных (традиционных) вмешательств в ежедневной клинической практике. Отличием таких исследований является не планирование изучения действия какого-то фактора или эффективности вмешательства, а анализ уже имеющегося исхода заболевания. При таком типе исследования не используется группа сравнения, а множество вмешивающихся факторов ограничивают выводы о причинно-следственных связях между терапией и ее эффективностью.

Если описание серии случаев имеет популяционный характер, охватывая пациентов с данным заболеванием, проживающих на конкретной территории или наблюдавшихся в одном медицинском центре, то по дизайну такое исследование приближается к когортному.

*Популяционное исследование серии случаев:*  
**Национальный регистр смертности.**

Вариантами обсервационного являются экологические исследования (временные и географические - time trend и geographical studies). Их задача - изучить связь между воздействием и исходами, используя т.н. агрегированные данные (данные об одном регионе – стране, городе, климатической зоне; или данные за определенный промежуток времени; единица исследования - популяция). При таком дизайне часто используют данные, собранные для других целей (например, регистры пациентов по какой-либо нозологии), что ограничивает возможности анализа. Но это использование готовых баз (регистров) дает возможность получить быстрый результат, на его основе сгенерировать гипотезы (например, об изменении течения болезни, потери чувствительности к традиционной терапии) и инициировать дальнейшие исследования.

*Экологические исследования:*

Исследование среднего уровня артериального давления у женщин детородного возраста, проживающих в районах, прилегающих к ЧАЭС;  
Изучение особенностей течения хронической болезни почек 4 ст. в 2012-2014 годах у пациентов, придерживавшихся малобелковой диеты в течение 12-ти месяцев

Более сложным вариантом обсервационного исследования не описательного, а аналитического плана, является исследование с дизайном

случай-контроль (case control study). Такое исследование, как правило, имеет ретроспективный характер (сравнение двух групп по архивным данным, воспоминаниям или суждениям) или же для сравнения берутся данные, полученные раньше у пациентов со схожими исходными данными (исторический или непараллельный контроль - historical или nonconcurrent control). При анализе эффективности вмешательства отталкиваются от знания исхода, оценивая влияние изучаемых факторов (оценка индивидуального риска). Единицей исследования при этом дизайне является индивид. Такой тип исследования относительно прост в воплощении и пользуется популярностью благодаря множеству преимуществ:

- нет необходимости в большом количестве наблюдений для анализа;
- нет необходимости ждать клинической манифестации болезни или ее исхода – все уже произошло;
- можно изучать заболевания с длительным латентным периодом;
- можно изучать редко встречающиеся заболевания;
- можно изучать одновременно многие факторы и их влияние на исход.

Однако достоверность полученных таким образом результатов ограничена из-за риска систематических ошибок. Применяя его, как при любом ретроспективном исследовании, необходимо:

- жестко отбирать источники информации;
- установить строгие диагностические критерии, адаптировать принятые в разные периоды времени классификации, учитывать возможности диагностики в разные отрезки времени;
- учитывать вероятность разной оценки статуса пациента, результатов обследования исполнителями в разные годы – разный уровень профессиональной подготовки, знаний и информации;
- помнить о влиянии субъективизма при отборе пациентов;
- включать в исследование пациентов, про которых можно получить максимально полную информацию о заболевании и имевшемся воздействии.

При формировании групп сравнения учитывают не только стадию заболевания, на которой пациент включен в исследование, но и этап лечения (до начала или в процессе, повторный курс терапии, длительность болезни). Основная группа и группа сравнения не должны отличаться по критериям включения и исключения. Кроме того, группы должны быть репрезентативными - характеристики участников должны быть аналогичными социально-демографическим и клиническим характеристикам популяции, на которую планируют проецировать результаты исследования.

*Пример исследования случай-контроль:*

Эффективность лечения препарата ХХ сопоставлена с эффективностью применения препарата УУ (группа исторического контроля). Все пациенты принадлежали к одной этнической общности, анализированные клинические группы были схожими по половой структуре, возрасту манифестации болезни, длительностью наблюдения на момент включения в исследование (таблица).

Таблица

**Характеристика больных, включенных в исследование**

Показатель	Протокол терапии	
	«случай»	«контроль»
	ХХ	УУ
Количество пациентов	13	54
Мальчики/девочки	1.4	1.3
Возраст начала заболевания, годы	7/1;10	7/3;11
Длительность заболевания на момент включения в исследование, месяцы	14/7;30	16/9;40

- Примечания. 1. Различия между группами статистически не достоверны.  
2. Данные для количественных переменных представлены как медиана/25;75 перцентили.

Выше по уровню организации находится вторая большая группа наблюдательных аналитических исследований - когортное исследование (cohort study), в котором исходы заболевания, факторы, которые могут стать причиной конкретного клинического исхода, побочных реакций, осложнений, сравнивают у пациентов, получивших стандартное лечение, и тех, у кого применяли новый вид вмешательства. Единица такого исследования - индивид. Предварительного распределения на группы (рандомизации) в когортном исследовании не проводят, формируют клинические группы именно по наличию или отсутствию у них признаков, влияние которых будут анализировать, сравнивая возникновения затем событий (исходов) и оценивая причинно-следственные взаимоотношения. Эффективность такого исследования сомнительна в случае, если изучаемый исход встречается редко или необходим длительный период наблюдения.

Когорту пациентов формируют в настоящем и отслеживают в будущем (проспективное исследование - prospective study) в течение определенного периода времени (продольное исследование - longitudinal study) до наступления определенного исхода (события, служащего конечной точкой наблюдения). Обязательным условием качества когортного исследования является однородность изучаемых групп на момент включения. Группой сравнения может быть группа параллельного контроля (concurrent control) - ее создают одновременно с основной группой и по тем же правилам.

Когортное исследование может быть историческим (historical cohort study), когда когорта выделена по архивным документам и отслежена до настоящего времени. Такое исследование менее доказательно, чем проспективное, но оно уменьшает финансовые затраты и сокращает время, необходимое для анализа.

*Пример исторического когортного исследования:*

Течение заболевания сопоставлено у пациентов, лечившихся в клинике в разные интервалы времени - в 1980-2000 и 2001-2011 годах. Хотя выборки отличались по размерам, однако были гомогенны по своим характеристикам - все пациенты принадлежали к одной этнической общности, клинические группы были схожими по половой структуре, возрасту манифестации болезни, длительности наблюдения на момент включения в исследование (таблица).

Таблица

**Характеристика больных, включенных в исследование**

Показатель	Интервал, годы	
	анализируемая группа	группа исторического контроля
	2001-2011	1980-2000
Количество пациентов	174	1162
Мальчики/девочки	1.3	1.4
Возраст начала заболевания, годы	6/3;11	6/4;10
Длительность заболевания на момент включения в исследование, месяцы	9/3;20	9/3;20

Примечания. 1. Различия между группами статистически не достоверны.  
2. Данные для количественных переменных представлены как медиана/25;75 перцентили.

К аналитическим обсервационным исследованиям относят и традиционные поперечные или одномоментные исследования (cross-sectional study/survey, исследование распространенности - prevalence study). Их проводят для оценки распространенности заболевания (prevalence – отношение числа индивидов с наличием болезни на момент обследования к числу всех индивидов в группе), его исходов, изучения течения болезни в определенный момент времени (однократно). При поперечном исследовании единицей исследования является индивид, а влияние изучаемого фактора и клинический исход заболевания определяют одновременно.

*Пример поперечного исследования:*

Исследование распространенности инфекции почек у женщин детородного возраста К-кой области в 2012 году с учетом микробиоценоза половой системы, кишечника, структурных особенностей почек как вероятных факторов хронизации патологического процесса

Такие исследования относительно простоты в проведении и дешевы (в том числе и за счет возможного использования данных из существующих регистров пациентов), их результаты полезны для планирования медицинской помощи. Однако они не позволяют выявить причинно-следственные связи, не подходят для проверки гипотез, и подвержены влиянию систематических ошибок. Ситуацию исправляют повторные «поперечные срезы» той же популяции - исследования до-после (before-after study). При таком дизайне заболевание описывают в одной группе больных, сравнивая состояние участников до и после лечения (вмешательства). Как правило, при этом исходят из спорного предположения, что любое изменение после лечения (вмешательства), обусловлено именно ним.

С внедрением в клиническую практику принципов доказательной медицины в противовес обсервационным наблюдениям все шире применяют спланированные экспериментальные исследования (experimental study, trial), в которых исследователь сознательно вмешивается в наблюдаемый процесс, манипулирует одним или несколькими изучаемыми факторами, оставляя неизменными другие. Это позволяет выявить результаты специфического воздействия на исследуемую группу и определить эффективность вмешательства (типа лечения, метода диагностики и т.д.).

Как правило, экспериментальные исследования проводят, сравнивая не менее двух групп (параллельное исследование, concurrent study), но часто используется и вариант до-после вмешательства внутри одной группы. В особых случаях такие исследования могут быть неконтролируемыми (без сравнения с уже известным вариантом терапии) – в них исследователь работает только с экспериментальной группой (experimental group или treatment group, intervention group), т. е. пациентами, к которым применялось вмешательство.

*Пример неконтролируемого исследования:*

- терапия неизлечимо больных с высокой вероятностью спасти жизнь или улучшить прогноз;
- изучение фармакокинетики и/или фармакодинамики новых препаратов на добровольцах или ограниченном количестве пациентов (клинические испытания 1 и 2 фазы)

Контролируемое исследование - сравнение исходов лечения между группой с изучаемым вариантом медицинского вмешательства (экспериментальная группа) и группой, получившей стандартное лечение (группа контроля или группа

сравнения, control group). Группа контроля может получать плацебо, что позволяет изучить естественное течение заболевания и неспецифический

эффект – изменение состояния пациента, связанное с фактом лечения, а не с действием препарата (плацебо-эффект - placebo effect, эффект Готорна).

*Пример контролируемого исследования:*

Эффективность терапии сопоставлена у пациентов с нефротическим синдромом и стероидочувствительностью, получавших селективные иммуносупрессанты: протокол ММФ и протокол ЦсА (таблица).

Таблица

**Характеристика больных с НС, включенных в исследование эффективности протоколов терапии селективными иммуносупрессантами**

Показатель	Протокол терапии	
	экспериментальная группа (ММФ)	группа сравнения (ЦсА)
Количество пациентов	20	17
Возраст начала заболевания, годы	4/2;8	3/2;5
Клиническая характеристика, %/n «классический» НС	95.0/19	94.1/16
НС с гематурией и гипертензией	5.0/1	5.9/1
Среднее количество предшествовавших рецидивов на пациента, n	2.8	2.6

Примечания. 1. НС – нефротический синдром.

2. Данные для количественных переменных представлены как медиана/25;75 перцентили.

Контролируемые исследования без рандомизации еще называют квази-экспериментальными (quasi-experimental survey) - в них участников распределяют в группы неслучайным образом.

*Пример квази-эксперимента:*

- исследование с историческим контролем (в группу сравнения включают ранее леченых пациентов, у которых не применялся исследуемый вид вмешательства);
- исследование с внешним контролем (группа сравнения формируется в другом лечебном учреждении);
- псевдо-рандомизация (распределение больных в группу сравнения по четному номеру истории болезни)

Краеугольным камнем доказательной медицины являются рандомизированные исследования (randomized trial) - экспериментальные контролируемые исследования. Эффективность медицинского вмешательства оценивают в основной (экспериментальной) группе, сравнивая с результатами в контрольной группе, пациенты которой могут не подвергаться воздействию либо получать традиционную терапию, или плацебо (плацебо-контролируемое). Распределение в группы проводят случайным образом (например, с помощью конвертов или генератора случайных цифр). Проведение

рандомизируемого контролируемого исследования (РКИ - randomized controlled trial, RCT) сложно, его результаты не всегда можно проецировать на другую популяцию пациентов, однако, хорошо спланированное, оно четко и ясно отвечает на вопросы о преимуществах и недостатках медицинского вмешательства. Условия проведения РКИ (отбор пациентов, разделение на группы, характер вмешательства, организация наблюдения и оценка результатов) направлены на уменьшение влияния систематических ошибок.

**РКИ:**

Оценка влияния длинноцепочечных полиненасыщенных кислот омега-3 на биомаркеры повреждения почек у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (исследование GOFISH). Участники случайным образом разделены на основную группу (получали омега-3 в дозе 4 г/с) и контрольную (плацебо).

Количество пациентов, включенных в исследование, должно быть достаточно большим, чтобы выявить статистически достоверное наличие или отсутствие положительного эффекта от вмешательства. К недостаткам РКИ относят их стоимость, длительность проведения, ограниченность оценки безопасности изучаемого вмешательства. Из-за этических аспектов эксперимента с привлечением людей для исключения умышленного вреда

пациенту оценку влияния факторов риска на развитие заболеваний или изучение прогностических факторов исходов в РКИ не проводят.

Наивысшей степенью доказательности обладают РКИ с дизайном двойного или тройного слепого исследования (double- или triple-blind trial). Более доказательным может быть исследование с перекрестным дизайном (cross-over design): при его проведении после оценки исходов, расчета рисков группы (основную и контрольную) меняют между собой, повторно применяют вмешательство и оцениваются риски.

Выделяют, также, кластерные РКИ, в которых рандомизируют не отдельных пациентов, а клиники или географические районы как кластеры, для оценки комплекса медицинских вмешательств.

*Кластерное РКИ:*

Оценка эффективности применения препарата ХХ у пациентов с диабетической нефропатией в разных регионах Украины

РКИ с большим количеством участников (10 000 и более), проводимые в нескольких центрах одновременно, называют мега-исследованиями.

Типом экспериментальных исследований, в которых участвуют люди, являются клинические

испытания (clinical trials, контролируемые клинические испытания, ККИ – controlled clinical trials, ССТ). ККИ позволяют получить достоверные результаты об эффективности и безопасности применения нового препарата или расширить показаний к использованию уже известного лекарственного средства благодаря четкому дизайну с использованием сравнительных исследований (comparative study), рандомизации (randomisation), ослепления (blinding masking) и продуманного плана статистического анализа (statistical analysis plan). В основе ККИ лежат:

- принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской организации [17];
- свод правил Качественной (Надлежащей) клинической практики (Good clinical practice, GCP), принятой Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации медикаментов, применяемых у людей [12].

ККИ проводят после получения достаточных аргументов в ходе доклинических исследований (исследованиях на биологических моделях и лабораторных животных) и включает четыре последовательные фазы, каждая из которых – отдельное клиническое исследование [5, 6].

<i>Фазы ККИ</i>		
<b>Фаза</b>	<b>Цели и особенности</b>	<b>Объект</b>
1	уточнение переносимости и безопасности препарата, фармакодинамики и фармакокинетики, терапевтического эффекта	20-100 человек: здоровые добровольцы, в отдельных случаях пациенты (онкопатология)
2	цель 1 фазы+уточнение оптимальной дозы, подтверждение переносимости и безопасности препарата; в группе сравнения пациенты получают плацебо или традиционную терапию; ранние испытания во 2-й фазе часто называют пробными испытаниями (pilot trials) - с их помощью определяют уровень безопасности лекарственного средства и разрабатывают оптимальное планирование следующей, более дорогостоящей, фазы	100-150 пациентов с конкретным заболеванием
3	цель 2 фазы+в отличающихся клинических группах (по возрасту, стадии заболевания, сопутствующей патологии и т.п.), при использовании новой лекарственной формы уже зарегистрированного препарата; дизайн РКИ; лежит в основе регистрационное досье препарата (средний срок от начала ККИ до регистрации препарата – 8-10 лет)	300-3000 пациентов с конкретным заболеванием
4	постмаркетинговое исследование (или пострегистрационное – post marketing trials), уточнение доз, форм препаратов, сроков применения, взаимодействия с другими средствами, побочных эффектов, отдаленных эффектов, экономической выгоды; изучение эффективности и безопасности зарегистрированных препаратов	≥100 пациентов с конкретным заболеванием

К специальным типам исследования относят скрининг (screening, screen - просеивать) - предварительную идентификацию нераспознанного (скрытого) заболевания или дефекта с использованием быстро выполнимого теста, обследования или процедуры. С помощью скрининговых тестов проводят массовое обследование людей, которые не считают себя больными. В последние годы к задачам скрининга относят, также, определение факторов риска развития заболеваний, генетической предрасположенности. Скрининг проводят, как правило, с помощью дешевых, простых, не инвазивных диагностических процедур с высокой чувствительностью, часто в ущерб специфичности. Он целесообразен в группах людей с повышенным риском развития заболевания, но положительный результат скринингового теста нуждается в обязательном подтверждении при более углубленном обследовании.

*Скрининговое обследование:*

- ультразвуковое исследование почек и печени у членов семьи пациента с поликистозной болезнью почек,
- исследование осадка мочи и проведение аудиометрии у детей, родственники которых болеют наследственным нефритом

Каким бы эффективным не был скрининговый тест, его проведение не всегда оправдано из-за вероятности возникновения эффекта ярлыка (labeling) – психологического воздействия результатов теста или диагноза на пациента.

*Эффект ярлыка:*

высокая вероятность развития злокачественных образований после 60-ти лет по данным скринингового теста, заставляет потенциального больного модернизировать образ жизни, проходить регулярное обследование (положительный эффект теста), но ожидание, растянутое на годы, провоцирует ипохондрию, депрессию, психосоматические осложнения (эффект ярлыка).

Часто единственным источником информации об эффективности и безопасности медицинского вмешательства является регистр пациентов – база унифицированных данных, в которую объединяют больных с каким-либо общим признаком

или признаками, конкретными диагнозами [3, 10]. Регистры являются ценным дополнением к любому типу клинических исследований, поскольку фиксируют реальные исходы медицинских вмешательств. В регистрах вероятность систематической ошибки выше, чем в экспериментальных исследованиях, но регистр позволяет систематизировать информацию по пациентам, которая накапливается, не зависимо от уровня вовлеченности в доказательный процесс курирующих клиницистов или их способности к аналитическому мышлению. С помощью регистров пациентов решают научные, социальные, политические задачи, но, главное, они помогают дать ответ на практические вопросы:

- оценить влияние определенных факторов на развитие и течение заболевания, его исходы, выявить факторы риска;
- оценить объем оказания медицинской помощи и сравнить ее качество в реальной жизни со стандартом;
- оценить качество жизни пациента;
- оценить необходимые экономические затраты.

Регистр формируют на основании плана (протокола), в котором указаны цель, задачи, критерии отбора, использованные классификации, термины, коды. Протокол уточняет методы сбора первичных данных (предназначенных именно для этого регистра) и источники вторичных (собранных для других целей, но пригодных для формируемого регистра), информацию о воздействии (лечении), методы выявления его результатов, оценки и анализа. Длительность наблюдения за пациентами, включенными в регистр, должна быть достаточной для получения предусмотренных протоколом результатов, но в большинстве случаев регистры создают для многолетнего наблюдения. Если данные о пациенте, включенном в регистр, перестают поступать, необходимо фиксировать сведения о причине такой «потери» (выздоровление, смерть, смена места жительства, отказ от контакта, др.).

Регистр должен соответствовать требованиям Закона Украины «Про захист персональних даних» (документ 2657-12, текущая редакция от 02.02.2014) и Закона Украины «Про інформацію» (документ 2297-17, текущая редакция от 30.05.2014) [2].

*Регистр пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в Украине.*

Цель – создание единой системы учета пациентов с ХБП, контроля, стандартизации и клинко-лабораторного мониторинга показателей диагностических и лечебных вмешательств у них **для улучшения качества оказания медицинской помощи;**

**ЗАДАЧИ:**

- **изучить** заболеваемость и распространенность ХБП, динамику эпидемиологической картины,
- **получить достоверную информацию о реальной клинической практике, оценить эффективность терапии и ее качество, использование стандартов лечения,**

- классификация - [http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd](http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd);
- критерии отбора – наличие ХБП, проживание на территории Украины;
- первичные данные – учетная форма №167/0 “Реєстраційна карта хворого з хронічною хворобою нирок (ХХН) або трансплантованою ниркою”;
- вторичные данные – архивный материал стационаров (истории болезни), отчеты главных областных специалистов, руководителей отделов заместительной почечной терапии, заведующих отделениями нефрологии.

Качество научных данных и достоверность информации о медицинском вмешательстве зависит от правильного выбора типа исследования, т. е. соответствия дизайна исследования его задачам (рис. 1).



Рис. 1 – Соответствие дизайна и задач исследований: примеры

Достоверность доказательств возрастает в четко определенной последовательности, составляя так называемую иерархию (рис. 2).

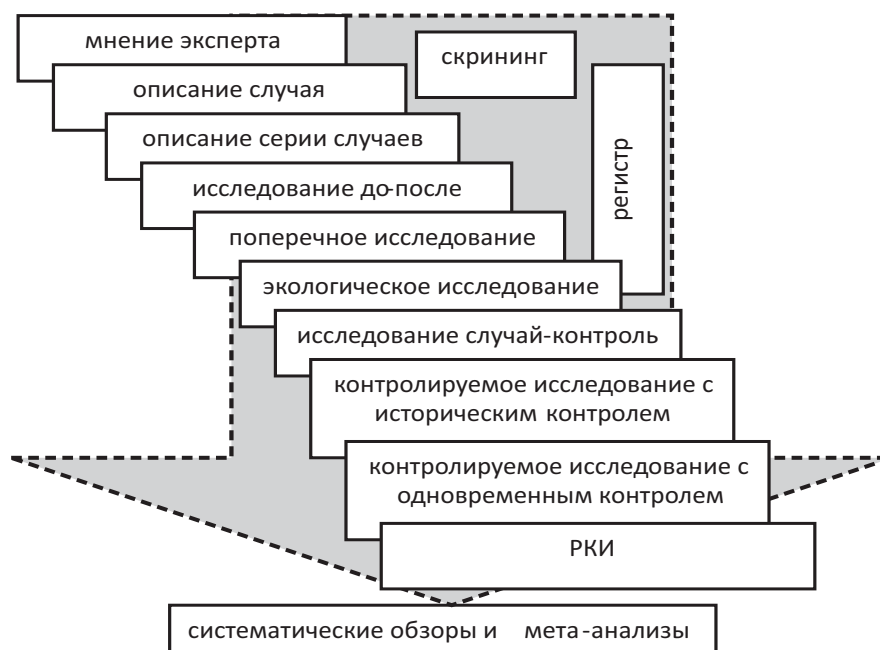


Рис. 2 – Иерархия клинических исследований с учетом достоверности доказательств



Наиболее убедительные по доказательствам исследования становятся основой руководств по медицинским вмешательствам. В шкале убедительности доказательств выделяют степени доказанности (или категории, классы доказательности) [6, 7].

<i>Классы доказательности.</i>		
<b>Степень доказанности: качество исследования</b>	<b>Определение полученного эффекта</b>	<b>Обоснование</b>
А: высокое качество - веские, убедительные доказательства	соответствует тому, что ожидался	несколько независимых исследований с однородными (совпадающими) результатами, обобщенные в систематических обзорах или $\geq 2$ исследований 1-го уровня* $\pm$ многочисленные устойчивые данные 2-4 уровня*, или мета-анализ
В: среднее качество - относительно (достаточно) убедительные доказательства	приближается к тому, что ожидался, но возможны отличия	результаты одного исследования высокого качества или нескольких независимых, но близких по целям исследований или одно исследование 1-го уровня* $\pm$ данные 2-4 уровня*, или систематический обзор когортных исследований или исследований случай-контроль
С: низкое качество - ограниченные доказательства (их недостаточно для создания рекомендации, но можно использовать при определенных условиях)	значительно отличается от того, что ожидался	результаты одного хорошо спланированного исследования или данные 2-4 уровня* неустойчивые (исследование случай-контроль, серия случаев, когортные исследования)
Д: очень низкое качество - отсутствие доказательств, основанных на научных данных (применение в определенной ситуации не рекомендуется)	далек от того, что ожидался	мнение экспертов или не менее одного исследования 3-4 уровня* $\pm$ эмпирические данные, основанные на патофизиологических принципах
Е: «отрицательное» качество – доказательство противоположного (негативного) эффекта	противоположен тому, что ожидался	исследования 1-5 уровня*

Примечание: \*уровни доказательности представлены ниже.

Сила рекомендаций определяет уровни доказательности, классическое определение которым дал [11].

<i>Уровни доказательности</i>	
<b>Уровень доказательности</b>	<b>Обоснование</b>
1	мета-анализ ККИ с рандомизацией
2	$\geq$ одно хорошо спланированное экспериментальное исследование, РКИ
3	нерандомизированные клинические испытания: когортные исследования, исследования с группой исторического контроля, случай-контроль
4	$\geq 2$ спланированных нерандомизированных клинических исследований, исследование случаев, описательные исследования, ретроспективные исследования, анализ архивных данных
5	описание случаев, серий случаев, мнение экспертов, исследования любого дизайна низкого методического качества

Обозначение уровня доказательности в формате 1-2-3-4-5 или I-II-III-IV-V, а качества доказательств А-В-С-Д-(Е) исторически зависело от точки приложения градаций (РКИ или клиническое руководство) и предпочтения авторов. Современные клинические руководства стремятся упростить указанные классификации доказательств, сохраняя общие принципы.

*Шкала сили рекомендацій:*

**Клиническое практическое руководство для гломерулонефрита  
(Clinical practice guideline for glomerulonephritis) KDIGO 2012 [13]**

Уровень	подразумевается, что		
	пациенты придерживаются их	клиницисты применяют их	главная линия поведения
1 рекомендуем	в большинстве		принять как план действия или в качестве критериев деятельности
2 предлагаем	в значительной части, но не все	у части пациентов с учетом индивидуальных особенностей, ценностей и предпочтений	обсуждение с заинтересованными сторонами перед принятием решения
не оценивается	носит декларативный характер, поскольку есть здравый смысл, но научных доказательств не достаточно		

Рядом с видом вмешательства в тексте руководств, как правило, указывают уровень доказательности.

**Рекомендации KDIGO 2012 по лечению первого эпизода стероидочувствительного нефротического синдрома у детей (болезнь минимальных изменений, подтвержденная или предполагаемая)  
(адаптировано [12])**

Глюкокортикостероиды	Применение			Уровень
	длительность	режим	доза	
Общая длительность	≥12 недель			1B
Основная терапия	4-6 недель			1B
		ежедневно		1C
			2 мг/кг (≤60 мг/с)	1D
Поддерживающая терапия		через день	1.5 мг/кг	1D
	от 2 до 5-ти месяцев	постепенное снижение		1B

На каждом из этапов изучения доказательств мы пропускаем имеющуюся информацию через фильтр здравого смысла, знаний, собственного опыта, интуиции (рис. 3).



Рис. 3 - Формирование доказательной базы (адаптировано [11])

Высшим уровнем доказанности, бесспорно, обладают РКИ. Все большее значение приобретают и биомедицинские исследования по проверке гипотез, основанные на разработке сложных моделей, математическое моделирование — эти исследования тесно связаны с развитием теории. Но в ежедневной клинической практике непосредственный исполнитель РКИ (исследователь-клиницист) является ведомым, придерживаясь протокола исследования, созданного командой специалистов и менеджеров. В то же время нижние ступени иерархии клинических исследований, организатором и исполнителем которых может и должен стать врач — участник клинического процесса, имеют значение в процессе создания доказательной базы. И вопрос не только в том, что этические нормы общества часто отдают предпочтение именно наблюдательным наблюдениям, или традициям общества. Личный опыт каждого бесценен, но не умение или не желание оформить его в четко спланированное эмпирическое исследование, аналитическая инертность практического врача оставляет индивидуальные знания узкому кругу коллег, хотя может стать источником имеющихся доказательств, иногда — единственным. На уровне клинициста при правильной организации процесса можно и нужно получать качественные данные в исследованиях случаев и серии случаев, одномоментных исследованиях и исследованиях до-после, создавать регистры пациентов. При модернизации регистра легко спланировать когортные исследования и исследования случай-контроль, а при наличии навыков научной организации — провести контролируемые экспериментальные исследования в рамках утвержденных протоколов диагностики и лечения. Формирование базы для рекомендаций уровня 1 и 2 со степенью доказанности А и В начинается с уровней 5, 4, 3, степени С и D. Успех зависит от качества и достоверности собранной и проанализированной информации.

#### ЛИТЕРАТУРА<sup>^</sup>

1. *Гринхальк Т. Основы доказательной медицины* / Т. Гринхальк ; пер. с англ. - М. : Гэотар-мед, 2004. — 240 с.
2. Законодавство України [Електронний ресурс] / Верховна Рада України 1994-2014. - Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/>.
3. *Кельмансон И. А. Принципы доказательной медицины* / И. А. Кельмансон. — СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2004. — 240 с.
4. *Колесник Н. А. Теория и практика доказательной медицины* / Н. А. Колесник, В. Н. Непомнящий, Е. С. Самусева. — К. : Полиграфплюс, 2006. — 200 с.
5. *Мальцев В. И. Методология проведения клинических исследований* / В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, Д. Ю. Белоусов // Украинський медичний часопис. — 2001. - № 5 (25). — С. 49-80.
6. *Медицина, основанная на доказательствах* / Ш. Е. Страус, В. С. Ричардсон, П. Глацейло, Р. Б. Хейнс; пер. с англ. под ред. В. В. Власова, К. И. Сайткулова. — М. : ГЕОТАР-Медиа, 2010. — 320 с.
7. *Петров В. И. Медицина, основанная на доказательствах [учебное пособие]* / В. И. Петров, С. В. Недогода. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 144 с.
8. *Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины* / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер ; пер с англ. С. Е. Башинского, С. Ю. Варшавского. - М. : Медиа Сфера, 1998. - 352 с.
9. *Хенеган К. Доказательная медицина* / К. Хенеган, Д. Баденоч ; пер. с англ. под ред. В. И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 128 с.
10. *Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины : [пособие]* / Е. А. Корнышева, Д. Ю. Платонов, А. А. Родионов, А. Е. Шабашов. — Тверь : [б. в.], 2009. - 80 с.
11. *Evidence-based medicine: How to practice & teach EBM* / D. L. Sackett, W. S., Richardson, W. Rosenberg, R. B. Haynes. - New York : Churchill Livingstone, 1997. - 250 p.
12. *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH-GCP [Электронный ресурс] / 2014 ICH. - Режим доступа : <http://www.ich.org>.*
13. *KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis* // *Kidney Int. Suppl.* — 2012. — Vol. 2 (S. 2). — P. 139-274.
14. *KT Clearinghouse [Электронный ресурс] / Canadian institute of health research, Centre for evidence-based medicine. — Toronto, 2000-2011. - Режим доступа: <http://ktclearinghouse.ca/ceb/med/practise>.*
15. *Oxford Handbook of Epidemiology for Clinicians* / H. Ward, M. B. Toledano, G. Shaddick [et al.]. — Oxford University Press, 2012. — 388 p.
16. *Oxman A. D. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group* / A. D. Oxman, D. L. Sackett, G. H. Guyatt // *JAMA.* — 1993. — Vol. 270 (17). — P. 2093-2095.
17. *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Электронный ресурс] / 2014 World Medical Association, Inc. - Режим доступа : <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>*

Надійшла до редакції 20.11.2014

Прийнята до друку 28.11.2014